

Konsultationsfassung S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom

Version 3.01 – August 2023

AWMF-Registernummer: 032-0100L

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich **NICHT** gestattet.

Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 28.09.2023 an: leitlinien@dgvs.de

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Die S3-Leitlinie wurde auf eine Living Guideline mit regelmäßigen Updates umgestellt. In der vorliegenden Aktualisierung lag der Schwerpunkt in den Bereichen Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening (Kapitel 4), Chirurgische Therapie (Kapitel 6) sowie Palliativversorgung und supportive Therapien (Kapitel 9).

[Kapitel 4](#)

Kapitel 4.1 Risikofaktoren

Es gibt weiterhin keine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos (Empfehlung 4.1). Allerdings wird empfohlen, auf übermäßigen Alkoholkonsum und jeglichen Tabakkonsum zu verzichten (Empfehlung 4.2) und sich regelmäßig körperlich zu bewegen (Empfehlung 4.4). Bestimmte Vorerkrankungen können das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, erhöhen (Empfehlung 4.5).

Kapitel 4.4 Screening

Die Leitlinie empfiehlt, bei asymptomatischen Individuen ohne erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom keine Screeninguntersuchungen durchzuführen (Empfehlung 4.13). Selbst wenn ein erhöhtes Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom bekannt ist oder vermutet wird, sollte dies bei asymptomatischen Personen keine Screeninguntersuchungen auslösen, da Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Gallensteine, NASH u.a. das Risiko nur gering erhöhen (Empfehlung 4.14).

Personen, die die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen (Empfehlung 4.15) oder an einer hereditären chronischen Pankreatitis leiden (Empfehlung 4.18), können Surveillance-Untersuchungen angeboten werden. Diese sollen auch Trägern einer wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen Keimbahnvariante (Empfehlung 4.16), die mit mindestens einem, am Pankreaskarzinom Erkrankten, verwandt sind, angeboten werden. Gleiches gilt für Personen mit Peutz-Jeghers Syndrom oder Trägern einer wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen STK11- oder CDKN2A-Genvariante (Empfehlung 4.17). Als Screeningverfahren werden MRT/MRCP und/oder der endoskopische Ultraschall empfohlen (Empfehlung 4.19).

Beginnen sollte das Screening bei Hochrisiko-Individuen für ein familiäres Pankreaskarzinom ohne bekannte Keimbahnmutation ab 50-55 Lebensjahren oder 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie. Für Träger einer wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen Variante in einem prädisponierenden Gen und mindestens einem, an einem Pankreaskarzinom erkrankten, erstgradig Verwandten gilt ähnliches. Bei Individuen mit einer wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen CDKN2A-Keimbahnvariante oder einem Peutz-Jeghers Syndrom sollte mit 40 Jahren oder 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie mit dem Screening begonnen werden. Bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis sollte 20 Jahre nach Krankheitsbeginn, spätestens aber in einem Alter von 40 Jahren mit dem Screening begonnen werden (Empfehlung 4.20).

Kapitel 6

Kapitel 6.2 Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik

Eine diagnostische Laparoskopie sollte bei resektablen Pankreaskarzinomen bei Tumoren >3 cm und/oder Aszites und/oder einem CA 19-9 >500 U/ml (ohne Cholestase) durchgeführt werden. Hintergrund der Empfehlung ist eine bei dieser Konstellation häufiger vorliegende Mikrometastasierung (Empfehlung 6.6).

Kapitel 9

Kapitel 9.1 Palliativversorgung und supportive Therapie

Für die palliative Situation betont die Leitlinie die Bedeutung einer frühzeitigen Information und eines frühen Angebots einer Palliativversorgung, unabhängig vom Krankheitsstadium (Empfehlungen 9.1; 9.2). Dazu soll ein Bedarfsassessment durch ein SPV-Team durchgeführt werden (Empfehlung 9.3). In komplexen Situationen sollte eine spezialisierte Palliativversorgung erfolgen (Empfehlung 9.4).

Kapitel 9.2 Erfassung von Symptomen, Patient-reported-outcomes, Lebensqualität

Supportive Therapien sollen allen Patienten unabhängig von der Krankheitsphase angeboten werden. Es soll ferner ein Screening auf typische belastende Symptome und psychosoziale Belastungen erfolgen. Dazu sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden (Empfehlungen 9.5 - 9.9). Auch eine Schmerzanamnese und eine schmerzbezogene klinische Untersuchung soll Bestandteil jeder klinischen Untersuchung sein (Empfehlung 9.10).

Kapitel 9.3 Ernährung

Die Leitlinie empfiehlt ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährung mit etablierten Instrumenten (Empfehlung 9.10), bei Problemen ein Assessment und eine Beratung durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft (Empfehlung 9.12), ggf. auch eine enterale oder parenterale Ernährung (Empfehlung 9.13). Des Weiteren finden sich therapeutische Empfehlungen bei inkompletter und kompletter maligner Obstruktion (Empfehlungen 9.22 - 9.27).

Kapitel 9.5 Primäre Antikoagulation

Eine primärprophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin kann bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Nutzen-/Risiko-Abwägung durchgeführt werden (Empfehlung 9.28).

Kapitel 9.6 Rehabilitation und Nachsorge

Eine postoperative Anschlussheilbehandlung sowie eine strukturierte Nachbetreuung sollten angeboten werden (Empfehlung 9.29 - 9.31).

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	9
1.1 Herausgeber	9
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en).....	9
1.3 Finanzierung der Leitlinie	9
1.4 Kontakt.....	9
1.5 Zitierweise	9
1.6 Besonderer Hinweis	10
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	10
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	11
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	12
1.9.1 Koordination.....	12
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
1.9.3 Arbeitsgruppen.....	15
1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	16
1.9.5 Patientenbeteiligung	16
1.9.6 Methodische Begleitung	16
1.10 Abkürzungsverzeichnis	17
2 Einführung	24
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	24
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	24
2.1.2 Adressaten	30
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	31
2.2 Grundlagen der Methodik.....	32
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	32
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	38
2.2.3 Statements	40
2.2.4 Expertenkonsens (EK)	40
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	41

3	Epidemiologie.....	42
4	Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening.....	43
4.1	Risikofaktoren für ein sporadisches Pankreaskarzinom in der Normalbevölkerung.....	43
4.1.1	Ernährung.....	43
4.1.2	Genussmittel	51
4.1.3	Berufsbedingte Risikofaktoren.....	54
4.1.4	Körperliche Aktivität und weitere Risikofaktoren.....	55
4.1.5	Vorerkrankungen.....	56
4.1.6	Hereditäre chronische Pankreatitis	64
4.2	Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein erbliches Pankreaskarzinom	65
4.2.1	Familiäres Pankreaskarzinom	65
4.2.2	Genetische Tumorrisikosyndrome mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko	67
4.3	Prophylaxe und Prävention bei Risikopatienten	70
4.4	Screening.....	70
4.4.1	Screening bei asymptomatischer Normalbevölkerung	70
4.4.2	Screening Untersuchungen / Programme für Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom.....	72
4.4.2.1	Risikogruppen für ein sporadisches Pankreaskarzinom.....	72
4.4.2.2	Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom	72
4.4.2.3	Individuen aus Familien mit genetischen Tumorrisikosyndromen, die mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind	74
4.4.2.4	Individuen mit einer hereditären, chronischen Pankreatitis	75
4.4.2.5	Screeningverfahren	76
4.4.2.6	Beginn von Screeningmaßnahmen	77
5	Diagnostik.....	79
5.1	Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen	79
5.2	Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik	81
5.3	Histologie, Zytologie und Labordiagnostik	82
5.3.1	Zytologische Diagnostik.....	82
5.3.2	Laboruntersuchungen	82
5.3.3	Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas.....	83
5.4	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik.....	84
5.5	Zystische Prozesse	88

5.6	Therapieevaluation in der palliativen Situation	92
6	Chirurgische Therapie	93
6.1	Einleitung.....	93
6.1.1	Mindestfallzahlen.....	94
6.2	Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik	95
6.3	Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom	98
6.3.1	Kriterien der Resektabilität.....	99
6.3.1.1	Kriterien von Seiten des Patienten: Alter, ECOG.....	99
6.3.1.2	Kriterien der Resektabilität von Seiten der Tumorbiologie	102
6.3.1.3	Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors	104
6.3.1.4	Infiltration von Gefäßen.....	105
6.3.2	Resektion des Primärtumors bei Metastasierung.....	112
6.4	Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen	114
6.5	Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen.....	115
6.6	Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe	116
6.7	Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe	117
6.8	Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom.....	117
6.8.1	Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie.....	117
6.8.2	Resektionsausmaß	118
6.8.2.1	Karzinome des Pankreaskopfes	118
6.8.2.2	Klassischer Whipple versus pp-Whipple.....	118
6.8.2.3	Karzinome im Pankreasschwanz.....	119
6.8.2.4	Karzinome im Pankreaskorpus	119
6.8.3	Lymphadenektomie.....	119
6.9	Laparoskopische Chirurgie	123
6.10	Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats	127
6.11	Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats	129
7	Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms	133
7.1	Adjuvante Therapien	133
7.2	Neoadjuvante Therapien.....	142

7.3	Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie	149
8	Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms	151
8.1	Einführung	151
8.2	Indikation zur Chemotherapie	151
8.3	Monochemotherapie.....	155
8.3.1	Gemcitabin-Monotherapie	155
8.3.2	5-FU-Monotherapie	157
8.4	Kombinationstherapien	158
8.4.1	5-FU-basierte Kombinationschemotherapien	158
8.4.1.1	FOLFIRINOX	158
8.4.1.2	Andere 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien	159
8.4.2	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien.....	160
8.4.2.1	Kombination von Gemcitabin und nab-Paclitaxel.....	161
8.4.2.2	Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen.....	162
8.4.2.3	Andere Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapien	162
8.5	Molekularbiologisch gezielte Therapien	163
8.5.1	Gemcitabin/Erlotinib.....	163
8.5.2	Gemcitabin plus andere molekular gezielt wirkende Substanzen.....	165
8.6	Therapie in molekularen Subgruppen	166
8.6.1	BRCA1/2 Mutation	166
8.6.1.1	Platin-basierte Therapie bei BRCA 1/2 Mutation	166
8.6.1.2	PARP-Inhibitoren	167
8.6.1.2.1	Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Maintenance-Therapie	168
8.6.2	Immuntherapeutika in der palliativen Therapie	170
8.6.2.1	Diagnostische Verfahren zur Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität	170
8.6.2.2	Effekt von Immuntherapeutika in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms	171
8.7	Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie	172
8.7.1	Indikationsstellung	172
8.7.2	Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie	172
8.7.2.1	Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan plus 5-FU/FA.....	173
8.7.2.2	Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin und 5-FU	174
8.7.2.3	Weitere Optionen der Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-Vorthherapie	175
8.7.3	Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX	175
8.7.4	Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status	176
8.7.5	Behandlung in späteren (>2) Therapielinien	176
8.8	Rolle der Strahlentherapie	177

8.8.1	Indikation zur Strahlentherapie	177
8.8.2	Strahlentherapeutische Konzepte	178
9	Palliativversorgung, supportive Therapie und Nachsorge	181
9.1	Palliativversorgung und supportive Therapie.....	181
9.2	Erfassung von Symptomen, Patient-reported-outcomes, Lebensqualität.....	183
9.3	Ernährung	185
9.4	Cholestase und tumorbedingte Stenose des oberen GI-Trakts.....	188
9.4.1	Stents	188
9.4.2	Biliodigestive Anastomose.....	190
9.4.3	Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose.....	191
9.4.4	Stenose des oberen GI-Traktes	191
9.5	Primäre Antikoagulation	194
9.6	Rehabilitation und Nachsorge	196
9.6.1	Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms	196
9.6.2	Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion.....	196
10	Qualitätsindikatoren	198
11	Anhang	202
11.1	Änderungen in der Version 3	202
12	Abbildungsverzeichnis	215
13	Tabellenverzeichnis	216
14	Literaturverzeichnis	218

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 80
14057 Berlin

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 3.01, 2023, AWMF-Registernummer: 032-0100L <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

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

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

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

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion 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 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 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

Gesundheitssystemen 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 3. Aktualisierung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom (Version 3.0). Diese Leitlinie ist über die folgenden Seiten zugänglich:

- Homepage der DGVS (www.dgvs.de),
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>),
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-0100L>),
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

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

- Kurzfassung der Leitlinie,
- Version für Laien (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport

Alle diese Dokumente sind ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Ulm
Prof. Dr. med. Julia Mayerle, Universitätsklinikum München

Leitliniensekretariat

Pia Lorenz, M.Sc., DGVS Berlin
Nadine Fischer, M.Sc., DGVS Berlin

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der folgenden Tabelle sind die beteiligten Personen der 2. Aktualisierung (2021) aufgelistet. Die Autoren, die an der ersten Auflage (2006 und an der 1. Aktualisierung (2013) beteiligt waren, sind in den Vorgängerversionen (siehe Leitlinienarchiv unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>) aufgeführt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebende Onkologie	Prof. Dr. Stefan Böck Prof. Dr. Lars Grenacher
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. Andreas Schreyer
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	Prof. Dr. Stefan Rolf Benz
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Volker Heinemann Prof. Dr. Marianne Sinn
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Dr. Parvis Sadjadian
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRIO)	Dipl. Oec. Troph. Christine Reudelsterz
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG e.V. (ARO)	Prof. Dr. Thomas Brunner Prof. Dr. Frank Zimmermann
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	PD Dr. Alexander Stein

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dipl.-Psych. Beate Hornemann
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Arbeitskreis der Pankreatektomierten e.V. (AdP)	Horst Neuendorf Bernd Rühling
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreas (CALGP) der DGAV	Prof. Dr. Christiane Bruns Prof. Dr. Tobias Keck Prof. Dr. Jens Werner
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u. Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Christiane Bruns Prof. Dr. Thilo Hackert Prof. Dr. Tobias Keck Prof. Dr. Waldemar Uhl Prof. Dr. Jens Werner
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Christiane Bruns Prof. Dr. Tobias Keck Prof. Dr. Jens Werner
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Karel Caca
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Johann Ockenga
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Volker Ellenrieder Dr. Thomas Ettrich Prof. Dr. Thomas Gress Dr. Angelika Kestler Prof. Dr. Patrick Michl Prof. Dr. Jonas Rosendahl Prof. Dr. Roland Schmid Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Reiner Siebert

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Volker Heinemann Prof. Dr. Volker Kunzmann PD Dr. Helmut Oettle Prof. Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DEGIM)	Prof. Dr. Julia Mayerle
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Ken Herrmann
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	PD Dr. Ulrich Wedding
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. Irene Esposito Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Prof. Dr. Thomas Brunner PD Dr. Sabine Semrau
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Andreas Schreyer
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Robert Grützmann Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick
Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG)	PD Dr. Christoph Gubler - Beobachterstatus
Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)	Dr. Angela Djanani - Beobachterstatus

Die Leitliniengruppe besteht aus Vertretern aller an der histopathologischen Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms im ambulanten und stationären Bereich beteiligten Fachgruppen, einschließlich der Selbsthilfegruppen. Die jeweiligen Fachgesellschaften bzw. Verbände wurden bereits bei der vorangegangenen Aktualisierung (2020/2021) angeschrieben und gebeten, Vertreter*innen ihrer Gruppierung in die Leitliniengruppe zu entsenden. Bei der aktuellen Aktualisierung wurde die weitere Teilnahme noch einmal kurz abgefragt und schriftlich bestätigt.

Die Erarbeitung der Kapitel erfolgte in den Arbeitsgruppen. Weitere Informationen zu den Mitgliedern der Arbeitsgruppen können dem Leitlinienreport entnommen werden.

1.9.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Qualitätsindikatoren	Dr. Susanne Blödt, Prof. Dr. Thomas Brunner, Dr. Markus Follmann, Dr. Michael Gerken, Prof. Dr. Lars Grenacher, Dr. Angelika Kestler, Prof. Dr. Julia Mayerle, Dr. Johannes Rückher, Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Prof. Dr. Waldemar Uhl, PD Dr. Simone Wesselmann
AG übergreifend	Horst Neuendorf, Bernd Rühling, Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Chirurgische Therapie	Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Prof. Dr. Wolfgang Uhl Prof. Dr. Christiane Bruns, Dr. Thomas Ettrich, Prof. Dr. Patrick Michl, Prof. Dr. Andreas Schreyer
Diagnostik	Prof. Dr. Lars Grenacher, Prof. Dr. Julia Mayerle Prof. Dr. med. C. Dietrich, Prof. Dr. Irene Esposito, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Tobias Keck, Prof. Dr. Roland Schmid
Neoadjuvante/adjuvante Therapie	Prof. Dr. Thomas Brunner, Prof. Dr. Thilo Hackert, Prof. Dr. Marianne Sinn Prof. Dr. Robert Grützmann, PD Dr. Helmut Oettle
Palliative Therapie	Prof. Dr. Volker Heinemann Prof. Dr. Volker Kunzmann, Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, PD Dr. Sabine Semrau, Prof. Dr. Frank Zimmermann
Risikofaktoren/Screening/Risikogruppen	Prof. Dr. Thomas Gress Prof. Dr. Stefan Rolf Benz, Prof. Dr. Karel Caca, Dr. Angelika Kestler, Prof. Dr. Jonas Rosendahl, Prof. Dr. Reiner Siebert, Prof. Dr. Jens Werner
Supportive Therapie	Prof. Dr. Stefan Böck, PD Dr. Ulrich Wedding Prof. Dr. Volker Ellenrieder, Dipl.-Psych. Beate Hornemann, Prof. Dr. Johann Ockenga, Dipl. Oec. Troph. Christine Reudelsterz, Dr. Parvis Sadjadian, PD Dr. Alexander Stein
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Steuergruppe

Die Mitglieder der Steuergruppe wurde von den an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften im Einvernehmen mit den Leitlinienkoordinierenden benannt. Sie übernehmen jeweils Verantwortung für einen Themenkomplex des Updates. Die Steuergruppe legt die Schlüsselfragen für das Update der Leitlinie fest und priorisiert die Bearbeitung der Fragen zeitlich. Die Mitglieder der Steuergruppe fungieren zugleich als Leiter*innen der jeweiligen Arbeitsgruppen.

Steuergruppe (alphabetisch, Koordinatoren fett markiert)

Brunner T., Ettrich T., Follmann M., Gress T., Grenacher L., Hackert T., Heinemann V., Karge T., Kestler A., Köster M.-J., Langer T., Lynen Jansen P., **Mayerle J.**, Nothacker M., Rütters D., **Seufferlein T.**, Sinn S., Tannapfel A., Uhl W.

1.9.5 Patientenbeteiligung

Vertreter der Selbsthilfeorganisation Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP) waren an der 3. Aktualisierung der Leitlinie direkt beteiligt.

1.9.6 Methodische Begleitung

- durch das Leitlinienprogramm Onkologie:
 - Dr. med. Monika Nothacker (AWMF-IMWi), Berlin
 - Dr. rer. medic. Susanne Blödt (AWMF-IMWi), Berlin
 - Dr. Markus Follmann, MPH, MSC (OL-Office), Berlin
 - Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (OL-Office), Berlin
- durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):
 - PD Dr. Petra Lynen Jansen, Berlin
 - Pia Lorenz, M.Sc., Berlin
 - Nadine Fischer, M.Sc., Berlin
- durch externe Auftragnehmer:
 - Abteilung Wissensmanagement der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG):
 - Steffi Derenz, Berlin
 - Marie-Jolin Köster, Berlin
 - Dana Rütters, Berlin

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)
ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
AdP	Arbeitskreis der Pankreatektomierten
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie
AHC	Arteria hepatica communis
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG
ALP	Alkaline phosphatase
AMS	Arteria mesenterica superior
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCO-PCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie vorläufige klinische Stellungnahme (Engl.: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion)
ATM	Ataxia- Teleangiectasia Mutated
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen
BID	Bis in die, zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BR	grenzwertig resektabel (Engl.: borderline resectable)
BRCA 1/2	Brustkrebsgen1/2 (Engl.: Breast Cancer Associated Gene 1/2)

Abkürzung	Erläuterung
BRPC	Borderline-resezierbarer Bauchspeicheldrüsenkrebs (Engl.: Borderline resectable pancreatic cancer)
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CALGP	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CAPS	Internationales Konsortium für Vorsorgeuntersuchungen beim Bauchspeicheldrüsenkrebs (Engl.: International Cancer of the Pancreas Screening Consortium)
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A (Engl.: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A)
CDR	clinical decision rule
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CGS	Clinical Guideline Services
CONKO	Charité Onkologie
CR	Complete response
CRM	circumferential resection margin
CT	Computertomographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin

Abkürzung	Erläuterung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC	Ductus Choledochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (engl.: Epidermal growth factor)
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPCAM	Epitheliales Zelladhäsionsmolekül (Engl.: Epithelial cell adhesion molecule)
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Myeloma
FANCC/ FANCG	Fanconi-Anämie-Gruppe-C-Protein (Engl.: Fanconi anemia group C protein)
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FDA	Food and Drug Administration (Behörde in den USA)

Abkürzung	Erläuterung
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
FFCD/SFRO	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive / Société Française de Radiothérapie Oncologique
FPC	familiäres Pankreaskarzinom
FU	Fluorouracil
G-CSF (eng)	granulocyte colony-stimulating factor
GCP	Good Clinical Practice
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GEM	Gemcitabin
GERCOR	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HDR	Homologe Rekombinationsreparatur (Engl.: Homology Directed Repair)
HNPPC (eng)	Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma Syndrome (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)
HR	Hazard ratio
IAP	Internationale Vereinigung für Pankreatologie (Engl.: International Association of Pancreatology)
IMEBI	Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
ITT	Intention To Treat
JPS	Japanische Pankreas-Gesellschaft (Engl.: Japan Pancreas Society)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel

Abkürzung	Erläuterung
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, AG in der DKG
LA	Lokal fortgeschritten (Engl.: locally advanced)
LAPC	Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom (Engl.: Locally advanced pancreatic cancer)
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LK	Lymphknoten
LNR	lymph node ratio
LoE	Level of Evidence
MCN	muzinösen zystischen Neoplasie
MLH1	MutL Homolog 1 Gen
MMRd	Mismatch Reparatur Defizienz
MPACT	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial
MRCP	Magnetresonanzzholangiopankreatikographie
MRT / MR	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-Generation Sequencing
NOD	Neu auftretender Diabetes (Engl.: New Onset Diabetes)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
ORR	Objective Response Rate

Abkürzung	Erläuterung
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PALB2	Partner and localizer of BRCA2 gene
PanIN	Intraepitheliale Neoplasie des Pankreas (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)
PDAC	duktales Pankreas-Adenokarzinom (Engl.: pancreatic ductal adenocarcinoma)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PMS	Mismatch Repair Endonuklease
PR	partial response
PrIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie
PS	Performance Status
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PV	Pfortader (Engl.: Confluens venosum)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
R	Resektabel (resectable)
R0	Resektion im Gesunden
RCT	Radiotherapie/ Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SGG	Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (Société Suisse de Gastroentérologie)
SIRT	selektive interne Radiotherapie

Abkürzung	Erläuterung
SPC	sporadic pancreatic cancer
SR	Systematische Übersichtsarbeit
SR	Systematischer Review
STK 11	Serin/Threonin Kinase 11
TC	Truncus coeliacus
TMB	Tumormutationslast (Engl.: Tumor mutational burden)
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
UICC	Union international contre le cancer
US	Ultraschall
USA	United States of America
USPSTF	US Preventive Services Task Force, US-amerikanische Arbeitsgruppe für Präventivmaßnahmen
VCI	Vena cava inferior
VMS	Vena mesenterica superior
WBC	Zahl weisser Blutkörperchen (white blood count)
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
WOPN	Walled-off pancreatic necrosis

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Zielsetzung des Updates der Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ ist die Sicherstellung einer evidenzbasierten, flächendeckenden, optimalen Versorgung von Patient*innen mit exokrinem Pankreaskarzinom. Das Update der Leitlinie soll letztlich dazu beitragen, dass das Überleben von Patient*innen mit resektablem, grenzwertig resektablem und nicht resektablem/metastasiertem Pankreaskarzinom bei guter Lebensqualität verlängert wird.

Die Schlüsselfragen der Aktualisierung 2012/2013, 2020/2021 und 2021-2023 sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Diese wurden jeweils zu Beginn der Aktualisierungen von den Leitliniengruppen priorisiert.

Tabelle 4: Schlüsselfragen Aktualisierung 2012/2013 und 2020/2021

Schlüsselfragen	
Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen	
Welche Screening Untersuchungen/Programme sollen bei Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein (a) sporadisches und b) familiäres/hereditäres Pankreaskarzinom angeboten werden?	2021-2023
Welche endogenen und exogenen Risikokonditionen sind in der Normalbevölkerung mit einem erhöhten Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom verbunden? Inhaltlich erfolgte eine Einschränkung auf die folgenden Themenbereiche: <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen • Lifestyle (Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität) • Ernährung 	2021-2023
Welche Laboruntersuchungen sind zur Prävention/Frühdiagnose des Pankreaskarzinoms in einer asymptomatischen Normalbevölkerung geeignet?	2020/2021
Welche genetischen Untersuchungen erlauben die Erkennung von Individuen mit einem erhöhten hereditären Pankreaskarzinomrisiko?	2020/2021
Sollen diese genetischen Untersuchungen bei Individuen mit positiver Familienanamnese für Bauchspeicheldrüsenkrebs durchgeführt werden?	2020/2021
Welche bildgebenden Verfahren erlauben in der asymptomatischen Bevölkerung eine Prävention oder Frühdiagnose des Bauchspeicheldrüsenkrebs?	2020/2021
Diagnostik	

Schlüsselfragen	
Hat die PET-CT Vorteile zur Beurteilung der präoperativen Ausbreitung eines Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Sollte beim resektablen Pankreaskarzinom routinemäßig ein präoperatives MRT der Leber mit Kontrastmittel durchgeführt werden, um eine hepatische Metastasierung auszuschließen?	2020/2021
Nutzen einer präoperativen Staging-Laparoskopie?	2012/2013
Welche diagnostischen Verfahren sollten zur weiteren Abklärung von z.B.: sonographisch festgestellten zystischen Raumforderungen durchgeführt werden?	2020/2021
Chirurgische Therapie (kurative Intention)	
<p>Welche Indikationen gibt es für eine diagnostische Laparoskopie?</p> <ul style="list-style-type: none"> • hoher Tumormarkerwert (CA 19-9 > 500 U/ml) bei in der Bildgebung nicht feststellbaren Metastasen (Peritoneum, Leber) • zum genauen Staging vor neoadjuvanter/palliativer Therapie • zur Diagnosesicherung bei vorangegangener frustraner Tumorsicherung durch interventionelle Biopsie (Endosonographie, Sono- und CT-gesteuerter Biopsie) 	2021-2023
Ausdehnung der Lymphknotendisektion bei der pyloruserhaltenden oder klassischen Duodeno-Hemipankreatektomie (Whipple-Operation).	2021-2023
Gibt es Evidenz für einen Vorteil von Mindestfallzahlen bei der Chirurgie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Nutzen einer Galleableitung mittels ERCP und Stent bei präoperativ bestehender Cholestase?	2012/2013
Was sind Kriterien der Irresektabilität des Tumors? Definition der Borderline-Resektabilität?	2012/2013
<p>Welches sind Kriterien der Resektabilität von Seiten des/der Patienten/Patientin?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter des/der Patienten/Patientin • ECOG/Performance Status • Komorbidität (Cardiopulmonal, Leberzirrhose + port. Hypertension, Nierenfunktion) • Weitere Faktoren? 	2020/2021

Schlüssel Fragen	
<p>Welches sind biologische Kriterien der Resektabilität von Seiten des/der Patienten/Patientin?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionale Lymphknotenmetastasen (Biopsie/CT/PET-CT) • Tumormarker CA19-9 	2020/2021
<p>Welches sind Kriterien der Resektabilität bzw. grenzwertiger Resektabilität bzw. eines lokal fortgeschrittenen Stadiums von Seiten des Tumors?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapankreatische Tumormanifestation • Infiltration des Truncuscoeliacus • Infiltration der Art. mes. Sup • Infiltration der Pfortader • Infiltration der V. mes. sup. 	2020/2021
<p>Soll trotz Nachweis von Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) der Primärtumor reseziert werden?</p>	2020/2021
<p>Soll eine Resektion von Metastasen eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden? Falls ja – unter welchen Voraussetzungen?</p>	2020/2021
<p>Welche minimale Resektionsgrenze vom makroskopischen Tumorrand kann empfohlen werden?</p>	2012/2013
<p>Nutzen der pyloruserhaltenden Operation bei Karzinomen des Pankreaskopfes?</p>	2012/2013
<p>Welches Vorgehen kann bei Adhärenz des Tumors mit umgebenden Organen empfohlen werden?</p>	2012/2013
<p>Nutzen einer Lymphadenektomie bei der Resektion des Pankreaskarzinoms?</p>	2012/2013
<p>Gibt es eine Indikation für eine Tuschemarkierung der Resektionsränder bzw. wie soll das Resektionspräparat aufgearbeitet werden?</p>	2012/2013
<p>Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?</p>	2012/2013
<p>Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?</p>	2020/2021
<p>Nutzen der laparoskopischen Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?</p>	2012/2013
<p>Gibt es eine Indikation für die laparoskopische/robotische Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?</p>	2020/2021

Schlüsselfragen	
Nutzen der intraoperativen Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?	2012/2013
Kriterien der Einstufung als R0 Resektion?	2012/2013
Notwendige Angaben durch den Pathologen?	2012/2013
Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie	
Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach R0 Resektion, ggf. Einschränkungen bzgl. Alter, Komorbidität, ECOG-Status und Vorgaben bzgl. Dauer?	2012/2013
Nutzen einer additiven Chemotherapie nach R1 Resektion?	2012/2013
Sollte beim kurativ resezierten Pankreaskarzinom eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden?	2020/2021
Welche Patient*innen profitieren von adjuvanter Chemotherapie nach Resektion (R0, R1, R2(?), T in situ, T1 N0 (??)?	2020/2021
Gibt es Evidenz für verschiedene Therapien (Gem mono, 5FU, Gem & Capecitabine, Gem & nab-Paclitaxel, mFolfirinnox)?	2020/2021
Wie sollte die Dauer der Therapie sein (6 Monate bzw. komplettes Schema)?	2020/2021
Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie oder Radiotherapie nach R0 Resektion? Nutzen einer additiven Radiochemotherapie nach R1 Resektion?	2012/2013
Nutzen einer Radiochemotherapie nach einer adjuvanten Chemotherapie?	2012/2013
Nutzen einer adjuvanten Chemo-, Radiochemo- oder Radiotherapie nach Resektion von Fernmetastasen?	2012/2013
Innerhalb welcher Zeitfenster sollte eine adjuvante Therapie erfolgen?	2012/2013
Wann sollte der Start der Therapie erfolgen (<6-8 Wochen postoperativ, < 12 Wochen postoperativ)?	2020/2021
Nutzen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie oder neoadjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?	2012/2013
Nutzen einer Chemo-, Strahlen- oder Radiochemotherapie oder einer Kombinationstherapie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom	2012/2013

Schlüsselfragen	
zum Downsizing des Tumors mit dem Ziel, eine sekundäre Resektabilität zu erreichen (Intention: Potentiell kurativ)?	
Gibt es Indikationen zur neoadjuvanten Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?	2020/2021
Wann sollte neoadjuvant behandelt werden? <ul style="list-style-type: none"> • resektabel • borderlineresektabel (IAP Definition, anatomisch arteriell vs. venös BR, biologisch / conditional BR) • lokal fortgeschritten 	2020/2021
Sollte eine neoadjuvante Systemtherapie allein oder kombiniert mit einer Lokaltherapie (Bestrahlung) durchgeführt werden?	2020/2021
Welche Evidenz gibt es für die folgenden Systemtherapien <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Folfirinnox • Gem & nab-Paclitaxel 	2020/2021
Sollten Patient*innen nach neoadjuvanter Therapie und mindestens Stable Disease in der Bildgebung chirurgisch exploriert werden?	2020/2021
Wie ist die Qualität der Bildgebung nach neoadjuvanter Therapie?	2020/2021
Nutzen einer intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom?	2012/2013
Nutzen neuer Therapieverfahren wie z. B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der adjuvanten, neoadjuvanten oder palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2012/2013
Palliative Therapie	
Nutzen einer palliativen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen irresektablen bzw. metastasierten Pankreaskarzinom (First-, Second-, Third-Line), ggf. geeignete Vorgehensweise?	2012/2013
Welche systemische palliative Behandlung ist Standard in der First-Line-Therapie? <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin (Konventionell (1000 mg/m² über 30 Min) oder Fixed dose rate Infusion) • Gemcitabin plus nab-Paclitaxel • FOLFIRINOX 	2020/2021

Schlüsselfragen	
<ul style="list-style-type: none"> Andere Therapien 	
Gibt es Kriterien, die die Auswahl einer bestimmten (systemischen palliativen) Therapie nahelegen?	2020/2021
Gibt es Patient*innen, die besonders von einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinie profitieren?	2020/2021
<p>Sollte eine weitere systemische palliative Behandlung nach Versagen der Erstlinientherapie durchgeführt werden?</p> <ul style="list-style-type: none"> OFF mFOLFOX mFOLFIRINOX 5-FU/nal-Iri Andere Therapien 	2020/2021
<p>Gibt es Evidenz, die eine bestimmte Sequenz in der Zweitlinientherapie nahelegt?</p> <p>a) Zweitlinientherapie nach Gem b) Zweitlinientherapie nach Gem/NabPaclitaxel c) Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX</p>	2020/2021
Welche Verlaufsparemeter sind zur Evaluation der klinischen Effektivität der Chemotherapie geeignet?	2020/2021
Nutzen von molekularen Markern zur Therapiesteuerung?	2012/2013
Nutzen einer Strahlentherapie oder Chemotherapie bei nicht operablem/ resektablem Pankreaskarzinom (lokal fortgeschritten, nicht metastasiert)?	2012/2013
Gibt es Indikationen für eine palliative Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom?	2020/2021
Wenn es Indikationen für eine palliative Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom gibt, nach welchem(n) Schema(ta) sollte diese appliziert werden?	2020/2021
Wenn eine Strahlentherapie in der Palliativtherapie durchgeführt wird, soll diese mit einer Chemotherapie kombiniert werden?	2012/2013
Wenn eine Strahlentherapie in der Palliativtherapie durchgeführt wird, soll diese mit einer Chemotherapie kombiniert werden?	2020/2021
Nutzen einer Kombinationsstrategie (z. B. Chemotherapie, gefolgt von Strahlenchemotherapie) bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder nicht resektablem Tumor (Intention: Palliativ)?	2012/2013

Schlüsselfragen	
Nutzen einer primär simultanen Radiochemotherapie ohne Chance auf sekundäre Resektabilität?	2012/2013
Haben zielgerichtete Therapien (TargetedTherapy Ansätze) einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Haben Immuntherapeutika wie Checkpointinhibitoren einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Bei welcher Patientengruppe und in welcher Therapiesituation gibt es eine Indikation zur Therapie mit Immuntherapeutika?	2020/2021
Soll der MSI Status bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom regelhaft untersucht werden?	2020/2021
Mit welchem Verfahren soll der MSI Status bestimmt werden?	2020/2021
Welche Therapeutika sollten bei Vorliegen von hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI) im Tumor eingesetzt werden?	2020/2021
Haben Substanzen, die in DNA-Reparaturmechanismen eingreifen - wie PARP-Inhibitoren - einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Bei welcher Patientengruppe und in welcher Therapiesituation gibt es eine Indikation zum Einsatz von Substanzen, die in den DNA-Reparaturmechanismus eingreifen?	2020/2021
Soll der BRCA1/2 -Mutationsstatus bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom regelhaft untersucht werden?	2020/2021
Mit welchem Verfahren soll der BRCA1/2-Mutationsstatus bestimmt werden?	2020/2021
Welche Therapeutika sollten bei Vorliegen einer BRCA1/2 Mutation eingesetzt werden?	2020/2021

Für das Kapitel 9 „Palliativversorgung, Supportive Therapie und Nachsorge“ gab es keine spezifischen Schlüsselfragen. Schwerpunkte waren Antikoagulation, Nachsorge Reha und Ernährung.

2.1.2 Adressaten

Die Anwenderzielgruppe sind Ärzt*innen aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärzt*innen), die Patient*innen mit chronischen Pankreaserkrankungen, Verdacht auf Pankreaskarzinom sowie diagnostiziertem Pankreaskarzinom ambulant und/oder stationär behandeln. Hierzu gehören unter anderem Ärzt*innen aus den Bereichen Innere Medizin mit Gastroenterologie und Onkologie sowie Radiologie, Allgemein-

und Viszeralchirurgie, Palliativmedizin, Pathologie, Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Sie dient zur Information für Allgemeinärzt*innen und onkologisch tätige Pflegekräfte.

Die Leitlinie gilt für Patient*innen 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 Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt oder Ärztin und Patient*in bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen. Sie entbindet allerdings den Arzt/die Ärztin nicht von seiner/ihrer Verpflichtung, individuell und unter Würdigung der Gesamtsituation des/r Patient*in 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.

Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wird online publiziert über die Homepages des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de), der AWMF (www.awmf.org), die Homepages der DGVS (www.dgvs.de), der Deutschen Krebshilfe (<http://www.krebshilfe.de/>) und der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de/). Publiziert werden Langversion, Kurzversion und Leitlinienreport.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

S3-Leitlinien sollen kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeit der Leitlinie beläuft sich auf maximal 3 Jahre.

Im dritten Aktualisierungsverfahren 2021-2023 wurden folgende Themenkomplexe bearbeitet:

- Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening (Kapitel 4)
- Chirurgische Therapie (Kapitel 6)
- Palliativversorgung, Supportive Therapie und Nachsorge (Kapitel 9)

Die übrigen Themenkomplexe werden in den kommenden Aktualisierungen überarbeitet. Eine jährliche Aktualisierung der Leitlinie wird dabei angestrebt.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat der DGVS-Geschäftsstelle adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Olivaer Platz 7, 10707 Berlin

E-Mail: pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

Aktualität der Empfehlungen

Die Erstellung der ersten Version der interdisziplinären S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom erfolgte in 2006. Die 1. Aktualisierung erfolgte 2012/2013 und die 2. Aktualisierung 2020/2021. 2021-2023 erfolgte dann die 3. Aktualisierung.

Hierbei wurden einzelne Empfehlungen der aktualisierten Themenbereiche aus der Vorgängerversion übernommen. Im Leitlinienreport befindet sich eine Übersicht der Änderungen der Leitlinienempfehlungen im Rahmen der 2. Aktualisierung 2020/2021 und der 3. Aktualisierung 2021-2023.

In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie im Vergleich zur vorherigen Version modifiziert oder neu erstellt wurden.

2.2 Grundlagen der Methodik

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

In der Aktualisierung 2020/2021 und 2021-2023 wurden zur Klassifikation der eingeschlossenen Studien die Levels of Evidence des Oxford Centre for Evidence Based Medicine von 2011 verwendet (siehe Tabelle 5). Studien mit relevanten methodischen Mängeln wurden um einen Rang abgewertet. Für alle Empfehlungen vor 2020 wurden die Evidenzlevel beibehalten. Es erfolgte eine Kennzeichnung des jeweils genutzten Systems, z.B. 2011.

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde für die 2013 aktualisierten Kapitel 6, 7 und 8 das in Tabelle 6 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence based Medicine 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 weiter unten)

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 und 2021-2023 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence)

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is the diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies or poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does the intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
	patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect		rule out a common harm. (For long term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**		
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<p>* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.</p> <p>** As always, a systematic review is generally better than an individual study.</p>					

Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2012/2013 (Oxford-Schema)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPinsand 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 untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic Studies

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
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.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
4	Case-series (and poor quality cohort and case control 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 7: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006

Level of Evidence (LoE)	Definition
1	Systematischer Review (SR) mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
2a	Systematischer Review mit Homogenität von Kohortenstudien
2b	Individuelle Kohortenstudien plus RCTs geringer Qualität (z. B. Follow Up < 80 %):
3	Systematische Übersichten mit Homogenität von Fall-Kontroll-Studien sowie Individuelle Fall-Kontroll-Studien.
4	Fallserien und Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien niedriger Qualität (d.h. Kohorte: Keine klar definierte Vergleichsgruppe, keine Outcome/Expositions-messung 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

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien (nach Oxford-Schema, siehe Kapitel 2.2.1) sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

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

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006

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

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

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

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

Die OL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autor*innen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt (siehe Leitlinienreport). Am Ende dieses Gruppenprozesses wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträger*innen (siehe Kapitel 1.9) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 10 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2013-2023

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

Tabelle 10: Konsensusstärke

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

2.2.3 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.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen.

Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt).

Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 9.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel für die Aktualisierung zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffungen, Erstellung von Evidenzberichten und die Konsensuskonferenz (Technik, Moderatoren, Honorare), wobei die Autor*innen der Leitlinie ausschließlich ehrenamtlich tätig waren.

Die 3. Aktualisierung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Autor*innen der 3. Aktualisierung legten während des Leitlinienprozesses mindestens eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Eine Übersicht der offengelegten Interessenkonflikte sowie weiterführende Angaben zum Umgang mit Interessenkonflikten befinden sich im [Leitlinienreport](#) zur Leitlinie.

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

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 18.400 Menschen [2], am duktalem Pankreaskarzinom (www.gekid.de). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Das Pankreaskarzinom nimmt bei Männern den 10. Platz [3], und bei Frauen den 6. Platz [3], in der Statistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland ein. Die meisten Betroffenen erkranken im höheren Lebensalter: Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72, für Frauen bei 76 Jahren [2]. Aufgrund der schlechten Prognose versterben fast ebensoviele Personen am Pankreaskarzinom, wie erkranken: mit ca. 18.000 Verstorbenen im Jahr 2016 ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache. 7,2 % aller Krebstodesfälle bei Männern und für 8,6 % 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 9 % bei Männern und Frauen neben dem Mesotheliom 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, Risikogruppen, Screening

4.1 Risikofaktoren für ein sporadisches Pankreaskarzinom in der Normalbevölkerung

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms gelten:

- Rauchen
- Starker / exzessiver Alkoholkonsum
- Adipositas

Bestimmte Erkrankungen (Diabetes mellitus, chronische Pankreatitiden) erhöhen ebenfalls das Risiko, berufsbedingte Expositionen gegenüber bestimmten Stoffen werden als Risikofaktoren diskutiert.

Es gibt Hinweise, dass eine gesunde Lebensweise mit ausreichend Bewegung und einer gesunden, abwechslungsreichen Ernährung protektiv wirkt. Eine medikamentöse Prophylaxe gibt es bislang nicht.

Konkrete Empfehlungen zu einer Risikoreduktion durch Modifikation des Lebensstils können anhand der Datenlage lediglich für den Verzicht auf Alkohol- und Tabakgenuss ausgesprochen werden.

4.1.1 Ernährung

Bereits in einer ausführlichen Literaturübersicht des World Cancer Research Funds (WCRF) im Jahr 1997 wurde keine überzeugende Evidenz für Zusammenhänge zwischen bestimmten Ernährungsfaktoren und dem Pankreaskarzinom gefunden [4]. Dieses Ergebnis wurde durch eine aktualisierte WCRF-Übersicht von 2018 bestätigt [5] – die Evidenz bleibt limitiert. Auch die Durchführung einer systematischen Recherche nach Metaanalysen und systematischen Reviews der letzten 5 Jahre (Suchzeitraum - 08/2021) lässt im Ergebnis keine genauere Definition einzelner Ernährungsfaktoren in Bezug auf das Pankreaskarzinomrisiko zu.

4.1	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence 1	Eine <i>spezifische</i> Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht gegeben werden.	
	[6], [7]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

2018 wurden in einer ausführlichen Literaturübersicht des World Cancer Research Funds einige Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und dem

Pankreaskarzinom als wahrscheinlich angesehen, jedoch keine der Assoziationen als überzeugend eingestuft.

Eine generell gesunde Ernährung (Gemüse, Obst, Vollkornprodukte, Olivenöl, Fisch, Soja, Geflügel und fettarme Milchprodukte) erscheint sinnvoll, dies wird durch zwei Metaanalysen gestützt. Eine beschreibt ein signifikant niedrigeres Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms mit einer OR von 0,86 (95% CI 0,77-0,95; $p=0,004$) [8]. In der zweiten Metaanalyse war ein günstiges Ernährungsmuster (Obst, Gemüse, Vitamine und Ballaststoffe) mit einem geringeren relativen Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, dargestellt (RR 0,51-0,55) [9]. In einer weiteren Metaanalyse wird ein niedrigeres Pankreaskarzinomrisiko bei Einhaltung einer gesunden Lebensweise mit einem relativen Risiko von 0,67 (95% CI 0,50-0,91) beschrieben [7]. Allerdings war eine mediterrane Ernährung in einer weiteren Metaanalyse nicht signifikant mit einem niedrigeren Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert (RR 0,80; 95% CI 0,60-1,06) [6].

Die dem oben aufgeführten Statement 4.1 zugrundeliegenden Metaanalysen und systematischen Reviews zu spezifischen Lebensmittelgruppen, bzw. einzelnen Lebensmitteln sind in der [Tabelle 23](#) im Anhang dargestellt und nachfolgend zusammengefasst.

Evidenz zu einzelnen Nahrungsmitteln & Nährstoffen:

Fleisch und Fisch

In einer Metaanalyse wird bei Männern mit einem hohen Konsum an Geflügel ein relatives Risiko von 1,82 (95% CI 1,08-3,08; $p=0,03$) für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms beschrieben [10]. Dieses Ergebnis sollte vorsichtig interpretiert werden, da der Anteil an verschiedenen Zubereitungsmethoden (z.B. gebraten, gegrillt oder gepökelt) unklar ist und somit der Anteil von Karzinogenen durch unterschiedliche Verarbeitungen nicht berücksichtigt werden konnte. Diskutiert wurde, dass der Zusammenhang bei Männern im Vergleich zu Frauen auch daher rührt, dass mehr Männer als Frauen verarbeitete Lebensmittel zu sich nehmen. Insgesamt kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht von einem sicheren Zusammenhang ausgegangen werden.

In einer weiteren Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien wurde bei Männern bei hohem Konsum von rotem Fleisch ein relatives Risiko von 1,38 (95% CI 1,05-1,81) beschrieben. Auch wurde bei zunehmendem Verzehr von verarbeitetem Fleisch ein ansteigendes Risiko (RR 1,62; 95% CI 1,17-2,26) für ein Pankreaskarzinom gesehen. Diese Zusammenhänge wurden bei Frauen nicht beobachtet [11].

Es wurde kein Zusammenhang zwischen Fischkonsum und Pankreaskarzinomrisiko gefunden [10].

Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte und Nüsse

In einem systematischen Review von Fall-Kontroll-Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem Konsum von Trockenfrüchten und Krebsrisiko untersucht. Hierbei wurde in einer Studie aus Australien eine risikosenkende Wirkung durch den Konsum von Rosinen ($p<0,01$) beobachtet [12]. In Metaanalysen ist der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Obst und Gemüse und einem geringeren Pankreaskarzinomrisiko uneinheitlich [13], [14]. Auch für den Verzehr von Kartoffeln wurde kein Zusammenhang zum Pankreaskarzinomrisiko gesehen [15]. Insgesamt

sind die Daten der vorliegenden Studien sehr heterogen und lassen nur eingeschränkt direkte Schlussfolgerungen zu. Dennoch wird ein regelmäßiger Obst- und Gemüsekonsum als sinnvoll eingestuft.

Nusskonsum, wie z.B. der Konsum von Walnüssen, Mandeln, Haselnüssen, Chaschews, könnte mit einem etwas geringeren relativen Risiko von 0,89 (95% CI 0,81–0,98) für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms verbunden sein. In einer ergänzenden Dosis-Wirkungsanalyse wurde von den Autoren eine Erhöhung des Nusskonsums von 15g/Tag zur generellen Förderung der Gesundheit empfohlen [16].

Getreideprodukte

Zu Getreideprodukten und Ballaststoffen liegen 2 Metaanalysen vor, die zum Schluss kommen, dass eine gesteigerte Aufnahme von Vollkorngetreideprodukten und Ballaststoffen das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, senken könnte [17], [18]. Beide Analysen weisen aber auf unpräzise Definitionen von Ballaststoffen und Getreideprodukten in den primären Studien hin.

Süßgetränke und Zuckerzufuhr

Der Genuss von Süßgetränken (zuckergesüßte Getränke, Fruchtsäfte und künstlich gesüßte Getränke) war nicht mit einem statistisch signifikant erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert. Einschränkend ist die relativ geringe Anzahl der eingeschlossenen Studien und die geringe Aussagekraft der Primärstudien selbst [19], [20].

Es gibt Hinweise, dass ein hoher Zuckerkonsum mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert ist. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde jedoch nur für Frauen mit einem höheren BMI (≥ 25 kg/m²) und Bewegungsmangel berichtet [21], [22], [23].

Fette und Cholesterin

In einer Kohortenstudie bei männlichen Rauchern war die erhöhte Zufuhr gesättigter Fette mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [24]. In anderen Kohortenstudien wurde kein derartiger Zusammenhang beschrieben [25].

In einer Fall-Kontroll-Studie fand sich ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko in der Gruppe mit hoher Cholesterinzufuhr [26], jedoch konnte diese Beobachtung in einer Kohortenstudie nicht bestätigt werden [27].

Milch und Milchprodukte

Es wurde eine protektive Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos für Käse und fermentierte Milchprodukte beschrieben [28]. Da diese Daten aber nur für bestimmte Milchprodukte zutreffen, kann keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Dies insbesondere, da in aktuellen Metaanalysen keine generelle Stellungnahme zu Milchprodukten genommen wird und der Konsum von fettarmen Milchprodukten zu einer empfohlenen gesunden Lebensweise gezählt wird [8].

Mikronährstoffe und Nahrungsergänzungsmittel

Antioxidantien (Selen, Vitamin C, Vitamin E, Vitamin A, Carotin)

Mehrere Metaanalysen deuten auf einen protektiven Zusammenhang zwischen einer höheren Aufnahme von Antioxidantien wie Selen [29], [30], Vitamin C [29], [31], [32], Vitamin E [29], [32], Vitamin A [33], [34], Carotin [29], [33] und einem Pankreaskarzinomrisiko hin. Eine allgemeine Empfehlung kann aufgrund der geringen Zahl einbezogener Studien und fehlenden Subgruppenanalysen nicht ausgesprochen werden.

Folsäure

In drei Metaanalysen gibt es Hinweise, dass eine hohe Folsäurezufuhr zur Prävention eines Pankreaskarzinoms beitragen kann. Allerdings sind die bislang erfolgten Subgruppenanalysen uneinheitlich und lassen keine differenzierte Empfehlung zu [35], [36], [32]. Es gilt die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung mit einer täglichen Zufuhr von 300 µg-Folat-Äquivalent, entsprechend 150 µg synthetische Folsäure für einen Erwachsenen [37].

Nicotinsäure / Niacin (B3) und Thiamin (B1)

Bei hoch dosierter Einnahme von Nicotinsäure (30 mg/Tag), wie auch bei der Einnahme von Thiamin (2mg/Tag), wurde in einer Metaanalyse ein geringeres Pankreaskarzinomrisiko beschrieben. Aufgrund der heterogenen Studien, die dieser Analyse zugrunde lagen und einer kurzen follow-up Zeit kann eine generelle Empfehlung zur Substitution nicht ausgesprochen werden [32].

Vitamin B6

Eine hohe Vitamin B6 Aufnahme wird mit einem niedrigeren Pankreaskarzinomrisiko in Verbindung gebracht. Allerdings sind die unterschiedlichen Substitutionsdosen nicht exakt beschrieben und liegen teilweise mit bis zu 500 mg/Tag weit über den gängigen Empfehlungen [38], [39], [40]. Es gilt daher die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung mit einer täglichen Zufuhr von 1,4-1,8 mg [37].

Vitamin B12

Die Daten zur Vitamin B12-Aufnahme sind widersprüchlich; nur eine Studie einer Metaanalyse beschreibt ein niedrigeres Pankreaskarzinomrisiko bei einer Aufnahme von 10 µg/Tag [32], eine weitere Metaanalyse bestätigt dies nicht [38].

Vitamin D

Die Studienlage zu Vitamin D ist uneinheitlich. In einer Metaanalyse wird ein geringeres Pankreaskarzinomrisiko bei Supplementation von Vitamin D (10 µg/Tag = 400 IE) beschrieben [32]. Dieses Ergebnis wurde in einer anderen Metaanalyse nicht bestätigt [41].

Zink

Bei einer hohen Zinkaufnahme bei Amerikanern wird in einer Metaanalyse ein niedrigeres Pankreaskarzinomrisiko beschrieben. Diese Assoziation konnte in den Europäischen Studien nicht gezeigt werden, so dass hiervon keine Empfehlung abgeleitet werden kann [42].

Gesamte antioxidative Kapazität von Nahrungsmitteln (Total Antioxidant Capacity (TAC))

Die gesamte antioxidative Kapazität (TAC) von Nahrungsmitteln wurde in einer Metaanalyse untersucht. Diese Analyse legt ein reduziertes Pankreaskarzinomrisiko bei einem hohen TAC-Wert mit einer OR von 0,68 (95% CI 0,53-0,89) nahe. Aufgrund der heterogenen Primärdatenlage kann jedoch keine Empfehlung ausgesprochen werden [43].

Ernährungsbedingter Entzündungsindex (Diet inflammatory index, DII)

Bestimmte Nahrungsmittel werden mit der Auslösung einer hohen inflammatorischen Aktivität in Verbindung gebracht. In die Bestimmung des inflammatorischen Index gehen die Biomarker CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6 und IL-10 ein. Nahrungsmittel, die DII erhöhen, sind u.a. Zucker, gesättigte Fette, raffinierte Kohlenhydrate, Gluten und Casein. Eine Metaanalyse legt nahe, dass Ernährungsgewohnheiten mit einem hohen DII das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen können (RR=1,45; 95% CI 1,11-1,90). Aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Studien reichen die Daten nicht aus, um eine Empfehlung auszusprechen [44].

Nitrat/Nitrit

In einer vorliegenden Metaanalyse wird eine erhöhte Aufnahme von Nitrat mit einem gering höheren Risiko für das Auftreten von Tumorerkrankungen mit einem RR von 1,04 (95% CI 0,99-1,08) gesehen. Für das Pankreaskarzinom bestätigte sich dies nicht [45].

Tabelle 11: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von einzelnen Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
Weißes Fleisch	<i>höchster Geflügel-Konsum vs. niedrigster Geflügel-Konsum bei Männern</i> RR=1,82 (95% CI 1,08-3,08) p=0,03 [10]
Fisch	<i>höchster Fisch-Konsum vs. niedrigster Fisch-Konsum</i> RR=1,00 (95% CI 0,93-1,07) [46]
Rotes Fleisch	Rotes Fleisch: höchster Konsum vs. niedrigster Konsum: RR=1,38 (95% CI 1,05-1,81) <i>Kohortenstudien:</i> RR=1,12 (95% CI 0,98-1,28) Geschlecht höchster Konsum vs. niedrigster Konsum: bei Männern: RR=1,21 (95% CI 1,07-1,37) [11]
Verarbeitetes Fleisch	<i>höchster Konsum vs. niedrigster Konsum:</i> RR=1,62 (95% CI 1,17-2,26) [11]

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
Obst und Gemüse	<p><i>Protektiver Effekt des Konsums von Rosinen ($p < 0,01$)</i></p> <p>[12]</p> <p><i>Frucht und Gemüse + vs. Frucht und Gemüse - : RR=0,92 (95% CI 0,78-1,08)</i></p> <p><i>Frucht + vs. Frucht - : RR=0,94 (95% CI 0,84-1,06)</i></p> <p><i>Zitrus + vs. Zitrus - : RR=0,97 (95% CI 0,80-1,17)</i></p> <p><i>Kohlgemüse + vs. Kohlgemüse - : RR=0,89 (95% CI 0,76-1,05)</i></p> <p>[14]</p> <p><i>Frucht und Gemüse + vs. Frucht und Gemüse - : RR=0,73 (95% CI 0,53-1,00)</i></p> <p><i>Frucht + vs. Frucht - : RR=0,73 (95% CI 0,63-0,84)</i></p> <p><i>Gemüse + vs. Gemüse - : RR=0,76 (95% CI 0,69-0,83)</i></p> <p>[13]</p> <p><i>geringster Gesamt-Kartoffelkonsum (GKART-) vs. Höchster Gesamt-Kartoffelkonsum (GKART+)</i></p> <p><i>GKART+ vs. GKART- : SES=1,21 (95% CI 1,01-1,45)</i></p> <p>[15]</p>
Hülsenfrüchte	<p><i>Bohnen, Linsen, Erbsen</i></p> <p><i><1x/Woche: RR=1,00</i></p> <p><i>1-2x/Woche: RR= 0,47 (0,21-1,02)</i></p> <p><i>≥3x/Woche: RR=0,43 (0,16-1,13)</i></p> <p>[47]</p>
Nüsse (N)	<p><i>N + vs. N - : RR=0,89 (95% CI 0,81-0,98)</i></p> <p>[16]</p>
Ballaststoffe	<p><i>Vollkornprodukte:</i></p> <p><i>VP + vs. VP - :RR=0,70 (95% CI 0,54-0,86)</i></p> <p><i>VP + vs. VP - : RR=0,76 (95% CI 0,64-0,91)</i></p> <p>[17]</p> <p><i>Ballaststoffe:</i></p> <p><i>BS + vs. BS - : OR=0,54 (95% CI 0,44-0,67) bzw. OR=0,52 (95% CI 0,44-0,61)</i></p> <p>[18]</p>
Süßgetränke (SG)	<p><i>SG + vs. SG - : RR=1,28 (95% CI 0,95-1,72)</i></p>

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
	<p>[19]</p> <p>SG + vs. SG - : RR=1,06 (95% CI 0,87-1,29)</p> <p>[20]</p>
Zuckerkonsum	<p>Zucker + vs. Zucker -</p> <p>RR = 2.81; 95% CI = 0.94-8.45</p> <p>[21]</p> <p><i>Glykämische Last/ Fruktosekonsum hoch vs. niedrig bei Frauen mit BMI ≥ 25 kg/m² und Bewegungsmangel</i></p> <p>RR 2.67; 95% CI = 1.02 - 6.99</p> <p>[22]</p> <p><i>Glykämischer Index/Glykämische Last: hoch vs. niedrig</i></p> <p>1.43 (95% CI=0.56-3.65)</p> <p>[23]</p>
Mikronährstoffe	<p><i>Selen + vs. Selen - : OR=0,47 (95% CI 0,26-0,85)</i></p> <p><i>VitC + vs. VitC - : OR=0,68 (95% CI 0,57-0,80)</i></p> <p><i>VitE + vs. VitE - : OR=0,70 (95% CI 0,62-0,81)</i></p> <p><i>BetaKaro + vs. BetaKaro - : OR=0,74 (95% CI 0,56-0,98)</i></p> <p><i>BetaKrypto + vs. BetaKrypto - : OR=0,70 (95% CI 0,56-0,88)</i></p> <p>[29]</p> <p><i>VitA + vs. VitA - : OR=0,85 (95% CI 0,74-0,97)</i></p> <p><i>Karo + vs. Karo - : OR=0,77 (95% CI 0,67-0,89)</i></p> <p><i>BetaKaro + vs. BetaKaro - : OR=0,78 (95% CI 0,66-0,92)</i></p> <p>[33]</p> <p><i>Folate / Dosis: k.A. high dose vs. low dose: RR=0,84 (95% CI 0,75-0,95)</i></p> <p><i>Vitamin E/ 10 mg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,75 (95% CI 0,57-0,98)</i></p> <p><i>Nikotinsäure/ 30 mg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,52 (95% CI 0,36-0,76)</i></p> <p><i>Thiamin/ 2 mg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,65 (95% CI 0.45-0.95)</i></p> <p><i>Vitamin B12/ 10µg/Tag: RR=0,73 (95% CI 0,44-1,22)</i></p> <p>[32]</p> <p><i>VitA+ vs. VitA-: RR=0,839 (95% CI 0,712-0,988)</i></p> <p>[34]</p> <p><i>VitC+ vs. VitC-: RR=0,66 (95% CI 0,58-0,75)</i></p>

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
	[29]
Nitrat/Nitrit	Nitrat-Aufnahme höchster vs. Niedrigster: RR=0,97 (95% CI 0,83-1,13) Nitrit-Aufnahme höchster vs. Niedrigster: RR=0,96 (95% CI 0,82-1,12) [45]
Folsäure	höchste Folat-Aufnahme vs. niedrigste Folat-Aufnahme: OR=0,82 (95% CI 0,69-0,97) höchste Folat-Aufnahme vs. niedrigste Folat-Aufnahme bei Nicht-Rauchern: RR=0,87 (95% CI 0,78-0,98) [35] höchste Folat-Aufnahme vs. niedrigste Folat-Aufnahme: OR=0,731 (95% CI 0,555-0,907) [36] Folat / Dosis: k.A. high dose vs. low dose: RR=0,84 (95% CI 0,75-0,95) [32]
Vitamin B6	VitB6 + vs. VitB6 - : RR=0,63 (95% CI 0,48-0,79) [38] VitB6 + vs. VitB6 - : RR=0,65 (95% CI 0,53-0,80) [39] VitB6 + vs. VitB6 - : RR=0,64 (95% CI 0,44-0,93) [40]
Vitamin B12	VitB+ vs. VitB-: RR=0,77 (95% CI 0,67-0,89) [32] VitB12+ vs. VitB12- (6 Studien): RR=0,97 (95% CI 0,78-1,16) [38]
Vitamin D	Vitamin D/ 10 µg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,75 (95% CI 0,60-0,93) [32] 25(OHD) + vs. 25(OHD) - : HR=1,02 (95% CI 0,66-1,57) [41]
Zink	höchste Zink-Aufnahme vs. niedrigste Zink-Aufnahme: RR=0,798 (95% CI 0,621-0,984) [42]

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
TAC	hoher TAC vs. Niedriger TAC: OR=0,68 (95% CI 0,53-0,89) [43],
DII	DII+ vs. DII- : RR=1,45 (95% CI 1,11-1,90) [44]

4.1.2 Genussmittel

4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, soll auf hohen Alkohol- und jeglichen Tabakkonsum verzichtet werden.	
Level of Evidence 2	[48], [49], [50], [51], [52]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In verschiedenen Metaanalysen werden bestimmte Genussmittel (Alkohol, Tabak) als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms diskutiert. Eine Alkohol- und Nikotinabstinenz wird als Präventionsmaßnahme zur Risikoreduktion eines Pankreaskarzinoms gesehen [51], [52]. Siehe auch Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>).

Die der oben aufgeführten Empfehlung 4.2 zugrundeliegenden Metaanalysen und systematischen Reviews, sind nachfolgend zusammengefasst. Ergänzend wird auf die [Tabelle 24](#) im Anhang verwiesen.

Spezielle Empfehlungen zu einzelnen Genussmitteln

Alkoholkonsum

Der Konsum von mehr als 15 g Alkohol pro Tag ist – laut einer Metaanalyse von 19 prospektiven Studien mit insgesamt 4.211.129 Individuen – mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert. Bei Personen mit hohem Alkoholkonsum (≥ 24 g pro Tag) liegt das relative Risiko bei 1,15 (95% CI 1,06-1,25), wird hochprozentiger Alkohol konsumiert, bei 1,43 (95% CI 1,17-1,74) [48].

Tabakkonsum

Das relative Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, liegt bei aktiven Rauchern bei 1,8 (95% CI 1,7-1,9) im Vergleich zu Nie-Rauchern. Es steigt mit der Expositionsdauer und der Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag an (10 Zigaretten/ Tag = RR 1,6; 95% CI 1,5-1,8), 30 Zigaretten/ Tag = RR 2,2 (95% CI 1,9-2,4). Bei Betrachtung der Expositionsdauer zeigt sich ein statistisch signifikanter kontinuierlicher Anstieg des Risikos mit einem relativen Risiko von 1,3 (95% CI 1,3-1,4) ab einer Expositionsdauer von ca. 10 Jahren bis zu einem relativen Risiko von 1,8 (95% CI 1,6-2,0) bei 30 Jahren. Auf der anderen Seite kann das relative Risiko durch einen Rauchstopp rasch verringert werden: Nach 10 Jahren Abstinenz beträgt das relative Risiko bei ehemaligen Rauchern 0,7 (95% CI, 0,6-0,7) im Vergleich zu aktiven Rauchern. Nach 20 Jahren Abstinenz beträgt das relative Risiko bei ehemaligen Rauchern 0,6 (95% CI 0,5-0,7) und entspricht dem Risiko von Nie-Rauchern [49]. Aktives Rauchen erhöht das Risiko einen Pankreastumor zu entwickeln mit einer HR=1,9 (95% CI 1,48-2,43). Während sich bei einem Rauchstopp von 10-19 Jahren eine HR=0,71 (95% CI 0,52-0,96), sowie bei einem Rauchstopp von mehr als 20 Jahren eine HR=0,47 (95%CI 0,31-0,70) zeigt [51]. Das Pankreaskarzinomrisiko kann also durch einen Verzicht auf Tabakkonsum reduziert werden.

In einer Metaanalyse zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Passivrauch – auch nicht unter Berücksichtigung des Lebensalters - während der Exposition [52].

Zwei Studien aus Schweden beschreiben ein erhöhtes Risiko, bei Snus-Konsum (Schnupftabak) ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, so dass die deutsche Leitlinie empfiehlt, auch derartigen rauchfreien Tabakkonsum zu meiden [50].

Kaffee

In den bislang vorliegenden Metaanalysen kann nicht bewertet werden, ob ein vermehrter Kaffeeconsum protektiv wirkt oder zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms führt. Die vorliegenden Studien sind uneinheitlich und beschreiben teilweise ein erhöhtes Risiko, aber auch ein geringeres Risiko beim Konsum von Kaffee, bei nicht immer eindeutig nachvollziehbaren Einschluss- und Bewertungskriterien [53].

Tee

Es gibt keine Metaanalyse, die einen gesicherten Zusammenhang zwischen Teekonsum und dem Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms, belegt.

Tabelle 12: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit vom Genussmittelkonsum

Genussmittel	PDAC-Risiko
Alkohol	<p>hoher Alkoholkonsum (≥ 24 g pro Tag), RR=1,15 (95% CI 1,06-1,25) p=0,001 hochprozentiger Alkoholkonsum, RR 1,43; 95 % CI 1,17-1,74 hoher Alkoholkonsum >15 g/Tag erhöhtes PDAC-Risiko [48]</p>
Rauchen	<p>Aktive Raucher: RR=1,8 (95% CI 1,7-1,9) Ehemalige Raucher vs. Nie-Raucher: RR=1,2 (95% CI 1,1-1,2) <u>Dosis-Wirkungs-Beziehung:</u> 10 Zigaretten/Tag vs. Nie-Raucher: RR=1,6 (95% CI 1,5-1,8) 20 Zigaretten/Tag vs. Nie-Raucher: RR=2,1 (95% CI 1,9-2,2) 30 Zigaretten/Tag vs. Nie-Raucher: RR=2,2 (95% CI 1,9-2,4) <u>Expositionsdauer (10 Studien)</u> 10 Jahre Expositionsdauer vs. Nie- Raucher: RR=1,3 (95% CI 1,3-1,4) 20 Jahre Expositionsdauer vs. Nie- Raucher: RR=1,7 (95% CI 1,5-1,8) 30 Jahre Expositionsdauer vs. Nie- Raucher: RR=1,8 (95% CI 1,6-2,0) <u>Rauchstopp</u> seit 10 Jahren: vs. aktuelle Raucher RR=0,7 (95% CI 0,6-0,7) seit 20 Jahren: vs. aktuelle Raucher RR=0,6 (95% CI 0,5-0,7), entspricht dem Risiko der Nie-Raucher: RR=0,6 (95% CI 0,5-0,6) [49]</p>
	<p><u>Aktive Raucher vs. Nie-Raucher</u> Inzidenz: HR=1,9 (95% CI 1,48-2,43) Mortalität: HR=2,19 (95% CI 1,74-2,75) <u>Rauchstopp vor 10-19 Jahre</u> Inzidenz: HR=0,71 (95% CI 0,52-0,96) Mortalität: HR=0,63 (95% CI 0,48-0,82) <u>Rauchstopp vor >20 Jahre</u> Inzidenz: HR=0,47 (95%CI 0,31-0,70) Mortalität: HR=0,48 (95 %CI 0,35-0,67) [51]</p>

Genussmittel	PDAC-Risiko
Tabakrauch in der Umgebung	Tabakrauch in der Umgebungsluft vs. kein Tabakrauch in der Umgebungsluft : RR=1,16 (95% CI 0,92-1,47) [52]
Snus	Konsum von rauchfreiem Tabak OR=2,1 (95% CI 1,2-3,6) OR=1,6 (95% CI 1,0-2,55) [50]
Kaffee	höchster vs. niedrigster Kaffeekonsum: RR=1,08 (95% CI 0,94-1,25) [53]
	höchster (K+) vs. niedrigster Kaffeekonsum (K-): RR=0,75 (95% CI 0,63-0,86) Dosis-Wirkungs-Metaanalyse: RR=0,99 (95% CI 0,96-1,03) [54]

4.1.3 Berufsbedingte Risikofaktoren

4.3	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 2b	Der Kontakt mit Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden könnte möglicherweise das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen. Weitere potenzielle Risikofaktoren können chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chrom und Chromverbindungen, elektromagnetische Felder und Kraftstoffdämpfe sein.	
	[55] , [56] , [57] , [58] , [59] , [60] , [61] , [62] , [63] , [64]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Einige Berufs- und Arbeitsfelder scheinen mit einem geringfügig erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein [\[55\]](#), [\[56\]](#), [\[57\]](#). Besondere Risikofaktoren stellen möglicherweise die o. g. Chemikalien dar [\[58\]](#), [\[59\]](#), [\[60\]](#), [\[61\]](#), [\[62\]](#), [\[63\]](#), [\[64\]](#).

Nachtarbeit, die mit einer Veränderung des circadianen Rhythmus einhergeht, erhöht laut einer Metaanalyse nicht das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken mit einer Odds Ratio von 1,007; 95% CI=0,910-1,104. Diese Metaanalyse ist kritisch zu werten, da weder die Dauer der einzelnen Nachtschicht, wie auch die Lebenszeitdauer der Nachtarbeit angegeben ist [\[65\]](#).

4.1.4 Körperliche Aktivität und weitere Risikofaktoren

4.4	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2023
Level of Evidence 1	Durch regelmäßige körperliche Aktivität wird das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, reduziert.	
	[66]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Als Maß für die körperliche Aktivität kann das metabolische Äquivalent (MET) verwendet werden. Dieses ist definiert durch den Sauerstoffverbrauch eines 70 kg schweren 40-jährigen Mannes in Ruhe und entspricht 3,5 ml Sauerstoff pro Kilogramm Körpergewicht pro Minute. Bei Frauen liegt der Wert bei 3,15 ml/kg KG/min.

Regelmäßige anstrengende körperliche Aktivität (>3000MET) ist mit einem reduzierten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert: RR 0,85; 95% CI, 0,78-0,93 [\[66\]](#). Eine körperliche Aktivität von 3000 MET kann zum Beispiel durch ein ununterbrochenes Treppensteigen von 10 min oder Radfahren von 30 min pro Tag erreicht werden.

Eine Metaanalyse auf der Basis des WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research) Scores, der vor allem die Parameter Körpergewicht, körperliche Aktivität und Ernährungsfaktoren umfasst, zeigte allerdings keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Höhe des Scores und dem Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms. Die Daten sind insgesamt heterogen und die Empfehlungen die bei der Bildung des Scores verwendet wurden stammen aus dem Jahr 2007 [\[67\]](#).

Ein höheres Alter von Frauen bei der ersten Geburt ist mit einem höheren Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert. Das relative Risiko lag beim Vergleich der höchsten (≥ 30 Jahre) mit der niedrigsten Alterskategorie (<23 Jahre) bei 1,21 (95% CI: 1,01 - 1,45; $P=0.314$, $I^2=13.7\%$) [\[68\]](#). Der Mechanismus ist unklar, doch könnte aufgrund der Datenlage eine hormonelle Abhängigkeit des Pankreaskarzinoms möglich sein [\[69\]](#).

Tabelle 13: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Lebensgewohnheiten

Lebensgewohnheiten	PDAC-Risiko	Literatur
Bewegung	statistisch signifikant niedrigeres Risiko bei hoher körperlicher Aktivität RR=0,85 (95% CI 0,78-0,93 hohe körperliche Aktivität entspricht >3000 METs (weekly metabolic equivalent tasks)	Xie, F., Y. You, J. Huang, C. Guan, Z. Chen, et al., Association between physical activity and digestive- system cancer: An updated systematic review and meta- analysis. Journal of Sport & Health Science, 2021. 10(1): p. 4-13.
Lebensstil	Nachtschichtarbeit kein signifikanter Unterschied des Erkrankungsrisikos für ein Pankreaskarzinom bei Nachtschicht-Arbeit (rotierender oder fester Nachtschicht) im Vergleich zu keiner Nachtschicht (Gesamtergebnis)	Dun, A., X. Zhao, X. Jin, T. Wei, X. Gao, et al., Association between night-shift work and cancer risk: Updated systematic review and meta- analysis. Frontiers in Oncology, 2020. 10: p. 1-15.

4.1.5 Vorerkrankungen

Bei bestimmten Erkrankungen wird ein erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken postuliert. Die dem beschriebenen Pankreaskarzinomrisiko zugrundeliegenden Evidenzen sind zum Teil sehr schwach und teilweise kontrovers.

4.5	Evidenzbasiertes Statement	neu 2023
Level of Evidence 1	Bestimmte Vorerkrankungen (Adipositas, Diabetes mellitus, PSC, Gallensteine / Cholezystektomie, Zystische Fibrose, Parodontitis / Zahnverlust, Systemischer Lupus Erythematodes, Psoriasis, Infektionen (Hepatitis, Tbc, Helicobacter pylori), Ovarialkarzinom, Nicht alkoholische Fettleber, Nierentransplantation) sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Pankreaskarzinomerkrankung assoziiert. Die Assoziation für diese Vorerkrankungen und das Auftreten eines Pankreaskarzinoms ist schwach.	
	[70] , [71] , [72] , [73] , [74] , [75] , [76] , [77] , [78] , [79] , [80] , [81] , [82] , [83] , [84] , [85] 1: bis 2	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die dem in 4.5. gemachten Statement zugrunde liegenden Metaanalysen und systematischen Reviews zum Risiko für Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen,

an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, sind nachfolgend zusammengefasst. Ergänzend wird auf die [Tabelle 25](#) im Anhang verwiesen, in der die Komplexität und Variabilität der Daten dargestellt wird, die bei der Wertung der Risiken berücksichtigt werden müssen.

Spezielle Empfehlungen zu einzelnen Vorerkrankungen:

Metabolische Erkrankungen

Insgesamt 4 Metaanalysen und systematische Reviews weisen darauf hin, dass die Adipositas mit einem höheren Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken assoziiert ist. Insbesondere die viszerale Adipositas scheint mit einem statistisch signifikant höheren Risiko (RR bis 1,19) assoziiert zu sein [\[70\]](#). Dabei scheint jede Erhöhung des BMI um 5 kg/m² in jungen Jahren gerechnet bis zum 30. Lebensjahr mit einem Risikoanstieg (RR bis 1,17 bei Männern) verbunden zu sein [\[71\]](#). In einer Metaanalyse junger chinesischer Erwachsener (18 - 25 Jahre) wird bei einer Erhöhung des BMI um 5 kg/m² ein RR von 1,18 beschrieben [\[86\]](#). Dies wird in einer Subanalyse einer weiteren Metaanalyse für Asiaten nicht bestätigt, sondern nur für Kaukasier, sowie ohne Berücksichtigung der ethnischen Herkunft für erwachsene Männer mit einem RR bis 1,10 [\[87\]](#). Insgesamt ist die Studienlage sehr heterogen, deutet aber darauf hin, dass Adipositas und insbesondere die viszerale Adipositas mit einem höheren Risiko verbunden zu sein scheint.

Ferner zeigen mehrere systematische Reviews und Metaanalysen, dass sowohl der Diabetes mellitus Typ 2, aber auch in einer Studie der Diabetes mellitus Typ 1 mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind [\[88\]](#), [\[89\]](#). Das höchste Risiko (RR = 4,92) wird in einer Studie aus China bei Patienten mit einem New Onset Diabetes mellitus (NOD), innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose des Diabetes mellitus, beschrieben [\[73\]](#). Je länger der Diabetes besteht, desto geringer ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. 10 Jahre nach Beginn des Diabetes lässt sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko mehr nachweisen. Daten aus einer Registerstudie der Mayo Klinik zeigen, dass von den Patienten mit einem NOD, die älter als 50 Jahre sind, etwa 1 % innerhalb von 3 Jahren an einem Pankreaskarzinom erkranken [\[90\]](#). Die Gruppe um Suresh Chari hat basierend auf Gewichtsveränderungen, Änderungen der Blutglukose, und dem Alter bei Beginn des NOD ein Modell entwickelt (END-PAC Modell), um das Pankreaskarzinomrisiko besser einschätzen zu können. Eine Validierung ist in den USA in einer prospektiven randomisierten Studie geplant, deren Studienprotokoll zwischenzeitlich veröffentlicht wurde [\[91\]](#).

Die Population der über 50-Jährigen mit NOD ist aber zu groß, um z.B. Screening-Maßnahmen im Gesamtkontext (z.B. in Anbetracht der Güte der aktuell verfügbaren Verfahren) zu empfehlen. Hinzu kommt, dass aktuell keine etablierten Screening Verfahren vorliegen, die mit ausreichender Sensitivität und Spezifität mit nicht invasiven Maßnahmen ein Pankreaskarzinom nachweisen oder ausschließen können. In weiteren Studien wurde kein Zusammenhang von Diabetes und dem Auftreten von Karzinomen gesehen [\[92\]](#), [\[93\]](#). Eine Metaanalyse beschreibt bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ein ähnliches Risiko für Männer und Frauen, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [\[94\]](#).

In einer Metaanalyse wurde ein Zusammenhang von Diabetes mellitus und zugleich erhöhtem BMI mit dem Auftreten von Karzinomen postuliert. Bezüglich des Risikos

ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, zeigte sich allerdings keine signifikante Korrelation bei hoher Heterogenität der Daten [95].

Patienten mit einem Diabetes mellitus und IPMN (intraduktale, papillär-muzinöse Neoplasie) haben einer Metaanalyse zufolge ein höheres Risiko für das Vorliegen einer aggressiveren Pankreaskarzinomerkrankung (RR von 1,29-1,61) [96].

Für den Gestationsdiabetes ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Pankreaskarzinomrisiko zeigen [97].

Hepato-biliäre Erkrankungen

Patienten mit einer PSC (Primär sklerosierende Cholangitis) haben ein statistisch signifikant erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko mit einem RR von 7,56. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass in den 3 Studien, die in diese Metaanalyse eingegangen sind, nur 15 Patienten von 2736 Patienten mit einer PSC ein Pankreaskarzinom entwickelten [74]. Allgemeine Empfehlungen können daher nicht abgeleitet werden.

Auch bei Patienten mit Gallensteinen und einer Cholezystektomie wurde ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko beschrieben mit einem RR von 1,39 (Gallensteinträger mit Cholezystektomie vs. Personen ohne Gallensteine und Cholezystektomie) [75]. Eine allgemeine Empfehlung zum Screening kann nicht ausgesprochen werden, da potenziell weitere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und/ oder Tabakrauchen nicht ausreichend berücksichtigt wurden.

In einer Metaanalyse wird für Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) ein Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms mit einem OR von 2,12 beschrieben [80].

Autoimmunerkrankungen

In einzelnen Reviews und auch Metaanalysen wurde für den Systemischen Lupus Erythematodes (HR 1,42), [72] und die Psoriasis (HR 1,41), [76] ein leicht erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken beschrieben. Bei Vorliegen einer atopen Dermatitis zeigte sich ein uneinheitliches Bild in den vorliegenden Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien [85].

Infektionserkrankungen

Infektionskrankheiten wie die Hepatitis C, die Tuberkulose und die Hepatitis B sind mit einem höheren Pankreaskarzinomrisiko assoziiert.

Patienten mit einer Hepatitis C-Virusinfektion scheinen mit einer OR von 1,51 (95% CI 1,31–1,74) auch nach Adjustierung von Diabetes, Alkohol und Rauchen ein höheres Pankreaskarzinomrisiko aufzuweisen [77].

Dies gilt auch für Patienten mit Tuberkulose mit einem RR von 1,58 (95% CI 1,28–1,96) [78].

Bei einer Hepatitis B-Infektion zeigt sich ein uneinheitliches Bild. In der asiatischen Bevölkerung wird eine Hepatitis B-Infektion mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko mit einem RR von 1,34 (95% CI 1,15–1,57) in Verbindung gebracht, während dieser Zusammenhang in Europa und Ozeanien nicht gefunden wird [81].

Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko zeigt sich in einer Metaanalyse auch bei *Helicobacter pylori* Befall des Magens (OR 1,45) [98], eine zweite Metaanalyse bestätigte dies jedoch nicht [79].

Zahngesundheit

Die WHO klassifiziert Zahngesundheit als eines der „top ten“ Kriterien für Gesundheit. Parodontitis und Zahnverlust sind die beiden häufigsten Messinstrumente für Zahngesundheit. Drei Metaanalysen/systematische Reviews konnten ein statistisch signifikant erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko für Patienten mit Parodontitis (RR 1,25-1,74) [82], Zahnlosigkeit (RR 1,54) [84] und Parodontalerkrankungen (RR bis zu 4,56) [83] zeigen. Beachtenswert sind dabei unterschiedliche Studiendesigns, teilweise geringe Zahl von Pankreaskarzinomfällen im Studienkollektiv und unterschiedliche Klassifikationen der Zahnerkrankungen. Eine weitere Metaanalyse zeigte eine „Dosis-Wirkungskurve“ mit einem 7%igen Anstieg des Pankreaskarzinomrisikos je Verlust von 10 Zähnen [84]. Parodontitis erhöht das Risiko an gastrointestinalen Karzinomen zu erkranken, eine statistisch signifikante Erhöhung wird in einer Subgruppenanalyse für das Pankreaskarzinom nicht gesehen [99].

Weitere Vorerkrankungen

Eine chronische Pankreatitis ist ebenfalls mit einem gering erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert. Dieser Zusammenhang wird in der DGVS S3-Leitlinie Pankreatitis ausführlich behandelt, so dass an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen wird [100].

Patienten mit einer zystischen Fibrose (auch: Cystische Fibrose: CF) hatten in einer Metaanalyse eine standardisierte Inzidenzrate (SIR) für ein Pankreaskarzinom von 6,18; das bei Patienten mit einem Lungentransplantat noch höher lag [101]. Die Autoren dieser Metaanalyse empfehlen bei CF-Patienten ohne Lungentransplantation ein Screening bzgl. Pankreaskarzinom (Sonografie, MRT oder EUS und CA 19-9) alle 2-3 Jahre und nach Transplantation sogar alle 1-2 Jahre. Solche Screeninguntersuchungen sollten ausschließlich in spezialisierten Zentren im Rahmen von CF-Registern oder Studien erfolgen.

Einzelne Reviews und auch Metaanalysen zeigten für das Ovarialkarzinom (SIR 1,42; 95% CI 1,13-1,71) [102], aber auch nach Nierentransplantation (SIR 1,53; 95% CI 1,23-1,91) [103] eine Assoziation mit einem leicht erhöhten Pankreaskarzinomrisiko.

Erkrankungen mit Hinweisen für ein reduziertes Pankreaskarzinomrisiko

Die systematische Literaturschau erbrachte auch Hinweise für Vorerkrankungen, die mit einem reduzierten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind. Erwähnenswert erscheint das in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen gezeigte, reduzierte Pankreaskarzinomrisiko bei allergischen Erkrankungen/Atopien wie Patienten mit einer Rhinokonjunktivitis (OR 0,57; 95% CI 0,50-0,64) [104] oder Patienten mit allergischen Erkrankungen/Asthma (OR bis zu 0,56) [105]. Allerdings gab es hierzu auch heterogene und teilweise widersprüchliche Analysen (z. B. [106]).

Tabelle 14: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Vorerkrankungen

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
Adipositas	viszerale Adipositas: <u>Tailen-Umfang pro 10 cm Anstieg</u> RR 1,11 (95% CI 1,05-1,18) <u>Tailen-Hüft-Verhältnis pro 0,1 Einheiten</u> RR 1,19 (95% CI 1,09-1,31) [70]
	erhöhter BMI (Alter ≤ 30 Jahre): <i>jede 5 kg/m² Erhöhung des BMI:</i> RR=1,17 (95% CI 1,11-1,24) Subgruppenanalysen <u>Männer:</u> RR=1,17 (95% CI 1,10-1,24) <u>Frauen:</u> RR=1,10 (95% CI 1,07-1,14) [71]
	jede 5 kg/m² Erhöhung des BMI Alter 18-25 Jahre (4 Studien): RR=1,18 (95% CI 1,12-1,24) <i>bei Erwachsenen (31 Studien):</i> RR=1,09 (95% CI 1,08-1,11) [107]
	erhöhter BMI, jede 5 kg/m² Erhöhung: bei Männer RR=1,10 (95% CI 1,01-1,19) bei Frauen RR=1,08 (95% CI 1,02-1,13) [87]
Diabetes mellitus	<i>DM2+ >5 Jahre vs. DM2+ 2-5 Jahre:</i> OR=0,77 (95% CI 0,70-0,86) <i>DM2+ >5 Jahre vs. Neu aufgetretener DM2+ <2 Jahre:</i> OR=1,63 (95% CI 1,47-1,80) <i>DM2+ 2-5 Jahre vs. Neu aufgetretener DM2+ <2 Jahre:</i> OR=0,82 (95% CI 0,75-0,90) [108] ,
	<i>DM1+ vs. DM1-:</i> RR=1,34 (95% CI 1,18-1,52) [89]

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	<p><u>Patienten mit Diabetes Mellitus (DM+) vs. Personen ohne Diabetes Mellitus (DM-) in China:</u></p> <p>DM+ vs. DM-: OR=3,69 (95% CI 3,12-4,37)</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>DM+ <2 Jahre vs. DM-: DM+ <2 Jahre, OR=4,92 (95% CI 4,16-5,80)</p> <p>DM+ 2-4 Jahre vs. DM-: DM+ 2-4 Jahre, OR=1,92 (95% CI 1,30-2,85)</p> <p>DM+ 5-10 Jahre vs. DM-: DM+ 5-10 Jahre, OR=2,14 (95% CI 1,49-3,09)</p> <p>DM+ >10 Jahre vs. DM-: OR=1,33 (95% CI 0,83-2,13)</p> <p>[73]</p>
	<p>DM: als Risikofaktor für Pankreaskarzinom bei Frauen vs. DM als Risikofaktor für Pankreaskarzinom bei Männern: RRR=1,00 (95% CI 0,93-1,07)</p> <p>[94]</p>
	<p>Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 und erhöhtem BMI Je 5 kg/m² erhöhtem BMI: RR=0,97 (95% CI 0,84-1,11)</p> <p>[95]</p>
	<p><u>Patienten mit Diabetes Mellitus (DM+) vs. Personen ohne Diabetes Mellitus (DM-)</u></p> <p>Hoch-gradige Dysplasie/invasives Karzinom: RR=1,29 (95% CI 1,16-1,43)</p> <p>invasives Karzinom: RR=1,61 (95% CI 1,33-1,95)</p> <p>hochgradige Dysplasie: RR=1,27 (95% CI 1,01-1,59)</p> <p>[96],</p>
	<p>Patientinnen mit Gestationsdiabetes (DMG+) vs. Personen ohne Gestationsdiabetes (DMG-): RR=3,49 (95% CI 0,80-15,23) p=0,097</p> <p>[97]</p>
PSC	<p><u>Personen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC+) vs. Personen ohne primär sklerosierende Cholangitis (PSC):</u></p> <p>PSC+, RR=7,56 (95% CI 2,42-23,62)</p> <p>[74]</p>
Gallensteine, Cholezystektomie	<p><u>Personen mit Gallensteinen (GS) und/oder Cholezystektomie (CZ) (GS+, CZ+, GS+CZ) vs. Personen ohne Gallensteine oder Cholezystektomie (GS/CZ-):</u></p>

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	<p>GS+ vs. GS/CZ-: RR=1,70 (95% CI 1,30-2,21) p<0,001</p> <p>[75]</p>
Zystische Fibrose	<p><u>Personen mit Zystischer Fibrose (ZF+) vs. Personen ohne Zystische Fibrose (ZF-):</u></p> <p>SIR=6,18 (95% CI 1,31 - 29,27) p=0,022</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p><u>Patienten mit Lungentransplantat</u> SIR=1,82 (95% CI 0,27-3,38)</p> <p>[101]</p>
Nicht-alkoholische Fettleber	<p><u>Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD+) vs. Personen ohne nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD-):</u></p> <p>NAFLD+ OR=2,12 (95% CI 1,58-2,83)</p> <p>[80]</p>
Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)	<p><u>SLE+ vs. SLE-:</u></p> <p>SLE+, HR=1,42 (95% CI 1,32-1,53)</p> <p>[72]</p>
Psoriasis	<p><u>Patienten mit Psoriasis (P+) vs. Personen ohne Psoriasis (P-):</u></p> <p><u>Pankreaskarzinomrisiko P+ vs. P-:</u></p> <p>P+, RR=1,41 (95% CI 1,16-1,73)</p> <p><u>Pankreaskarzinommortalität: P+ vs. P-:</u></p> <p>P+, RR=1,31 (95% CI 1,02-1,69)</p> <p>[76]</p>
Atopische Dermatitis	<p>AD+ vs. AD-: OR=0,81 (95% CI 0,66-0,98)</p> <p>AD+ vs. AD-: SIR=1,90 (95% CI 1,03-3,50)</p> <p>[85],</p>
Infektionen (Hepatitis C und B, Tuberkulose)	<p><u>Patienten mit Hepatitis-C- Infektion (HCV+) vs. Personen ohne Hepatitis-C- Infektion (HCV-):</u></p> <p>HCV+, OR=1,51 (95% CI 1,31-1,74)</p> <p>Statistisch signifikant höheres Risiko auch nach Adjustierung für Diabetes, Alkohol, Rauchen.</p> <p>Nach Adjustierung für Chronische Pankreatitis (2 Studien) kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.</p>

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	<p>[77]</p> <p><u>Patienten mit Tuberkulose (T+) vs. Personen ohne Tuberkulose (T-):</u> T+, RR=1,58 (95% CI 1,28-1,96)</p> <p>[78]</p> <p><u>Patienten mit Hepatitis-B- Infektion (HBV+) vs. Personen ohne Hepatitis-B- Infektion (HBV-):</u> HBV+, RR=1,39 (95% CI 1,19-1,63)</p> <p>Regionale Subgruppenanalysen</p> <p><i>Europa:</i> HBV+ vs. HBV-: kein statistisch signifikanter Unterschied, RR=1,44 (95% CI 0,88-2,34)</p> <p><i>Ozeanien:</i> HBV+ vs. HBV-: kein statistisch signifikanter Unterschied, RR=1,47 (95% CI 0,38-5,71)</p> <p><i>Asien:</i> HBV+ vs. HBV-: statistisch signifikant höheres Risiko bei HBV+, RR=1,34 (95% CI 1,15-1,57)</p> <p>[81]</p>
Helicobacter pylori- Infektion	<p><u>Patienten mit Helicobacter pylori-Infektion (HP+) vs. Personen ohne Helicobacter pylori-Infektion (HP-):</u> HP, OR=1,45 (95% CI 1,09-1,92)</p> <p>[98]</p> <p><u>Patienten mit Helicobacter pylori Infektion (HP+) vs. Personen ohne Helicobacter pylori Infektion (HP-) (8 Studien):</u> OR=1,09 (95% CI 0,81-1,47) p=0,58</p> <p>[79]</p>
Parodontitis, Zahnverlust	<p><u>Patienten mit Parodontitis PD+ vs. Personen ohne Parodontitis PD-:</u> PD+: RR=1,74 (95% CI 1,41-2,15)</p> <p><u>Patienten mit Zahnlosigkeit Z+ vs. Personen ohne Zahnlosigkeit Z-:</u> Z+ RR=1,54 (95% CI 1,16-2,05)</p> <p>[82]</p> <p><u>Patienten mit Parodontalerkrankungen PE+ vs. Personen ohne Parodontalerkrankungen</u> <u>PE+ vs. PE-: RR max. 4,56 (95% CI 0,93-22,29)</u></p> <p>[83]</p>

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	<p><u>Patienten mit Periodontitis PD+ vs. Personen ohne Periodontitis PD-PD+ vs. PD- Inzidenz HR=1,25 (95% CI 0,84-1,85)</u></p> <p>[99]</p>
	<p><u>Patienten mit Zahnverlust (Z+) vs. Personen ohne Zahnverlust (Z-)</u> RR=1,15 (95% CI 1,05-1,19)</p> <p>[84]</p>
Ovarialkarzinom	<p><u>Patienten mit Ovarialkarzinom (OK+) vs. Personen ohne Ovarialkarzinom (OK-):</u> OK+, SIR=1,42 (95% CI 1,13-1,71) p=0,523</p> <p>[102]</p>
Nierentransplantat	<p><u>Patienten mit Nierentransplantat (NT+) vs. Personen ohne Nierentransplantat (NT-):</u> NT+, SIR=1,53 (95% CI 1,23-1,91) p<0.001</p> <p>[103]</p>

4.1.6 Hereditäre chronische Pankreatitis

4.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.	
	[109], [110]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Details zur hereditären Pankreatitis sind der aktuellen S3 Leitlinie Pankreatitis zu entnehmen [100]. Nach internationaler Lehrmeinung und vor allem mit Blick auf das Karzinomrisiko spricht man von einer hereditären Pankreatitis, wenn mindestens ein erstgradiger oder zwei zweitgradige Verwandte an einer chronischen Pankreatitis erkrankt sind oder eine PRSS1 Mutation nachgewiesen wird. Die PRSS1 (kationisches Trypsinogen) Mutation folgt einem autosomal dominanten Erbgang und einer 80% Penetranz. Von einer idiopathischen Pankreatitis spricht man, wenn genetische Suszeptibilitätsfaktoren vorliegen, die das Risiko für eine chronische Pankreatitis erhöhen, aber nicht einem autosomal dominanten Erbgang folgen und die Penetranz

nicht angegeben werden kann. Beispiele sind Mutationen im SPINK1, CTRC, CFTR oder CPA1 Gen. Ebenso scheint eine multifaktorielle genetische Grundlage bei frühem Krankheitsbeginn wahrscheinlich [100]. Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Das kumulative Risiko, bis zum 70. Lebensjahr, liegt zwischen 40 % und 44 % [110], [109]. Die Ursache der Pankreaskarzinomentstehung bei Patienten mit hereditärer chronischer Pankreatitis ist noch nicht geklärt und könnte unabhängig von der zu Grunde liegenden Mutation sein. So entwickelten auch Patienten ohne Nachweis einer PRSS1-Mutation in einer 2004 veröffentlichten Arbeit ein Pankreaskarzinom [110].

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis besteht bei wahrscheinlich pathogenen/sicher pathogenen Keimbahnvarianten in den Genen PRSS1, CPA1, und CTRC [111], [112], [113]. Varianten in CPA1 und CPB1 können mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko einhergehen, ohne dass zuerst Pankreatitisschübe beobachtet werden [114]. Die UK-NICE Leitlinie [115] empfiehlt nur bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis - aufgrund einer PRSS1 Mutation - Screening-Untersuchungen bzgl. Pankreaskarzinom z.B. mittels Computertomographie, da in dieser Patientengruppe das Risiko besonders hoch zu sein scheint [116]. Mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko assoziierte Keimbahn-Genvarianten sind nicht Bestandteil des von ASCO-PCO und CAPS 2020 empfohlenen Genpanels zur Bestimmung pathogener Keimbahn-Varianten mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom (siehe [Tabelle 15](#)).

4.2 Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein erbliches Pankreaskarzinom

4.2.1 Familiäres Pankreaskarzinom

4.7	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2021
Level of Evidence 2b	<p>Unabhängig vom Status pathogener Genvarianten liegt bei einem Individuum ein deutlich erhöhtes Risiko vor, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn bei zwei Blutsverwandten, die erstgradig miteinander verwandt sind und von denen mindestens einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist, ein Pankreaskarzinom aufgetreten ist. • Wenn zwei oder mehr Blutsverwandte auf derselben Seite der Familie an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, von denen einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist. 	
	[117], [118], [119]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein familiäres Pankreaskarzinom (FPC) wird immer dann angenommen, wenn die in Statement 7 beschriebene familiäre Häufung des Pankreaskarzinoms vorliegt, ohne

dass die Familie die klinischen bzw. familienanamnestischen Kriterien eines anderen erblichen Syndroms ([Tabelle 15](#)) erfüllt.

Bei der klinischen Evaluation eines Verdachts auf das Vorliegen eines familiären Pankreaskarzinoms, sollte eine ausführliche Anamnese hinsichtlich der familiären Häufung anderer Krebserkrankungen, inklusive des Tumortyps und des Alters bei Erkrankung aller erst- und zweitgradigen Angehörigen erfolgen, da auch ein genetisches Tumorrisikosyndrom (siehe [Tabelle 15](#)) vorliegen kann. Bei etwa 90% der Familien, die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen, lässt sich keine wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvariante nachweisen. Familienangehörige eines Patienten mit Pankreaskarzinom, mit den in Statement 4.7 beschriebenen Kriterien, soll wegen des Verdachts auf ein genetisches Tumorrisikosyndroms in der Familie eine umfassende genetische Diagnostik angeboten werden.

FPC-Tumoren lassen sich histologisch nicht von sporadischen Tumoren unterscheiden. Das mittlere FPC-Erkrankungsalter unterscheidet sich nicht signifikant vom Alter der sporadischen Fälle (± 62 Lebensjahre). Allerdings scheinen erste Daten darauf hinzuweisen, dass Kinder von FPC-Patienten möglicherweise bis zu 10 Jahre früher am Pankreaskarzinom erkranken können (Antizipation) [\[120\]](#).

Die Anzahl von erst- und zweitgradig verwandten Familienmitgliedern und deren Erkrankungsalter kann genutzt werden, um das Pankreaskarzinomrisiko in Familien abzuschätzen, in denen bisher keine pathogene/ wahrscheinlich pathogene Keimbahnvariante gefunden wurde. Individuen mit zwei an einem Pankreaskarzinom erkrankten, erstgradigen Familienmitgliedern, haben ein 6,4-fach erhöhtes Risiko, selbst an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Lebenszeitrisiko 8-12%), bei drei oder mehr erstgradigen Angehörigen mit Pankreaskarzinom steigt das Risiko auf das 32-fache (40% Lebenszeitrisiko) [\[121\]](#). Das Risiko steigt zusätzlich an, wenn einer der Angehörigen einer FPC-Familie in einem frühen Alter (< 50 Jahre RR 9.3) an einem Pankreaskarzinom erkrankt ist [\[122\]](#).

Wie bei allen genetisch bedingten Erkrankungen sollte auch Angehörigen von FPC-Familien eine genetische Beratung angeboten werden. Eine spezifische wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvariante für das FPC konnte bisher nur in einer Subgruppe (ca. 10 %) der FPC-Familien nachgewiesen werden [\[123\]](#).

Für Individuen einer Familie mit einer Häufung von Pankreaskarzinomfällen auf der gleichen Seite der Familie, die zudem die im Statement 4.7 aufgeführten Kriterien erfüllen, wird in allen herangezogenen Leitlinien (CAPS, NICE, NCCN, ASCO-PCO) die Durchführung einer Keimbahn-Mutationsanalyse mit einem NGS-Panel von Genen, die mit einem familiären Pankreaskarzinom oder mit hereditären Tumorsyndromen assoziiert sind, empfohlen. Die [Tabelle 15](#) fasst gemäß ASCO-PCO [\[123\]](#) die Gene zusammen, die auch bei Individuen mit einem erhöhten, familiären Pankreaskarzinomrisiko nach Empfehlung 4.7 analysiert werden sollen.

Weitere wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten wurden in folgenden Genen bei Pankreaskarzinompatienten gefunden: BARD1, CHEK2 [\[124\]](#) und WT1 [\[125\]](#). Die Zusammensetzung des Genpanels sollte jeweils dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechen.

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen mit einem – gemäß Statement 4.7 „familiäres Pankreaskarzinom“ familiär erhöhtem Risiko – sollen genetische Untersuchungen angeboten werden.	
Level of Evidence 5	[123] 5: Leitlinienadaptation ASCO 2019	
	Konsens	

4.2.2 Genetische Tumorrisikosyndrome mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko

Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko wurde in einer Reihe von genetischen Tumorrisikosyndromen beobachtet, bei denen das Pankreaskarzinom nicht zu den führenden klinischen/ phänotypischen Ausprägungen gehört. Pankreaskarzinome bei Individuen, bei denen ein solches genetisches Syndrom in der Familie vorliegt, werden vom familiären Pankreaskarzinom (FPC) gemäß der Definition in 4.2.1 abgegrenzt. Individuen von Familien, die die Kriterien der in [Tabelle 15](#) aufgeführten genetischen Tumorrisikosyndrome erfüllen, sollen gemäß Empfehlung 4.9 eine Keimbahnanalyse mit einem NGS-Panel angeboten werden. Auf die Verwendung des NGS-Genpanels kann verzichtet werden, wenn die wahrscheinlich pathogene/ pathogene Genvariante bekannt ist. Detaillierte Informationen zu mit einem Pankreaskarzinom assoziierten, genetischen Tumorrisikosyndromen, insbesondere auch zum Management hinsichtlich anderer, bei dem Syndrom vorkommenden Tumorarten finden sich in den NCCN Guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic (BOP) 1/2022 [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf] und [126] sowie in den CAPS (2019) [119] und NICE (2018) [115] Leitlinien.

4.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Mitglieder von Familien mit einer bekannten, wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom disponiert (Tabelle 15). • Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte, genetische Tumorrisikosyndrome erfüllen (Tabelle 15). 	
Level of Evidence 5	[123] 5: Leitlinienadaptation ASCO 2019	
	Starker Konsens	

4.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Eine Reihe von Genen wurden mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom assoziiert (Tabelle 15). Bis auf Fälle, in denen eine genetische Diagnose zuvor bei einem Familienmitglied gestellt wurde, sollten bei den in Empfehlungen 4.9 aufgeführten Individuen genetische Keimbahnuntersuchungen mit einem Multigen-Panel durchgeführt werden, das die Gene enthält, die in Tabelle 15 aufgeführt sind.	
Level of Evidence 5	[123]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahn-Varianten in den bisher bekannten, zu Krebs prädisponierenden Genen, sind für etwa 10-20 % der familiären Häufungen von Pankreaskarzinomen verantwortlich [127], [128].

ASCO-PCO schreibt dazu in einem sogenannten "qualifizierendem Statement": „Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass bei 90 % der Familien, die die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen, keine pathogenen Mutationen gefunden werden (Tabelle 4), so dass voraussichtlich zusätzliche, gemeinsame epigenetische-, genetische- oder Umweltfaktoren zu dem Pankreaskarzinomrisiko beitragen“ [123]. Wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahn-Varianten, die mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sind, werden auch bei etwa 5-10 % der Patienten mit einem sporadischen Pankreaskarzinom gefunden [129], [130], [131], [132], [131], [133]. Da diese Keimbahn-Varianten auch mit einem erhöhten Risiko für

andere Krebsarten einhergehen [134], wird von ASCO-PCO vorgeschlagen, genetische Untersuchungen bei allen erstgradig Verwandten von Keimbahn-Mutationsträgern durchzuführen, die für eine Pankreaskarzinom-Überwachung in Frage kommen [135], [136].

Keimbahn-Analysen der in [Tabelle 15](#) genannten Gene werden auch zur Identifizierung von Varianten unklarer Signifikanz führen, deren Relevanz für die Erkrankung an einem Pankreaskarzinom nicht erwiesen oder unklar ist. Die Bedeutung des Befundes einer Keimbahn-Variante mit unklarer Signifikanz sollte unter Berücksichtigung des familiären Risikos gewertet, und den getesteten Individuen im genetischen Beratungsgespräch erläutert werden.

Tabelle 15: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO]

Gen	Syndrom	PDAC-Lebenszeitrisiko	Andere assoziierte Krebserkrankungen*
APC	Familiäres Adenomatöses Polyposis-Syndrom (FAP)	1-5 %	Kolorektal, oberer GI-Trakt, Schilddrüse, Gehirn
ATM	Ataxia- Teleangiectasia Mutated	1-5 %	Brust, Prostata, Magen
BRCA2	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	5-10 %	Brust, Ovar, Prostata, Melanom
BRCA1	Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom-Syndrom	2 %	Brust, Ovar, Prostata, Melanom
CDKN2A	Familiäres atypisches multiples Muttermal- und Melanom Syndrom (FAMMM)	10-30 %	Melanom
MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	Lynch-Syndrom / HNPCC	5-10 %	Kolorektal, Uterus, oberer GI-Trakt, Ovar, Harnwege, Gehirn, Talgdrüsen
PALB2		5-10 %	Brust, Prostata
STK11	Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS)	10-30 %	Brust, Kolorektal, oberer GI-Trakt, Lunge, Gebärmutter, Ovar, Hoden
TP53	Li -Fraumeni-Syndrom (LFS)	Nicht definiert	Brust, Gehirn, Sarkome, Nebennierenkarzinome

*=am häufigsten assoziierte Karzinome

4.3 Prophylaxe und Prävention bei Risikopatienten

4.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Generell gelten die Empfehlungen für die Normalbevölkerung auch für die Angehörigen eines Pankreaskarzinompatienten. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen davon abweichender Maßnahmen.

4.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 2a	Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt.	
	[137] , [138] , [139] , [140]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Weder die Supplementierung von Antioxidantien [\[137\]](#) noch die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika [\[139\]](#), [\[140\]](#), [\[138\]](#) führt zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.

4.4 Screening

4.4.1 Screening bei asymptomatischer Normalbevölkerung

Empfehlungen zum Screening asymptomatischer Personen, die kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms aufweisen.

4.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Screening Untersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen ohne erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund der niedrigen Prävalenz des Pankreaskarzinoms erscheint ein Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung nicht sinnvoll. Das umfasst Laboruntersuchungen wie die Bestimmung von CA19-9, jegliche Form von bildgebender Untersuchung und molekularbiologische Biomarkeranalysen in Blut- und Gewebeproben. Folgende Überlegungen zu einem hypothetischen Screeningtest mit exzellenter Sensitivität und Spezifität für das Pankreaskarzinom verdeutlichen die Problematik [141]: Die altersbereinigte Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Individuen im Alter von 50 Jahren oder darüber liegt bei 37 pro 100.000 Einwohnern [90]. Wird ein hypothetischer Test mit 99 % Sensitivität und 99 % Spezifität für das Pankreaskarzinom genutzt, um 100.000 Individuen im Alter von 50 Jahren oder darüber zu screenen, dann würde der Test fast alle Pankreaskarzinome in dieser Population erkennen (n= 36 von 37 Pankreaskarzinomen in 100.000), aber er wäre auch bei 1000 Individuen falsch positiv. Dieses Nutzen-Risiko Verhältnis ist nicht akzeptabel.

Bei der Erstellung der Leitlinienempfehlung von 2006 lagen zwei Studien mit hohen Fallzahlen vor, die zeigten, dass aufgrund des sehr niedrigen positiven prädiktiven Wertes von CA19-9 ein Screening der asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt ist [142], [143].

Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) formuliert Empfehlungen zur Effektivität spezifischer präventiver Maßnahmen für Personen ohne offensichtliche krankheitsbezogene Befunde oder Symptome. In 2004 hatte sich die USPSTF gegen das Durchführen von Screening-Untersuchungen für das Pankreaskarzinom in der asymptomatischen Normalbevölkerung ausgesprochen. 2019 überprüfte die USPSTF die neue Evidenz (2004 - Juni 2019) und fand keine Studien, die in der erwachsenen, asymptomatischen Normalbevölkerung belegen, dass Screening-Untersuchungen für das Pankreaskarzinom, oder die Behandlung von Screening-entdeckten Pankreaskarzinomen die krankheitsspezifische Morbidität oder Mortalität oder die Gesamtmortalität durch alle Ursachen verbessern. Es wurde keine adäquate Evidenz zur Genauigkeit bildgebender Screening-Tests (Computertomographie, endoskopischer Ultraschall und Magnetresonanztomographie) in dieser Indikation gefunden. Hingegen wurde adäquate Evidenz gefunden, dass mit den Pankreaskarzinom-Screening Untersuchungen zumindest ein moderates Risiko zu schaden verbunden ist, während der Vorteil gering ist. Schaden kann durch falsch positive Screening-Befunde, sowie durch die Behandlung entstehen.

Die USPSTF erneuerte daher die Schlussfolgerung von 2004, dass der mögliche Nutzen von Screening-Untersuchungen für das Pankreaskarzinom asymptomatischer Erwachsenen nicht den damit verbundenen möglichen Schaden aufwiegt. Die USPSTF empfiehlt deshalb, kein Screening für das Pankreaskarzinom bei asymptomatischen Erwachsenen durchzuführen. Mit moderater oder hoher Sicherheit haben diese Screeninguntersuchungen keinen Netto-Benefit oder der Schaden überwiegt dem Nutzen [144], [145].

Auch die CAPS-2020 Consensus Empfehlungen (International Cancer of the Pancreas Screening Consortium) beschreiben das mittlere Lebenszeitrisiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (~1 in 64 in den USA) als zu niedrig, um bevölkerungsweite Screening-Untersuchungen zu rechtfertigen [119].

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

4.4.2 Screening Untersuchungen / Programme für Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom

4.4.2.1 Risikogruppen für ein sporadisches Pankreaskarzinom

Empfehlung zum Screening asymptomatischer Personen, die zum Beispiel ein erhöhtes Risiko Statement 4.5 wie Diabetes, hohes Alter, Nikotingenuss, Adipositas und/oder chronische Pankreatitis aufweisen.

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Screening Untersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen, für die ein erhöhtes Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom bekannt ist oder vermutet wird, nicht durchgeführt werden, da diese Faktoren das Risiko nur gering erhöhen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wie in Kapitel 4.1.5 Statement 4.5 beschrieben gibt es eine Reihe von Erkrankungen für die ein erhöhtes Risiko an einem sporadischen Pankreaskarzinom zu erkranken beschrieben wurde. Bei z.T. widersprüchlichen Ergebnissen, schwacher Datenlage und nur gering erhöhten Risiken (siehe Kapitel 4.1.5) kann hier bei asymptomatischen Individuen keine Empfehlung zum Screening ausgesprochen werden.

4.4.2.2 Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom

Die Betreuung von Individuen mit erhöhtem Risiko für ein familiäres Statement 4.7 Pankreaskarzinom oder ein Pankreaskarzinom bei einem genetischen Tumorrisikosyndrom sollte vorzugsweise an Zentren durchgeführt werden, die Erfahrung mit dem Management dieser Risiko-Personen aufweisen und über prospektive Studien oder Register verfügen.

4.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Surveillance Untersuchungen können Individuen angeboten werden, die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen (siehe Statement zum familiären Pankreaskarzinom).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach neusten nationalen und internationalen Untersuchungen ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, bei FPC-Familienmitgliedern im Vergleich zu Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahn-Genvarianten, insbesondere von STK11 und CDKN2A deutlich geringer und die betroffenen Individuen erkranken

spät im Leben (in der Regel zwischen 65-70 Lebensjahren). Somit ist die Evidenz zur Empfehlung eines Screenings, insbesondere auch hinsichtlich des zu erwartenden Nutzens schwach [146], [147], [148], [135], [149]. Besonders eindrucksvoll zeigen in diesem Zusammenhang die erst kürzlich publizierten Daten einer Kohorte aus den Niederlanden mit 366 Hochrisiko-Individuen, dass nach einer durchschnittlichen Nachsorge von 63 Monaten sich nur in der Gruppe der 165 Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvarianten Pankreaskarzinome entwickelten, während bei 201 Individuen aus FPC-Familien kein Pankreaskarzinom gefunden wurde [150]. Ähnliche Daten wurden bereits beim Vergleich der Screening Ergebnisse von CDKN2A-Keimbahnvarianten-Trägern mit Risikoindividuen aus FPC-Familien der Zentren in Marburg, Madrid und Leyden [148] berichtet, wo ein eindeutiger Nutzen von Surveillance-Untersuchungen nur bei CDKN2A-Variantenträgern evident war.

Alle publizierten Surveillance-Studien zeigen, dass bei bis zu 50 % der aufgrund von auffälligen Surveillance-Befunden durchgeführten Pankreasresektionen, benigne Läsionen (z.B. serös zystische Adenome oder lokale Fibrosen) oder niedriggradige Vorläuferläsionen (z.B. PanIN 1-2, BD-IPMN) in der histopathologischen Aufarbeitung gefunden werden [146], [147], [151], [118]. In der CAPS-Konsensuskonferenz wurde definiert, dass Screeningprogramme T1 N0 M0 Pankreaskarzinome oder IPMN oder PanIN mit high grade Dysplasien (HGD) erkennen müssen, um als erfolgreich eingestuft zu werden [119]. Diese Anforderung wurde nach einer erst kürzlich publizierten Zusammenfassung der Surveillance-Ergebnisse von 16 internationalen Programmen mit 2522 Hochrisiko-Individuen überwiegend aus FPC-Familien [146], nur selten erreicht. Mehr als 70% der 28 inzidenten Pankreaskarzinome wurden in einem Tumorstadium > T1 N0 M0 - oft im Intervall zwischen den Surveillance-Untersuchungen - diagnostiziert.

Auch die in die Analyse einbezogenen Leitlinien sind bei der Empfehlung von Surveillance-Untersuchungen bei asymptomatischen Mitgliedern von FPC-Familien zurückhaltend. ASCO-PCO und NICE empfehlen für Mitglieder von FPC-Familien, dass Surveillance-Untersuchungen angeboten werden *können*. In der CAPS-Konsensuskonferenz wurde empfohlen, dass für diese Risiko-Individuen aus FPC-Familien ein Screening *erwogen werden kann*. Aus diesen Gründen empfiehlt auch die Arbeitsgruppe der DGVS-Leitlinie für diese Risikogruppe von Patienten (FPC gemäß Empfehlung 4.15), dass Surveillance-Untersuchungen *angeboten werden können*, hierbei sollte der zu erwartende Benefit mit den Patienten besprochen und abgewogen werden. Die Surveillance-Untersuchungen sollten an Zentren durchgeführt werden, die über umfangreiche Erfahrungen beim Screening von Pankreaskarzinom-Risikoindividuen verfügen.

4.4.2.3 Individuen aus Familien mit genetischen Tumorrisikosyndromen, die mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind

Screening Untersuchungen sollten an spezialisierten Zentren angeboten werden.

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Surveillance-Untersuchungen sollen Individuen angeboten werden, die Träger einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante in einem der prädisponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 sind und mit mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten Angehörigen erstgradig verwandt sind.	
	Starker Konsens	

4.17	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Surveillance-Untersuchungen sollen aufgrund des hohen Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken folgenden Individuen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • allen Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom oder Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Keimbahnvariante im STK11 Gen, • allen Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante im CDKN2A Gen. 	
	Konsens	

Hintergrund

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, bei Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahn-Genvarianten - insbesondere von STK11/LKB1 und CDKN2a Genvarianten - deutlich höher, als bei FPC Familienmitgliedern (siehe [\[146\]](#), [\[147\]](#), [\[148\]](#), [\[135\]](#), [\[149\]](#)). So sind auch die Empfehlungen der hinzugezogenen Leitlinien hinsichtlich der Durchführung von Surveillance-Untersuchungen bei Trägern von Keimbahnvarianten stärker und differenzierter als bei FPC-Familienmitgliedern. CAPS, NCCN, ASCO und NICE empfehlen bei Trägern von STK11-Varianten und alle Leitlinien bis auf NICE auch bei Trägern von CDKN2A-Genvarianten, dass wegen des hohen Pankreaskarzinomrisikos Surveillance-Untersuchungen durchgeführt werden *sollen*, auch wenn kein erstgradiger Angehöriger an einem Pankreaskarzinom erkrankt ist.

Für Individuen mit einer bekannten wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante in disponierenden Genen ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, höher als bei FPC-Familien ohne wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvariante, jedoch sehr heterogen und variabel. So erkranken auch Individuen mit einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen BRCA1/ BRCA2/ PALB2 Keimbahnvariante meist später am Pankreaskarzinom und das Risiko ist nur etwas höher als bei FPC ohne wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten (siehe [\[150\]](#), [\[149\]](#), [\[148\]](#)). Die Leitlinien ASCO, NCCN, CAPS und

NICE empfehlen bei Trägern der unterschiedlichen Keimbahnvarianten, Surveillance-Untersuchungen zu erwägen.

Weitere Hintergrundinformationen zu Familien mit genetischen Tumorrisikosyndromen, die mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind, finden sich im [Kapitel 4.2.2](#) dieser Leitlinie.

Die [Tabelle 15](#) dieser Leitlinie ([Kapitel 4.2.2](#)) fasst, gemäß der ASCO-PCO Empfehlungen [\[123\]](#), die mit einem Pankreaskarzinom assoziierten genetischen Tumorrisikosyndrome und die dazugehörigen Risikogene zusammen. Zu diesen gehören: APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11 und TP53. Weitere wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten wurden in folgenden Genen bei Pankreaskarzinompatienten gefunden: BARD1, CHEK2 [\[124\]](#), WT1 [\[125\]](#).

4.4.2.4 Individuen mit einer hereditären, chronischen Pankreatitis

4.18	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Surveillance-Untersuchungen können Individuen mit einer hereditären chronischen Pankreatitis unabhängig von der zu Grunde liegenden wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

CAPS-2020 empfiehlt, dass auch bei Patienten mit einer hereditären Pankreatitis ein Pankreaskarzinomscreening erwogen werden soll [\[119\]](#). Ebenso äußert sich NCCN für Patienten mit Mutationen in PRSS1 oder anderen HP-assoziierten Genen und einem, zur hereditären Pankreatitis passenden, klinischen Phänotyp. Lediglich NICE 2018 spricht eine stärkere Empfehlung zum Screening aus, jedoch nur für Patienten mit einer hereditären Pankreatitis und einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante im PRSS1 Gen. In den verfügbaren Leitlinien wird ein Screening ab dem 40. Lebensjahr oder 20 Jahre nach Krankheitsbeginn genannt [\[119\]](#). Diese Empfehlungen umfassen neben Patienten mit einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante im PRSS1-Gen auch Träger von zur hereditären chronischen Pankreatitis disponierenden, wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Varianten des Chymotrypsinogen C (CTRC), der Carboxypeptidase A1 (CPA1), des „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) und des Serin Protease Inhibitor, Kazal Typ 1 (SPINK1) [\[152\]](#). Da vermutlich nicht die einzelne wahrscheinlich pathogene/ pathogene Variante oder die Kombination von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Varianten die Entstehung eines Pankreaskarzinoms erklärt, kann das Screening allen Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis empfohlen werden.

4.4.2.5 Screeningverfahren

4.19	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Bei der Erstuntersuchung von Hochrisiko-Individuen im Rahmen einer Surveillance sollte eine MRT/MRCP und/oder der Endoskopische Ultraschall als bildgebende Surveillance Untersuchungen eingesetzt werden.	
Starker Konsens		

Hintergrund

Verschiedene Leitlinien (ASCO-PCO [123] CAPS-2020 [119]) empfehlen eine MRT/MRCP und/ oder den endoskopischen Ultraschall zur Erstuntersuchung bei Individuen mit einem familiär oder hereditär erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko (Hochrisiko-Individuen, HRI). Neben der fehlenden Strahlenbelastung sind beide Verfahren in der Lage kleinere Läsionen, z.B. Zysten, zu detektieren [119]. Die Überlegenheit der Verfahren gegenüber der CT ist nicht eindeutig belegt, jedoch spricht die Reduktion der Strahlenbelastung für die Verwendung bei der Erstuntersuchung. Bei Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis und morphologischen Veränderungen des Pankreas, ist die Aussagekraft bildgebender Verfahren hinsichtlich der frühen Detektion eines Pankreaskarzinoms limitiert [153], [154], [155], [156].

Bei unauffälligem Befund in der Erst- und den Folgeuntersuchungen ist eine jährliche Überwachung sinnvoll [119]. Oft werden bei den untersuchten Patienten als Zufallsbefunde kleine (unter 1 cm) neuroendokrine Tumore des Pankreas als solide Raumforderungen detektiert [157]. In diesem Fall sollte das Procedere entsprechend der aktuellen Leitlinie (ENETS Konsensus Leitlinie, DGVS S2K Leitlinie NET) erfolgen [158]. Gleiches gilt für zystische Pankreasläsionen (Europäische Leitlinie Zystische Pankreasläsionen, Gut 2018). Bei auffälligen Befunden, die noch keine unmittelbare Indikation zu einem chirurgischen Vorgehen bedingen z.B.

Pankreasgangveränderungen, neue zystische Läsionen (keine eindeutigen soliden Anteile abgrenzbar), sollten weiterführende Untersuchungen erwogen (z.B. CT) und das Kontrollintervall auf 3-6 Monate verkürzt werden. Neue Daten [146] zeigen allerdings, dass auch Patienten mit einem hereditären Pankreaskarzinomrisiko in Surveillance-Programmen sogenannte Intervallkarzinome entwickeln, d.h. bei unauffälliger Surveillance-Untersuchung bereits vor der nächsten, geplanten Untersuchung ein fortgeschrittener Tumor diagnostiziert wird.

Es gibt keine klare Evidenz für einen zusätzlichen Nutzen der HbA1c und Nüchternblutzuckerbestimmung bei Hochrisiko-Individuen, die eine Bildgebung als Screeninguntersuchung erhalten. Dennoch ist es Expertenkonsensus, dass bei auffälligen HbA1c und Nüchternblutzuckerwerten, die weiteren Untersuchungen z.B. hinsichtlich des Untersuchungsintervalls und der Hinzunahme einer weiteren Bildgebung angepasst werden können [119]

Eine routinemäßige Bestimmung des CA 19-9 Wertes wird nicht empfohlen.

4.4.2.6 Beginn von Screeningmaßnahmen

4.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	<p>Screening/ Surveillance-Untersuchungen sollten mit folgendem Lebensalter erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Hochrisiko Individuen für ein familiäres Pankreaskarzinom ohne bekannte Keimbahnmutation: Ab 50-55 Jahren oder einem Alter 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie. • bei Individuen mit wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen CDKN2A-Keimbahnvarianten oder Peutz-Jeghers Syndrom (wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten STK11 Gen): Ab 40 Jahren oder 10 Jahre vor jüngsten Erkrankungsalter in der Familie. • bei Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante in der Keimbahn in einem der disponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 und mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten, erstgradig verwandten Angehörigen: Ab 50 Jahren oder 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie. • bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis: ab dem Alter von 40 Jahren bei unbekanntem Krankheitsbeginn oder 20 Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn dieser Zeitpunkt vor dem Alter von 40 Jahren liegt. 	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das beste Alter zum Beginn von Screening-Untersuchungen bei Risikopatienten für ein erbliches Pankreaskarzinom ist umstritten. Die Empfehlungen beruhen auf Konsensusentscheidungen z.B. [159], [119]. Bei Individuen aus FPC-Familien liegt das mittlere Alter bei Diagnose eines Pankreaskarzinoms bei 68 Jahren, vor dem Alter von 50 Jahren treten in der Regel keine Pankreaskarzinome auf [118], [160], [122]. Bei der CAPS-Konsensuskonferenz empfahlen 51% der Teilnehmer bei Individuen aus FPC-Familien das Screening im Alter von 50 Jahren zu beginnen [119]. Bei Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen CDKN2A und STK11 Genvarianten wurde die Diagnose eines Pankreaskarzinoms bei einem Teil der Patienten im Alter zwischen 30-44 Jahren gestellt [119], so dass ein früherer Beginn des Screenings gerechtfertigt ist. Bei Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis nimmt das Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, ab einem Alter von 50 Jahren zu. In einer Arbeit lag das kumulative Risiko bei einem Alter von 50 Jahren bei 3,4%, bei einem Alter von 70 Jahren bei 18,8% und bei einem Alter von 80 Jahren bei 33,3% [110]. Da die Krankheitsdauer ein wichtiger Faktor für das Risiko zu sein scheint, ist es sinnvoll diese bei bekanntem Krankheitsbeginn zu berücksichtigen. Darauf basiert die Empfehlung, bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis ab dem Alter von 40 Jahren mit dem Screening zu beginnen, wenn der Krankheitsbeginn unbekannt ist oder 20 Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn dieser Zeitpunkt vor dem Alter von 40 Jahren liegt. Raucher haben ein fast doppelt so hohes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken und es kann bis zu 20 Jahre früher auftreten [161], [110]. Die

zugrundeliegenden Leitlinien sprechen sich aber nicht für einen früheren Beginn von Surveillance-Untersuchungen bei Rauchern aus.

Konsultationssfassung

5 Diagnostik

5.1 Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad C	Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.	
Level of Evidence 3		
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.1

Prinzipiell ist bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen, die durch eine Pankreatitis bzw. ein Pankreaskarzinom ausgelöst sein könnten, eine weitere Diagnostik erforderlich. Es existiert keine Literatur, die beantwortet, welche Symptome alleine und in welcher Kombination und ab welchem Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen sollten. Welche Diagnostik alleine oder in Kombination zum Ausschluss eines Pankreastumors ausreichend ist, wird ebenfalls durch Literatur nicht belegt. Neu aufgetretene, nicht durch Veränderungen am Bewegungsapparat erklärbare, alleinige Rückenschmerzen sollten jedoch keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen. [Tabelle 16](#) stellt einen Vorschlag für ein alters- und verdachtslevel-adaptiertes Vorgehen dar, der auf Expertenmeinung basiert.

Tabelle 16: Alters- und verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen.

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

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

¥¥ Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	
Level of Evidence 2b	[162] , [163] , [164]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Pankreas- oder Gallengangskarzinome sind mit 20 % die häufigste Ursache für einen neu aufgetretenen Ikterus bei Patienten in der zweiten Lebenshälfte (> 60 Jahre) [\[162\]](#), [\[163\]](#), [\[164\]](#).

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie sollte in bestimmten Fällen (Patienten > 50 Jahre mit erstmaliger „idiopathischer“ Pankreatitis) zusätzliche Maßnahmen zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms auslösen.	
Level of Evidence 4	[163] , [165] , [166]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Pankreaskarzinominzidenz bei der akuten Pankreatitis und noch mehr bei einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis scheint erhöht zu sein, überschreitet jedoch nicht 1-2 % aller Fälle von Pankreaskarzinomen bzw. maximal 5 % bei den idiopathischen Formen. Es gibt nur wenige systematische Untersuchungen zu dieser Thematik, insbesondere bei den idiopathischen Formen. Die Daten für die Endosonographie in diesem Kontext sind gut dokumentiert. Deswegen wird primär ein endoskopischer Ultraschall empfohlen, der im symptomfreien Intervall nach der akuten Pankreatitis durchgeführt werden sollte. Alternativ kommt eine Multidetektor-CT (MD-CT) -Untersuchung in Frage. Eine Gangabklärung erscheint bei negativem endoskopischem Ultraschall überlegenswert, wobei nur Daten für die ERCP vorliegen, bei der das Risiko einer post-ERCP Pankreatitis besteht. Im Analogieschluss kann die Durchführung einer MRCP empfohlen werden [\[166\]](#), [\[165\]](#).

CA19-9 Bestimmungen sollten zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms prinzipiell nicht durchgeführt werden. Es wird auch kein Algorithmus bzw. kein diagnostisches Verfahren empfohlen, mit dem ein erhöhter CA19-9 Wert abgeklärt werden sollte. Obgleich Pankreaskarzinome auch vor dem 50. Lebensjahr auftreten können, zeigen

die altersabhängigen Inzidenzkurven einen Anstieg erst ab dem 50. Lebensjahr [\[163\]](#). Daher sollten die oben genannten diagnostischen Untersuchungen erst ab einem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden

5.2 Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B	Zur Klärung eines Tumorverdacht sind unterschiedliche Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP geeignet.	
Level of Evidence 2b	[167] , [168]	
	Konsens	

Hintergrund

Die oben genannten Verfahren sind unterschiedlich verfügbar und damit nicht in einen für jede Situation definierten Algorithmus einsetzbar. Es besteht Einigkeit darüber, dass prinzipiell zunächst eine Oberbauchsonographie erfolgen sollte, die bereits die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms und ggf. auch die Metastasendiagnose ermöglicht. Alle weiteren Verfahren ermöglichen ebenfalls den Nachweis eines Pankreaskarzinoms, wobei die ERCP allein zur Diagnose eines duktales Pankreaskarzinoms nicht geeignet ist, da sie lediglich Gangveränderungen nachweist und nicht die Raumforderung selbst zur Darstellung bringt [\[167\]](#), [\[168\]](#).

Die *Computertomographie* sollte als Multidetektor-computer-tomographie mit einem zumindest biphasischen Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden (Pankreasparenchymphase und portalvenöse Phase). Die Schichtdicke sollte ≤ 3 mm betragen. Die MRT/MRCP sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und Standardwichtungen (T1 und T2 inklusive MRCP) durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte 5 – 7 mm betragen.

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

Hintergrund

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

5.3 Histologie, Zytologie und Labordiagnostik**5.3.1 Zytologische Diagnostik**

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad D	Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei V.a. ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

Hintergrund

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

5.3.2 Laboruntersuchungen

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C	Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA19-9 Untersuchung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2a	[169] , [170] , [171] , [172]	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund

Die laborchemische Bestimmung von CA19-9 kann in Einzelfällen zur Differentialdiagnostik zum Einsatz kommen. Bei potentieller Resektabilität in der Bildgebung kann ein sehr hoher präoperativer CA19-9-Wert Anlass geben, eine Staging-Laparoskopie durchzuführen, da in solchen Fällen oft eine größere Tumormasse vorliegt, als in der Bildgebung vermutet, z. B. eine disseminierte Tumorausbreitung. Bisher existieren aber keine Kosten-Nutzen-Analysen, die die Sinnhaftigkeit dieser Bestimmung belegen [172], [169], [170], [171].

5.3.3 Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas

5.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B	Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte primär die Resektion erfolgen. Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie kann dann durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden, wie z. B. Metastasenverdacht bei einem anderen Malignom in der Vorgeschichte.	
Level of Evidence 2	[173], [174], [175]	
	Konsens	

Hintergrund

Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms [174], [175], [173]. Sie ist jedoch in den allermeisten Fällen entbehrlich, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten. Eine biopsische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei potenziell resektablem Befund ist daher präoperativ nicht notwendig.

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad D	Sollte aufgrund differentialdiagnostischer Erwägungen dennoch eine Biopsie durchgeführt werden, so werden vorzugsweise solche Raumforderungen biopsiert, deren Punktion mit dem geringsten Komplikationsrisiko behaftet ist.	
Level of Evidence 5		
	Konsens	

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Vor der Durchführung einer spezifischen palliativen Therapie ist eine bioptische Diagnosesicherung obligat, unabhängig davon, ob es sich um ein lokal fortgeschrittenes, inoperables oder um ein metastasiertes Pankreaskarzinom handelt.	
Level of Evidence 2a	[176]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Vor Durchführung einer palliativen Chemotherapie muss die Diagnose zytologisch oder histologisch gesichert sein, um mögliche Differenzialdiagnosen und daraus resultierende Fehlbehandlungen auszuschließen [\[176\]](#).

5.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad D	Es wird die am besten und bei möglichst geringem Risiko zugängliche Läsion punktiert, unabhängig davon, ob es sich um den Primärtumor oder eine Metastase handelt	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

5.4 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

5.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektor-CT und die Endosonographie zu bevorzugen.	
Level of Evidence 1	[177]	
	Konsens	

5.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Die Endosonographie als hochwertiges diagnostisches Verfahren kann zur lokalen Beurteilung eines Pankreaskarzinoms herangezogen werden.	
Level of Evidence 1	[178] , [179]	
	Konsens	

Hintergrund

Zur Evaluation der systemischen Tumorausbreitung kann eine Abdomensonographie sinnvoll sein, wenn keine entsprechende Schnittbildgebung vorliegt, da hier fokale Leberläsionen ein- oder ausgeschlossen werden [\[180\]](#), [\[181\]](#). Der negativ prädiktive Wert einer abdominalen Ultraschalluntersuchung ist bei guten Schallbedingungen sehr hoch und kann als Ausschlussdiagnostik bei unklaren Beschwerden gewählt werden. Bei eingeschränkter Sensitivität und Spezifität des Verfahrens sollte bei diagnostischer Unsicherheit eine kontrastmittelverstärkte 2-phasige-Computertomographie (CT) erfolgen [\[177\]](#). Alternativ kann bei Kontrastmittelunverträglichkeit oder Niereninsuffizienz ein MRT durchgeführt werden.

Die CT stellt das Standardverfahren zur Beurteilung der Größe des Primärtumors und der lokalen Tumorausbreitung dar. Eine CT der Lunge und des Abdomens zur Bestimmung der Tumorausdehnung sollte als 2-phasige Untersuchung durchgeführt werden. Ein Vergleich der Literatur zum präoperativen Staging von Pankreaskarzinomen mittels endoskopischem Ultraschall und CT ergab eine etwas höhere Sensitivität für den endoskopischen Ultraschall [\[178\]](#), [\[179\]](#), jedoch ist der endoskopische Ultraschall in der in Studien untersuchten Qualität nicht flächendeckend verfügbar und die bildliche Dokumentation aus chirurgischer Sicht oft nicht ausreichend, so dass zur Beurteilung durch den Operateur meist ein Schnittbildverfahren notwendig ist. Liegen prätherapeutisch bereits suffiziente Multidetektor-Computertomographie- oder Kernspintomographieuntersuchungen vor, so kann auf weitere Verfahren verzichtet werden [\[177\]](#).

5.14	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Eine kontrastmittelgestützte Computertomographie der Lunge und des Abdomens/Beckens soll erfolgen, wenn eine Evaluation der Tumorausbreitung notwendig ist und keine Kontraindikationen für ein CT vorliegen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Internationale Leitlinien empfehlen zur prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik die Durchführung einer kontrastmittelgestützten Untersuchung von Lunge und Abdomen mit Becken [182], [183]. Für die vorliegende Leitlinie (Version 2.01) wurde keine systematische Literaturliteraturanalyse bzgl. dieser Fragestellung durchgeführt.

5.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem resezierbaren Pankreaskarzinom sollten präoperativ nach einem 2-phasigen Dünnschicht-CT ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung erhalten.	
Level of Evidence 3-4	[184], [185], [186], [187], [188]	
	Konsens	

5.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Alternativ sollten sie ein FDG-PET CT erhalten, um das Vorliegen einer Fernmetastasierung mit höherer Sicherheit auszuschließen.	
Level of Evidence 1-2	[189], [190]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine systematische Auswertung der Rolle des MRT präoperativ konnte zeigen, dass die Sensitivität des MRT im Vergleich zur CT für den Nachweis von Metastasen höher ist (v. a. bei Läsionen < 1 cm) und metachrone Metastasen nach Staging mittels MRT im Vergleich zum CT signifikant später detektiert wurden - verbunden mit einem längeren postoperativen Überleben [185], [187], [184], [186], [188]. Daraus leitet sich ab, dass bei lokal operablem Befund präoperativ eine MRT erfolgen sollte. Alternativ kann ein FDG-PET/CT mit einer Sensitivität von bis zu 93 % und einer Spezifität von bis zu 76 % eingesetzt werden [190], [189], [191], [192], [193], [194], [195], [196], [197], [198]. Die Daten stammen aus einer randomisierten Studie aus Grossbritannien [190]. Das PET/CT in dieser Indikation wird in Deutschland nicht flächendeckend vergütet und es muss eine individuelle Kostenübernahme bei der Krankenkasse beantragt werden. Kritisch zu bewerten ist auch die fehlende flächendeckende Verfügbarkeit der Untersuchungsmethode, die ggfs. zu einer Verzögerung einer kurativen Operation führen kann. Für das britische Gesundheitssystem konnte, wie in den NICE-Guidelines publiziert, gezeigt werden, dass das präoperative Staging mittels PET/CT zu einer Zunahme von QALY (Qualitätskorrigierten Lebensjahren; aus dem Englischen: „Quality-adjusted life years“) führt und somit als kosteneffizient bewertet

wird. Diese Einschätzung ist nicht sicher auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar.

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Die ERCP, die MRCP und die Skelettszintigraphie sollten nicht zur Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden.	
	Starker Konsens	

Tabelle 17: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms. [199]

Diagnostische Wertigkeit: Bildgebende Verfahren zur Pankreaskarzinomdiagnostik					
Verfahren	MRT	CT	PET/CT	EUS	US
Sensitivität	93 %	90 %	89 %	91 %	88 %
Spezifität	89 %	87 %	70 %	86 %	94 %
Accuracy (diagnostische Genauigkeit)	90 %	89 %	84 %	89 %	91 %

5.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad D	Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen.	
Level of Evidence 3	[200], [201]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Staging-Laparoskopie ist insbesondere dann interessant, wenn sich z. B. aufgrund exzessiv erhöhter CA19-9-Werte oder bei Aszites der V. a. eine peritoneale Aussaat ergibt, ohne dass diese in der Bildgebung nachweisbar ist. In bis zu einem Drittel der Patienten werden bei der Staging-Laparoskopie Befunde erhoben, die eine kurative Resektion ausschließen [200], [201].

5.5 Zystische Prozesse

5.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Von allen schnittbildenden Verfahren sollte das MRT mit MRCP zur Differentialdiagnostik einer zystischen Läsion des Pankreas bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence 5	[202]	
	Starker Konsens	

5.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Für die weitere differentialdiagnostische Eingrenzung sollte bei Diagnosestellung einer Läsion > 1 cm oder bei diagnostischer Unsicherheit zusätzlich zur Schnittbildgebung eine Endosonographie erfolgen.	
Level of Evidence 5	[202]	
	Starker Konsens	

5.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Eine endosonographische Punktion zur Gewinnung von Zellen bzw. Zystenflüssigkeit und differentialdiagnostischen Eingrenzung der Läsion (Histo- bzw. zytopathologische Analyse, Bestimmung von Lipase/Amylase und CEA, molekularpathologische Analyse) kann erfolgen.	
Level of Evidence 5	[203], [202]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die diagnostische Genauigkeit des MRT mit MRCP liegt bei 40 bis 95 % für zystische Läsionen des Pankreas. Für das CT wird eine diagnostische Genauigkeit von 40-81 % angegeben. Die bildgebende Prävalenz von zystischen Läsionen des Pankreas in CT Untersuchungen liegt bei 2,1-2,6 % und bei 13,5-45 % für MRT/MRCP Untersuchungen. Das MRT/MRCP hat eine deutlich höhere Sensitivität für die

Detektion. Die differentialdiagnostische Sicherheit ist für beide Untersuchungsverfahren nicht ausreichend vor allem für Läsionen < 1 cm. Für das PET/CET wird eine Sensitivität von 95 % (95 % CI 80-97 %) und eine Spezifität von 65 % (95 % CI 39-84 %) berichtet. Die Endosonographie hat eine Sensitivität von 95 % (95 % CI 84-99 %) und eine Spezifität von 53 % (95 % CI 31-74 %). Durch die kontrastmittelverstärkte Endosonographie kann die Sensitivität auf 60-100 % und die Spezifität auf 75 % bis 93 % gesteigert werden. Eine diagnostische Punktion kann zur Differentialdiagnose indiziert sein. Die diagnostische Zystenpunktion erlaubt den Nachweis einer Infektion des Zysteninhaltes und indiziert so die Drainage. Außerdem hilft die diagnostische Punktion einer zystischen Läsion mittels EUS bei der Unterscheidung zwischen zystischen Neoplasien und Pseudozysten bzw. nicht-neoplastischen Zysten. Diesbezüglich liegt die Sensitivität einer EUS-gesteuerten FNA bei 50 % (95 % CI 1-100 %) und die Spezifität bei 95 % (95 % CI 67-100 %) [204]. Werden zusätzliche Methoden, wie die Bestimmung von Lipase/Amylase und CEA und molekular-pathologische Analysen mittels hoch-sensitivem NGS (Next-Generation Sequencing) hinzugezogen, kann die diagnostische Genauigkeit erhöht werden. Mittels NGS kann eine Sensitivität von 100 % (95 % CI 74-100 %) für die Diagnose einer muzinösen zystischen Neoplasie (MCN) und von 76 % (95 % CI 66-84 %) für die Diagnose einer intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN) erreicht werden [205].

Kurz zusammengefasst: Ergibt die EUS gestützte Punktion einer Zyste ein CEA > 400 ng/ml, eine variabel erhöhte oder niedrige Amylase (Lipase), eine hohe Viskosität, Muzin oder schleimbildende Epithelien im Zysteninhalt, so muss vom Vorliegen einer muzinösen Neoplasie ausgegangen werden. Bei negativer Lipase/Amylase und bei entsprechender klinischer Konstellation handelt es sich dann meist um eine Muzinös-Zystische Neoplasie (MCN), die gehäuft bei Frauen im Alter von 30-50 Jahren auftritt, meist im Pankreasschwanz lokalisiert ist und bildgebend wandständige Knoten aufweist. Typisch ist hierbei das so genannte „Eierschalen-Muster“. Bei nicht invasivem Wachstum ist die Prognose nach einer Operation gut. Wird jedoch ein invasives Wachstum nachgewiesen, so beträgt das mittlere Überleben 45 Monate. Das Zystenpunktat einer MCN unterscheidet sich wenig von dem einer intraduktal papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN), wobei hier typischerweise aufgrund des Ganganschlusses die Amylase/Lipase in Punktat meist erhöht ist. Die IPMN ist auch als präkanzeröse Läsion zu werten. Das maligne Potential hängt von der Lokalisation (Hauptgang oder Seitengang) und der Größe der Läsion sowie der soliden Anteile ab. Eine IPMN, die vom Hauptgang ausgeht, sollte immer reseziert werden, da in 52-92 % der Fälle sich in einem Zeitraum von 8 Jahren ein Karzinom aus dieser Läsion entwickelt. Für Läsionen des Seitengangs gilt dies für 6-46 %. Aus Läsionen mit negativen Sendai/Fukuoka Kriterien entwickeln sich in 0,025 % der Fälle maligne/invasive Karzinome. Bei Nachweis von Malignität sollte eine operative Therapie erfolgen. Für das weitere diagnostische Vorgehen sei hier auf die europäische Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von zystischen Läsionen [202], sowie auf die revidierten Fukuoka Konsensus-Empfehlungen verwiesen [206].

5.22	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Wird bei der Erstdiagnose einer zystischen Läsion oder im Verlauf klinisch oder bildgebend der Verdacht auf eine interventionsbedürftige Läsion gestellt, so sollte zur Risikoeinschätzung und/oder Interventionsplanung eine Endosonographie erfolgen.	
Level of Evidence 5	[202]	
	Starker Konsens	

5.23	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Eine Endosonographie bei zystischer Pankreasläsion sollte erfolgen, um morphologische Charakteristika zu identifizieren, die helfen das Risiko für eine maligne Entartung besser zu beurteilen ⁴	
Level of Evidence 5	[202]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Ortsauflösung der Endosonographie zur Beurteilung der Zystenwand und zur Detektion von wandständigen, perfundierten Knötchen (Noduli, > 5 mm) ist höher als im MRT oder CT. Da Noduli der einzige unabhängige Prädiktor für ein invasives Karzinom oder höhergradige Dysplasien sind [\[207\]](#), und die Endosonographie einen zusätzlichen diagnostischen Wert für perfundierte Noduli von 7,5 % hat gegenüber der CT sollte eine EUS erfolgen [\[208\]](#). Von Noduli unabhängige Risikofaktoren für Malignität sind eine Grösse von über 3 cm und ein auf > 5mm erweiterter Ductus wirsungianus [\[208\]](#).

Zur Therapie von symptomatischen oder asymptomatischen Pseudozysten oder WOPN verweisen wir auf die S3-Leitlinie Pankreatitis aus 2020.

5.24	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Diagnose einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) sollen die therapeutischen Entscheidungen in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien [202], und/oder die internationalen Leitlinien [206], erfolgen.	
Level of Evidence 5	[202], [206]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zu diesem Thema liegen qualitativ hochwertige aktuelle europäische und internationale Leitlinien vor. Diagnostik und Therapie sollten den in diesen Leitlinien enthaltenen Empfehlungen folgen. Kurz zusammengefasst wird folgendes Vorgehen empfohlen: Entsprechend den internationalen Konsensus-Leitlinien sollen alle Hauptgang-IPMN, gemischte (Hauptgang und Seitengang) IPMN, symptomatische und IPMN mit Malignitätsprädiktoren chirurgisch entfernt werden. Der Umfang der Resektion hängt dabei von der Lokalisation und der intraoperativen Schnellschnittanalyse ab. Aufgrund des multifokalen Auftretens sind auch totale Pankreatektomien beschrieben. Ein weiteres therapeutisches Problem stellt die postoperative Rezidivrate von ca. 20 % dar. Deshalb werden jährliche Kontrolluntersuchungen mittels CT oder MRT empfohlen. Bei einem Karzinomnachweis sollten diese alle 6 Monate erfolgen. Die Patienten können bei Rezidivnachweis von einer erneuten Resektion profitieren.

Die Leitlinien zur Therapie der IPMN schlagen weiterhin vor, dass Tumoren < 3cm, die von Seitenästen ausgehen und bekanntermaßen selten maligne transformieren, engmaschig beobachtet werden können. Dieses Vorgehen ist durch prospektive Fallserien belegt (Tabelle 18, Abbildung 1).

Tabelle 18: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN.

Größe der Läsion	Empfohlenes Prozedere
< 1 cm	MRT/CT/EUS nach 2 Jahren
> 1-2 cm ohne Malignitätskriterien*	Bildgebung 6 Monate nach Erstdiagnose, wenn konstant Kontrolle nach 2 Jahren
> 2-3 cm ohne Malignitätskriterien*	Bildgebung 6 Monate nach Erstdiagnose, wenn konstant Kontrolle nach 1 Jahr
> 1-3 cm mit Verdacht auf invasives Wachstum	Resektion
*Die Malignitätskriterien umfassen wandständige Knoten mit einer Größe ≥ 10 mm und einer Gangweite von ≥ 10 mm, zystische Seitenastdilatation > 30 mm, höhergradige Dysplasien in der Zytologie	

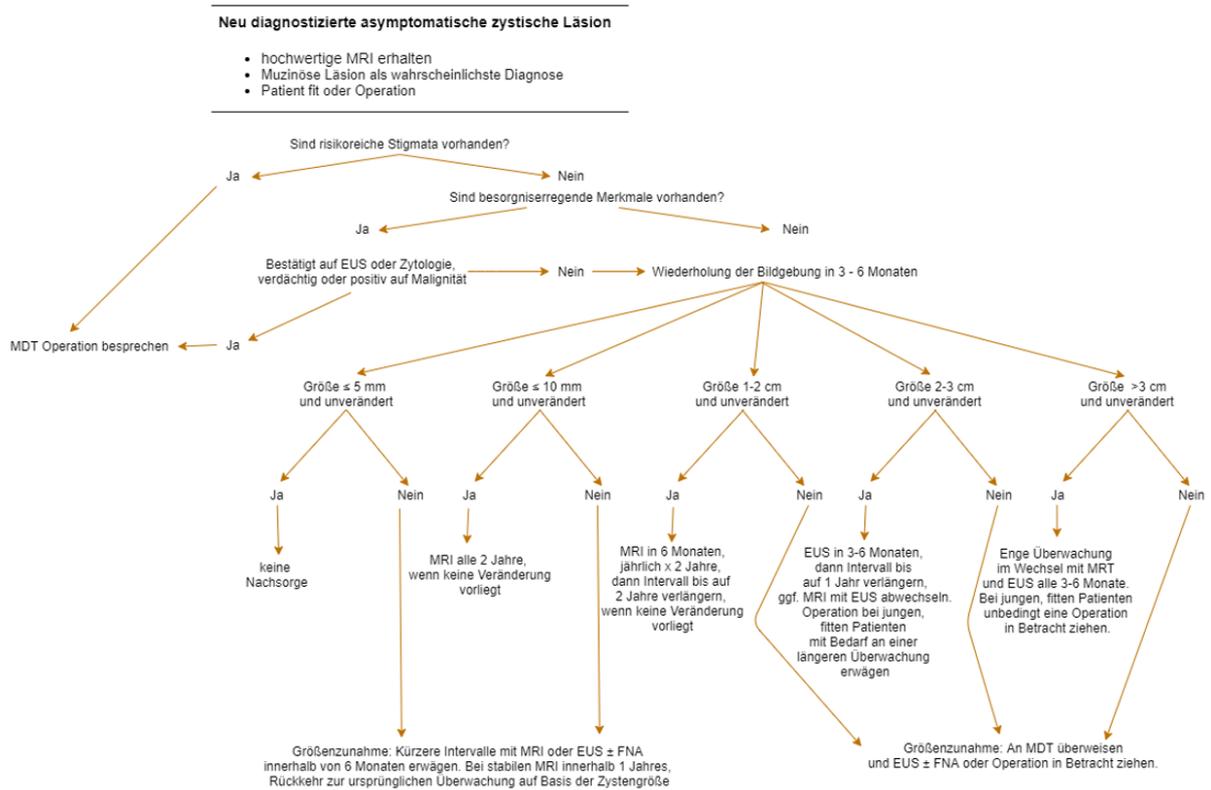


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas

5.6 Therapieevaluation in der palliativen Situation

5.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad D	Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte prinzipiell mit der Oberbauchsonographie durchgeführt werden. Die Computertomographie sollte nur dann eingesetzt werden, wenn dieses in Studiensituationen erforderlich ist (RECIST-Kriterien) bzw. wenn die Oberbauchsonographie keine Aussage zum Verlauf erlaubt.	
Level of Evidence		
	Konsens	

6 Chirurgische Therapie

6.1 Einleitung

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

6.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 1b	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	
	[209]	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine ausschließliche Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Strahlentherapie sollen bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die chirurgische Therapie ist die einzig potenziell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom. Durch alleinige Chemo- und/oder Strahlentherapie lässt sich bei diesem Tumor keine Heilung erzielen. Eine randomisierte Studie zeigte die Unterlegenheit der Radiochemotherapie im Vergleich zur Operation bei als resektabel eingestuftem lokal invasiven Pankreaskarzinom [209]. Aufgrund einer Interimsanalyse, die einen Benefit der Operation gegenüber der Radiochemotherapie beim medianen Gesamtüberleben zeigte (22,6 Mo., 95 % CI 12,5 – 32,7 vs. 10,8 Mo., 95 % CI 8,8 – 12,7), wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Unterschiede im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben und das 3-Jahresüberleben waren dennoch statistisch signifikant.

6.1.1 Mindestfallzahlen

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Operative Eingriffe beim Pankreaskarzinom sollten in einem Krankenhaus mit \geq 20 Pankreasresektionen (OPS-Codes: 5-524 und 5-525) pro Jahr durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[210] , [211] , [212] , [213] , [214] , [215] , [216] , [217] , [218] , [219] , [220] , [221] , [222] , [223] , [224]	
	Konsens	

Hintergrundtext:

Eingriffe am Pankreas gehören zu den komplexesten planbaren Operationen in der Viszeralchirurgie, die mit einer hohen Komplikations- und auch Mortalitätsrate einhergehen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und der Fallzahl im Krankenhaus und heruntergebrochen auf den OperateurIn auf die Letalität konnte bereits in der Pionierarbeit von Birkmeyer et al. [\[225\]](#), im Jahr 2002 in einer Auswertung der amerikanischen Daten nachgewiesen werden. So lag die Sterblichkeit in sogenannten High Volume-Zentren mit mehr als 16 Pankreasresektionen pro Jahr bei 3,8 % während diese in Low Volume-Kliniken mit 3-5 Eingriffen bei 11 % lag und damit signifikant höher war. Dieser Effekt konnte ebenfalls in dieser wegweisenden Arbeit auf den/die einzelne/n ChirurgIn heruntergebrochen werden, mit postoperativen Mortalitätsraten von 14,7 % bei nur 2 Pankreasresektionen pro Jahr mit einer Senkung der Sterblichkeit auf 4,6 %, wenn der/die ChirurgIn mehr als 4 Resektionen durchführt. Der Einfluss der Leistungsmenge konnte nicht nur für die postoperativen Ergebnisse wie Mortalität und Morbidität, sondern auch für die Prognose in vielen nachfolgenden internationalen Studien belegt werden.

Die "Lernkurve" des Chirurgen einerseits und höhere Fallzahlen führen zu einer Reduzierung von Morbidität und Mortalität, und damit zu einer Prognoseverbesserung [\[226\]](#). Hohe Fallzahlen innerhalb eines Zentrums können als Surrogatparameter einer optimierten perioperativen Versorgung gesehen werden. Letztlich ist allerdings unklar, ob der Faktor "ChirurgIn" oder der des "Zentrums" entscheidend ist. Tendenziell scheint jedoch ein erfahrene/r ChirurgIn die negativen Implikationen eines "Low Volume Centers" (hier definiert als weniger als 20 Pankreasresektionen pro Jahr) teilweise ausgleichen zu können [\[227\]](#), [\[228\]](#), [\[229\]](#). Letztendlich führen aber alle Arbeiten die relativ hohe Mortalität in Low Volume-Kliniken auf den sog. "Failure to Rescue" Effekt zurück: im Komplikationsmanagement bei großen Pankreaseingriffen ist z. B. die Vorhaltung einer interventionellen Radiologie 7/24 obligatorisch und essenziell, um die gefürchteten Arrosionsblutungen bei postoperativen Pankreasfisteln zeitgerecht und lebensrettend behandeln zu können. Das heißt, neben der notwendigen chirurgischen Expertise muss die gesamte Krankenhausstruktur- und Prozessqualität auf potentiell lebensgefährliche Komplikationen schnell, sicher und erfolgreich reagieren [\[230\]](#), [\[231\]](#).

In der größten deutschen Versorgungsforschungsstudie von Krautz et al. [231], mit Analyse von 60.858 PatientInnen im Zeitraum von 2009 bis 2014, die einer Major-Pankreasresektion unterzogen wurden, lag die Mortalität in Kliniken mit durchschnittlich 5 Eingriffen/Jahr bei 11,5 % und in Kliniken mit 134 Resektionen/Jahr bei nur 6,5 %. Eine Zentralisierung von Pankreaseingriffen sollte nach diesen Daten dringend erfolgen, da PatientInnen in High Volume-Kliniken eine signifikant reduzierte Krankenhausmortalität aufweisen und in High Volume-Kliniken deutlich weniger Risiko-adjustierte Todesfälle auftreten.

Die Definition einer High Volume-Klinik oder die geforderte Mindestanzahl an Eingriffen ist allerdings in allen vorliegenden Studien sehr unterschiedlich. Tatsächlich liegt aber in allen Arbeiten die geforderte Mindestanzahl deutlich höher als 12 Pankreasresektionen pro Jahr. Einige Arbeiten zeigen allerdings erst eine reduzierte Mortalität bei mehr als 20-30 Pankreaseingriffen pro Jahr [232], [233].

In den Niederlanden wurden Pankreaseingriffe ab dem Jahr 2011 zentralisiert [218], [234]. Im Ergebnis konnte mit einer Mindestmenge von 20 Pankreasresektionen pro Klinik und Jahr die Mortalität bei Bauchspeicheldrüsenoperationen von über 8 % auf unter 4 % gesenkt werden, so dass wir diese Zahl auch für uns übernommen haben. Diese Zahl steht auch im Einklang mit der Forderung der amerikanischen Non-Profit-Organisation der Leapfrog-Gruppe (Pendant zu unserem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG), die eine Mindestmenge von 20 Pankreasresektionen pro Krankenhaus und mindestens 10 solcher Resektionen pro ChirurgIn im Jahr angibt, um eine hohe Qualität bei komplexen Pankreaseingriffen zu gewährleisten (<https://ratings.leapfroggroup.org/measure/hospital/complex-adult-surgery>).

6.2 Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.	
Level of Evidence 1b	[235], [236], [237], [238], [239], [240]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Infektionen nach ERCP und Stentanlage sind in bis zu 73 % der Fälle zu beobachten [235]. Infektionen des biliären Systems zum Zeitpunkt der Pankreasresektion sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert [236], [237], [238], [239]. In zahlreichen kleineren Untersuchungen und einer größeren, randomisierten klinischen Studie wurde gezeigt, dass die Rate an schweren Komplikationen bei früher Operation ohne Galleableitung deutlich geringer ist als bei primärer Galleableitung und späterer

Operation (39 % schwere Komplikationen ohne Drainage vs. 74 % mit Drainage [240]) (siehe Evidenzbericht IMEBI unter www.leitlinienprogramm-onkologie.de). Wenn keine Cholangitis vorliegt, ist daher bei zeitnaher Operation eine Galleableitung nicht indiziert. Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte allerdings rasch eine interventionelle Galleableitung erfolgen, um Komplikationen der Infektion zu vermeiden.

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine präoperative Galleableitung kann erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.	
	Konsens	

Hintergrund

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

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad B	<p>Eine diagnostische Laparoskopie sollte bei resektablen Pankreaskarzinomen bei folgenden Konstellationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) wenn nach der Bildgebung ein großer Tumor (s. Hintergrund) vorliegt oder ii) Aszites besteht oder iii) ein erhöhter Tumormarker-Wert vorliegt (CA 19-9 > 500 U/ml, ohne Cholestase). <p>Bei diesen Situationen besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer okkulten Organmetastasierung (Lebermetastasierung und/oder Peritonealkarzinose).</p>	
Level of Evidence 1	[241], [242], [243], [244]	
	Konsens	

Hintergrund

Beim PDAC besteht ein frühes Metastasierungs-Potential sowohl lokal in Lymphknoten als auch peritoneal und hepatisch. Vor einer Laparotomie mit angestrebter R0-Resektion sollte deshalb eine Metastasierung ins Peritoneum und/oder in die Leber sicher ausgeschlossen werden. Okkulte Metastasen können der Bildgebung allerdings verborgen bleiben [241], [242].

Gemäß des International Association of Pancreatology (IAP)-Konsensus und den ABC-Kriterien zur Resektabilität [245] wird eine diagnostische Laparoskopie vor Laparotomie bei einem Tumorausmaß > 3 cm oder einem CA 19-9-Wert > 500 U/ml oder Vorliegen von Ascites (bei Ausschluss einer hepatischen oder portal-venösen Ursache) empfohlen, vor allem wenn in der Bildgebung (CT/MRT/MRCP/PET-CT) keine eindeutige Organmetastasierung zu sehen ist. Was die Tumorgöße anbelangt, konnte in Studien gezeigt werden, dass ab einer Tumorgöße von > 3 cm verbunden mit einer ungewollten Gewichtsabnahme von mehr als 5 kg das Risiko für eine Organmetastasierung auf 30% ansteigt [244].

In bis zu 20% ist mit einer diagnostischen Laparoskopie eine bis dato okkulte Metastasierung ins Peritoneum und/oder Leber detektierbar, die in der Bildgebung aufgrund der Größe verborgen bleiben. Dies führt zur Vermeidung einer explorativen Laparotomie mit dann Verzögerung der Chemotherapie/multimodalen Therapie.

Die diagnostische Laparoskopie mit intraoperativem Ultraschall ist möglich bei bis dato erfolgloser Tumorsicherung [243]. Im Rahmen der laparoskopischen Evaluation kann zudem aus Metastasen und dem Primarius eine Stanze zur histologischen Tumorsicherung gewonnen werden [244]. Dies ermöglicht in Zukunft auch eine NGS-Analyse.

Die laparoskopische Evaluation stellt dabei ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren dar mit einer Komplikations-Rate von 0-0,8% [241].

Neben der Gewinnung von Tumorgewebe zur Diagnosesicherung für z. B. neoadjuvante Therapiestrategien kann im Rahmen der diagnostischen Laparoskopie außerdem ggf. gleichzeitig die Indikation zur simultanen Cholezystektomie bei auffälliger Gallenblase gestellt werden und ein i.v.-Port zur systemischen CTx in Narkose gelegt werden.

6.3 Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	
Level of Evidence 1a	[246] , [247] , [248] , [249] , [250] , [251] , [252] , [253] , [254] , [255] , [256] , [257] , [258]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei einer Resektion im Gesunden (R0) besteht für den Patienten die größte Chance auf ein Langzeitüberleben [\[246\]](#), [\[247\]](#), [\[249\]](#). Allerdings ist bislang nicht einheitlich definiert, was unter einer „Resektion im Gesunden“ beim Pankreaskarzinom zu verstehen ist. So gibt es derzeit keine einheitliche Literaturempfehlung hinsichtlich einer einzuhaltenden „minimalen Resektionsgrenze“ bzw. ihrer prognostischen Bedeutung. Ziel ist daher die kurative Entfernung mit größtmöglichem Sicherheitsabstand. Dieser sollte im histopathologischen Befund angegeben werden.

Die prognostische Bedeutung der R-Klassifikation resezierter Pankreaskarzinome wird in der Literatur aktuell unterschiedlich diskutiert. Betrachtet man die Studien genauer, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die kurative Resektion prognostisch bedeutsam ist, zeigt sich, dass die R-Klassifikation in einzelnen Studien nicht korrekt bzw. nicht einheitlich angewandt wird. Dieser Umstand trägt sicher dazu bei, dass in der Literatur die Rate der R1-Resektionen mit einer großen Schwankungsbreite – zwischen 16 % und 75 % – angegeben wird [\[250\]](#). Generell gilt, dass die R-Klassifikation einheitlich angewandt werden muss. Von einer R0-Situation kann nur dann gesprochen werden, wenn am Resektionsrand mikroskopisch definitiv keine Karzinomzellen nachweisbar sind. R1 bedeutet, dass am definitiven Resektionsrand Karzinomzellen gefunden werden. In einigen Publikationen wird diese Definition nicht eingehalten – die Autoren sprechen hier von einer kurativen (R0- Resektion nur dann, wenn der Tumor 0,1 cm vom definitiven Resektionsrand entfernt ist. Generell gilt, dass die Prognose umso besser ist, je weiter der Tumor vom Resektionsrand entfernt ist. Allerdings müssen Klassifikationssysteme (R-Klassifikation) strikt von vermeintlich prognostischen Fragestellungen (Abstand zum Resektionsrand) getrennt werden.

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

Aufgrund der tumorbiologischen und damit morphologischen Besonderheiten duktaler Adenokarzinome des Pankreas mit diskontinuierlicher Ausbreitung, desmoplastischer Stromareaktion und zumeist ausgedehnter Perineural- bzw.

Lymphgefäßinvasion kann die exakte Beurteilung eines Resektionsrands erschwert sein [248], [251], [252], [253], [254], [255], [256], [257], [258].

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

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

6.3.1 Kriterien der Resektabilität

6.3.1.1 Kriterien von Seiten des Patienten: Alter, ECOG

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Das Lebensalter per se sollte kein Kriterium darstellen, von der Resektion eines Pankreaskarzinoms abzusehen.	
Level of Evidence 4	[234], [259], [260], [261], [262], [263], [264], [265], [266], [267], [268], [269], [270], [271], [272], [273]	
	Starker Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 sollte eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms darstellen.	
Level of Evidence 1 4	[260], [261], [274], [275], [276]	
	Konsens	

Hintergrund

Die demographische Entwicklung in Deutschland führt in den nächsten Jahren zu einer weiteren Zunahme von Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter mit der Neudiagnose eines Pankreaskarzinoms. Das Lebensalter der Patienten per se sollte dabei keine Kontraindikation für eine Resektion des Tumors darstellen. Große, prospektive Studien zu dieser Thematik existieren nicht. Die Datenlage stützt sich vor

allem auf kleine, oft retrospektive Kohorten-Studien ergänzt durch systematische Reviews und Metaanalysen.

In einer Metaanalyse mit 5.186 Patienten nach Pankreatikoduodenektomie [261] zeigte sich beim Vergleich der Patientengruppen < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre ein statistisch signifikanter Anstieg der 30-Tage Mortalität sowie der postoperativen Pneumonien in der Gruppe der älteren Patienten.

Andere signifikante Unterschiede zwischen diesen Altersgruppen stellten sich hinsichtlich des Auftretens von OP-spezifischen Komplikationen, insbesondere Pankreasfisteln, Wundinfektionen, verzögerter Magenentleerung, Blutungskomplikationen oder eines verlängerten Krankenhausaufenthalts nicht dar.

In der Gruppe der Patienten ≥ 80 Jahre zeigt sich nach Pankreatikoduodenektomie im Vergleich zu Patientengruppe < 80 Jahre ein anderes Bild. In einer großen Metaanalyse [260] mit insgesamt 49.449 Patienten, davon 3.993 Patienten ≥ 80 Jahre zeigt sich im Vergleich zu Patienten < 80 Jahren im älteren Kollektiv neben einer statistisch signifikanten Zunahme der postoperativen 30-Tage Mortalität (OR 2,22 95 % CI 1,48-3,31, $p < 0,001$) und der postoperativen Gesamtkomplikationsrate (OR 1,51 95 % CI 1,25-1,83, $p < 0,001$), auch eine Zunahme des Auftretens von postoperativen Atemwegskomplikationen, kardialen Komplikationen und verzögerter Magenentleerung mit komplikationsbedingt resultierendem, längerem Krankenhausaufenthalt. Keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten sich hingegen bei der Häufigkeit von postoperativen Pankreasfisteln, Gallenleckagen, Blutungskomplikationen, Wundinfektionen oder der Notwendigkeit einer Revisions-Operation. Zunehmendes Lebensalter scheint also mit einer Zunahme der Mortalität und Morbidität verbunden zu sein. Dies ist möglicherweise auch durch die höhere Rate an vorbestehende Komorbiditäten in der älteren Bevölkerung mitbedingt. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten und die Risikoabwägung bzgl. bestehender Komorbiditäten sollte die chirurgische Entscheidungsfindung zur Resektion eines Pankreaskarzinoms leiten.

Bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Allgemeinen ($p < 0,001$) und einem anatomisch resektablen Pankreaskarzinom im Speziellen ($p = 0,015$) zeigt sich bei einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 ein signifikant kürzeres medianes Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 [274].

Schlussfolgernd daraus wurden 2017 von der „International Association of Pancreatology“ (IAP) Konsensus-Kriterien zur Resektabilität von Pankreaskarzinomen publiziert [245]. Die IAP empfiehlt, bei Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0, 1 und 2, insbesondere bei tumorbedingten Einschränkungen des ECOG-Performance-Status, eine Resektion des Pankreaskarzinoms durchzuführen. Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 3 und höher sollten jedoch nicht reseziert werden [245]. Des Weiteren wurden in diesem Konsensus-Papier mit den „ABC-Kriterien“ (siehe Tabelle 19) ein praxisnaher Kriterienkatalog eingeführt, der die Resektabilität eines Pankreaskarzinoms nicht nur anhand anatomischer Kriterien (A) (siehe Schlüsselfrage 3.3), sondern auch anhand biologischer Kriterien (B) (z.B. dem präoperativen CA19-9-Wert) und anhand konditionaler Kriterien (C) (z. B. ECOG-Performance-Status) definiert. So wird beispielsweise ein anatomisch klar resektables Pankreaskarzinom (R-Typ A) durch einen präoperativen CA19-9-Serum-Wert von > 500 IU/ml (BR-Typ B) oder einen ECOG-Performance-Status von 2 oder höher (BR Typ C), automatisch als borderline-resektables Pankreaskarzinom („BR-Typ B oder C“) klassifiziert (siehe Tabelle 19).

Die ABC-Konsensus-Regeln können daher im medizinischen Alltag als eine pragmatische, über die reine anatomische Ausdehnung und Lage des Tumors hinausgehende, Richtschnur zur Beurteilung der Resektabilität eines Pankreaskarzinoms dienen.

Tabelle 19: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.) [245]

Resektabilität	A (anatomisch)	B (biologisch)	C (konditional)
Resektabel (R, resectable)	R-Typ A	Neg: R-Typ A	Neg: R-Typ A
		Pos: BR-Typ B	Pos: BR-Typ C
Grenzwertig-resektabel (BR, borderline resectable)	BR-Typ A	Neg: BR-Typ A	Neg: BR-Typ A
		Pos: BR-Typ AB	Pos: BR-Typ AC
Lokal-fortgeschritten (LA, locally advanced)	LA-Typ A	Neg: LA-Typ A	Neg: LA-Typ A
		Pos: LA-Typ AB	Pos: LA-Typ AC

Abkürzungen:
A: „anatomical“: Verhältnisse zu den Gefäßen
B: „biological“: CA19-9 > 500 IU/ml oder befallen regionäre Lymphknoten (PET-CT oder bioptisch)
C: „conditional“: ECOG-Performance-Status 2 oder höher
Neg: negativ für die o.g. Parameter
Pos: positiv für die o.g. Parameter
Weitere Kombinationen möglich: z.B. BR-BC, BR-ABC, LA-ABC etc.

6.3.1.2 Kriterien der Resektabilität von Seiten der Tumorbiologie

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bioptisch gesicherte oder im PET-CT nachgewiesene Lymphknotenmetastasen (N+) und/oder präoperative CA19-9 Werte > 500 U/ml (ohne klinisch relevante Cholestase) sind tumorbiologische Kriterien, die in der Beurteilung einer primären Resektion eines exokrinen Pankreaskarzinoms berücksichtigt werden sollten. Wenn eines dieser Kriterien vorliegt, so sollte dies zu einer Einstufung des Pankreaskarzinoms als grenzwertig resektabel führen, unabhängig von seiner konditionellen und/oder anatomisch bestehenden Resektabilität.	
Level of Evidence 5	[277]	
	Konsens	

Hintergrund

In der Analyse wurden zwei existierende Leitlinien und 3 systematische Reviews von retrospektiven Prognosestudien sowie retrospektiven Originalarbeiten berücksichtigt. Zum Thema sind keine Metaanalysen oder randomisiert-kontrollierte Studien vorhanden.

Wesentliches Ziel bei der Indikationsstellung zur Resektion eines Pankreaskarzinoms ist es, eine Tumorentfernung im Gesunden zu erreichen (R0-Resektion). Die Resektabilitätskriterien sollen vor allem über eine hohe Spezifität verfügen, um die Ablehnung einer Operation bei einem potentiell kurativ resektablen Patienten zu vermeiden. Metastasen des Primarius in peripankreatischen oder entfernten Lymphknoten, sowie hohe CA19-9 Werte können Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung sein und qualifizieren als negative biologische Resektabilitätskriterien seitens des Patienten. Neben den von den NCCN Guidelines klar definierten anatomischen Kriterien und dem funktionellen Zustand des Patienten, spielen auch biologische Besonderheiten des Tumors eine Rolle bei der Bestimmung der Resektabilität beim individuellen Patienten [\[245\]](#), [\[277\]](#).

Im Consensus Statement der IAP aus 2017 (s. o.) wird ein PDAC aus tumorbiologischer Sicht als borderline-resektabel definiert, wenn bei einem anatomisch potentiell resektablen Tumor der Verdacht auf Fernmetastasen aufgrund eines CA19-9 Wertes > 500 U/ml oder aufgrund von regionalen Lymphknotenmetastasen besteht. Die Lymphknotenmetastasen werden dabei entweder im FDG-PET-CT oder mittels Biopsie nachgewiesen [\[245\]](#).

Bezüglich regionaler Lymphknotenmetastasen beeinflusst der Lymphknotenbefall die Prognose der Patienten mit PDAC deutlich und zwar unabhängig von Tumorresektabilität und Tumorstadium. Das belegen die Überlebenskurven des japanischen Pankreaskarzinomregisters (siebte Auflage der JPS-Klassifikation [\[278\]](#)). Das Überleben ist deutlich besser bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, verglichen mit 1-3 LK-Metastasen und ≥ 4 LK-Metastasen, und zwar für alle T1-T3 Tumore. Allerdings besteht kein Zusammenhang zwischen positiven Lymphknoten

und der Prognose bei lokal irresektablen T4-Tumoren. Diese Ergebnisse zeigen, dass positive regionale Lymphknoten, gerade in der Gruppe der Patienten mit anatomisch als resektabel eingestuftem PDAC ein negativer prognostischer Parameter sind [279].

Präoperative indikative CA19-9 Werte korrelieren gut mit dem AJCC-Tumorstadium und mit der Tumorsekretabilität, so dass CA19-9 zusammen mit der Information aus der Bildgebung, Laparoskopie und Biopsie ein wichtiges Resektabilitätskriterium darstellt. Entsprechend ist die Bestimmung vom Ausgangswert des CA19-9 vor Therapieanfang immer zu empfehlen. Im Fall einer Resektion bei präoperativ erhöhtem (indikativem) CA19-9 soll dann auch postoperativ vor dem Anfang der adjuvanten Therapie und später im Verlauf bei den Kontrolluntersuchungen der CA19-9 Wert bestimmt werden [280].

Präoperative CA19-9 Werte korrelieren mit Stadium und Prognose des PDAC, wobei die Evidenz dafür auf kleinen bis mittelgroßen Kohortenstudien basiert [281], [282]. Hartwig et al. [283], fanden in einem Kollektiv von 1165 Patienten mit potentiell resektablem PDAC eine Korrelation zwischen präoperativem CA19-9 und Tumorsekretabilität und Prognose: Während bei Patienten mit CA19-9 im Normbereich (500 U/ml und auf 61,1 % bei CA19-9 > 1000 U/ml. Das Überleben war bei allen Patienten mit CA19-9 > 500 U/ml auf unter 20 Monate deutlich reduziert. Diese Studienergebnisse waren die Grundlage für das Consensus Statement der Internationalen Association für Pankreatologie (IAP) aus dem Jahr 2017 (s.o.).

In der bis dato größten Registerstudie aus USA zur prognostischen Bedeutung von CA19-9 bei resektablem PDAC war das Gesamtüberleben bei allen primär resezierten Patienten mit präoperativ erhöhtem CA19-9 unabhängig von einer adjuvanten Behandlung reduziert im Vergleich zu Patienten mit normalem CA19-9. Ein derartiger Unterschied war in der Gruppe der neoadjuvant behandelten Patienten nicht nachweisbar. Diese Ergebnisse könnten dafür sprechen, bei Patienten mit erhöhtem CA19-9 eine neoadjuvante Chemotherapie durchzuführen [284]. Diese Überlegung wird durch die Ergebnisse einer japanischen Studie aus 2017 unterstützt: Ein präoperativer CA19-9 Wert > 529 U/ml korrelierte mit einer hohen Rezidivrate innerhalb des ersten Jahres nach Resektion und einem häufigeren Auftreten von Fernmetastasen . Das deutet an, dass primär resektable Pankreaskarzinome mit CA19-9 > 500 U/ml schon okkulte Fernmetastasen gebildet haben und potentiell von einem neoadjuvanten oder multimodalen perioperativem Therapiekonzept profitieren könnten.

In einer weiteren Studie mit 110 neoadjuvant mit FOLFIRINOX vorbehandelten Patienten mit BRPC/LAPC zeigten sich biologische Kriterien wie CA19-9 > 100 U/ml und Tumorgroße > 3 cm als stärkere Prädiktoren für Irresektabilität und verkürztes Überleben im Vergleich zu bildmorphologisch erfassten anatomischen Resektabilitätskriterien [285]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine italienische Studie von 2017, in der ein Abfall des CA19-9-Werts > 50 % nach einer Induktionschemotherapie relevanter war als die Unterteilung in BRPC und LAPC nach NCCN Kriterien [286].

6.3.1.3 Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	<p>Die anatomische Resektabilität des Pankreaskarzinoms in Bezug auf lokoregionäre Gefäßbeteiligung sollte anhand einer kontrastmittelverstärkten CT-Bildgebung (bei KM-Allergie: kontrastmittelverstärktes MRT) in Anlehnung an die NCCN-Kriterien eingeschätzt werden.</p> <p>Anhand dieser Kriterien sollte eine Einteilung des Pankreaskarzinoms in resektabel, grenzwertig resektabel (borderline resektabel), lokal fortgeschritten und metastasiert erfolgen.</p> <p>Für die CT-basierte Beurteilung der anatomischen Resektabilität sollte das im Hintergrundtext dargestellte Protokoll (Tabelle 20) verwendet werden.</p>	
	Starker Konsens	

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	<p>Eine Tumordinfiltration des exokrinen Pankreaskarzinoms in Nachbarorgane (Magen, Duodenum, Kolon, Nebenniere) mit in der Bildgebung resektablem Befund sollte keine Kontraindikation für eine onkologische Tumorchirurgie darstellen, sofern eine R0-Resektion erzielt werden kann.</p>	
	Starker Konsens	

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	<p>Bei Feststellung einer primären Irresektabilität und der Frage nach sekundärer Resektabilität nach Chemo- oder einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie sollte der Patient in einer Klinik mit einer hohen Fallzahl (s. 6.3.) zur Einholung einer Zweitmeinung vorgestellt werden.</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom ist unabhängig von seiner Lokalisation die Resektion im Gesunden (R0, s.o.) [246]. Auch lokal fortgeschrittene Karzinome können ggf. mit den entsprechenden Nachbarorganen en bloc reseziert werden, da auch bei erweiterter R0 Resektion die Prognose identisch zu der nach Standardresektion ist [287], [288], [289], [290], [291], [292], [293], [294].

6.3.1.4 Infiltration von Gefäßen

6.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Tumorinfiltration des Truncus coeliacus und/oder der Arteria mesenterica superior über 180° der Zirkumferenz, bei Infiltration der Aorta oder bei Infiltration der A. hepatica communis mit Kontakt zu A. hepatica propria oder Truncus coeliacus sollte keine primäre Resektion des Tumors durchgeführt werden.	
Level of Evidence		
	Starker Konsens	

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad O/B	Bei Infiltration der V. portae $\leq 180^\circ$ kann eine Resektion des Primärtumors mit Rekonstruktion der Portalvene erfolgen. Bei Infiltration der V. mesenterica superior und ihrer Zuflüsse ohne Rekonstruktionsmöglichkeit sollte keine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden.	
Level of Evidence		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ab 2017 international verbreitet sind die sogenannten ABC-Resektabilitätskriterien entwickelt am MD Anderson Cancer Center und propagiert durch die International Association of Pancreatology (IAP). Diese berücksichtigen neben den anatomischen (A – anatomical), auch biologische Aspekte des Tumors (B – biological) und den konditionellen Zustand des individuellen Patienten (C – conditional) (s. [Tabelle 19](#) im Hintergrundtext zu 6.10) [\[245\]](#).

Die rein anatomische Resektabilitätsdefinition basiert auf den Verhältnissen zwischen dem Tumor und den großen Viszeralgefäßen und wurde von der International Study Group in Pancreatic Surgery (ISGPS) 2014 festgelegt [\[295\]](#). Die damals schon existierenden Empfehlungen des NCCN wurden dabei mit leichten Modifizierungen übernommen und sind auch in der Deutschen Leitlinie seit 2013 berücksichtigt ([Tabelle 290](#)) [\[S3LL\]](#). Diese rein anatomischen Kriterien definieren ein Pankreaskarzinom als grenzwertig resektabel (borderline resektabel), wenn das Risiko für einen nicht-tumorfreien Resektionsrand (R1/R2) bei primärer Operation erhöht ist. Die Wahrscheinlichkeit für eine Gefäßresektion bei diesen Patienten ist hoch. Die präzise Evaluation der anatomischen Resektabilität erfolgt am besten in einem Pankreas-Protokoll-KM-CT und ist für die therapeutische Strategie entscheidend. Der Befund der Bildgebung soll standardisiert entsprechend der in der NCCN-Leitlinie angegebenen Vorlage bzw. entsprechend dem Konsensuspapier der Deutschen

Röntgengesellschaft zur strukturierten Befundung von soliden und zystischen Pankreasläsionen erhoben werden (s. [Tabelle 21](#)) [\[280\]](#), [\[296\]](#), [\[297\]](#).

Die genaue Tumorausdehnung wird bildgebend aufgrund der ausgeprägten desmoplastischen Reaktion, besonders bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten, häufig überschätzt [\[115\]](#), [\[280\]](#). Deswegen ist es äußerst wichtig, dass die Beurteilung des Lokalbefundes bei Borderline- und irresektablen Tumoren, sowie bei Prüfung einer möglichen sekundären Resektabilität möglichst immer durch einen erfahrenen Pankreaschirurgen an einem Zentrum mit hoher Fallzahl in Pankreaschirurgie erfolgt [\[298\]](#). Unter Chemotherapie/Strahlenchemotherapie kann bei grenzwertig und lokal fortgeschrittenem exokrinem Pankreaskarzinom eine sekundäre Resektabilität erreicht werden.

Konsultationssfassung

Tabelle 20: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2] (modifiziert nach IAP-Guideline und Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft [245], [297])

Auf Basis der Informationen der strukturierten CT-/MRT-Befunden kann mit Hilfe der folgenden anatomischen Kriterien die Resektabilität eingeschätzt werden:

Resektabilität	Arteriell	Venös
Resektabel	Kein Tumorkontakt zu Truncus coeliacus [TC], Arteria mesenterica superior [AMS] oder Arteria hepatica communis [AHC]	Kein Tumorkontakt mit der Vena mesenterica superior [VMS] oder Pfortader [PA] oder $\leq 180^\circ$ Kontakt ohne Konturirregularität der Vene
„borderline“ resektabel**	<p>Tumor in Pankreaskopf oder Processus uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solider Tumorkontakt mit der AHC ohne Ausdehnung auf den TC oder die Bifurkation der Arteria hepatica mit möglicher sicherer und kompletter Resektion und Rekonstruktion • Solider Tumorkontakt mit der AMS mit $\leq 180^\circ$ • Solider Tumorkontakt mit normvarianter Arterie (z. B. akzessorische Arteria hepatica dextra, varianter Abgang der Arteria hepatica dextra, varianter Abgang der AHC). Typ der Normvariante sowie das Ausmaß des Tumorkontaktes sollen angegeben werden, da dies die operative Planung beeinflussen kann. <p>Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solider Tumorkontakt mit dem TC mit $\leq 180^\circ$ • Solider Tumorkontakt mit dem TC mit $> 180^\circ$ ohne Beteiligung der Aorta und mit intakter und nicht beteiligter Arteria gastroduodenalis, sodass ggf. eine modifizierte Operation möglich ist. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solider Tumorkontakt mit der VMS oder PA mit $> 180^\circ$, Kontakt mit $\leq 180^\circ$ mit Konturirregularität der Vene oder Thrombose der Vene bei aber erhaltener Vene proximal und distal des betroffenen Gefäßabschnittes, sodass eine sichere und komplette Resektion und Rekonstruktion möglich ist. • Solider Tumorkontakt mit der Vena cava inferior [VCI].

Resektabilität	Arteriell	Venös
Nicht resektabel**	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen (u. a. distante Lymphknotenmetastasen) 	
	<p>Tumor in Pankreaskopf oder Proc. uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solider Tumorkontakt mit der AMS > 180° Solider Tumorkontakt mit dem TC > 180° <p>Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> Solider Tumorkontakt mit > 180° mit der AMS oder TC Solider Tumorkontakt mit dem TC und Beteiligung der Aorta 	<p>Tumor in Pankreaskopf oder Proc. uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht rekonstruierbare VMS oder PA bei Tumorbeteiligung oder Verschluss (durch Tumor- oder blanden Thrombus) Tumorkontakt mit dem proximalsten in die PA drainierenden jejunalen Ast <p>Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht rekonstruierbare VMS oder PA bei Tumorbeteiligung oder Verschluss (durch Tumor- oder blanden Thrombus)

** Ein solider Tumorkontakt kann durch diffuse angehobene Imbibierungen um die peripankreatischen Gefäße ersetzt werden, typischerweise nach neoadjuvanter Therapie. Dies sollte in Staging- und Follow-up-Untersuchungen beschrieben werden. In diesen Fällen sollte eine Entscheidung bezüglich der Resektabilität als Konsensus-Entscheidung im Tumorboard erfolgen.

Tabelle 21: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) [297]

Hinweis: Bei den mit einem Stern (*) gekennzeichneten Befundabschnitten können ggf. mehrere Auswahlmöglichkeiten angegeben bzw. sie können bei Vorliegen mehrerer Läsionen dupliziert werden.

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
Beschreibung	Keine relevante Voraufnahme* Voraufnahme vom*:	
Bildqualität	Gut / Mittel / Schlecht	
Histologie	Ausstehend / Nachgewiesen	
Pankreas*		
Pankreasparenchym	Normal /ödematös /lipotroph chron. Pankreatitis-Zeichen	
Läsionsanzahl	Singular / ca. ___ Läsionen / Multifokal	
Lokalisation*	Pankreaskopf / Processus uncinatus / Pankreaskörper /Pankreasschwanz	
Größe	___ mm (Serie/ Bildnummer)	
Charakterisierung	Solide / gemischt solide / zystisch-nekrotisch	Zystisch / mikrozystisch / makrozystisch / oligozystisch / unilokulär / zystisch mit soliden Anteilen
Kontur	---	Scharf/ unscharf
Wand	---	Keine/ dünn/ dick
Septierungen	---	Ja / Nein
Solide Komponente (intramuraler Knoten)	---	Nein/ Ja: zentral / peripher
KM-Enhancement	im Vgl. zum Pankreasgewebe:	Ja / Nein

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
	arteriell: hypo- / iso- / hyper- venös: hypo- / iso- / hyper-	
Gangassoziation	---	Keine / Hauptgang / Seitenast / kombiniert Haupt- und Seitenast
Ductus pancreaticus	unauffällig / Dilatation prästenotisch mit max. Durchmesser: __ mm	
Ductus hepatocholedochus (DHC):	unauffällig / Dilatation prästenotisch mit max. Durchmesser: __ mm / Stent regelrecht	
Indexläsion maximale Größe	__ mm <i>Exokrin: T1: ≤ 2cm (T1a: ≤ 0,5 cm / T1b < 1 cm / T1c: ≤ 2 cm) / T2: ≤ 4 cm / T3: > 4 cm / T4: Gefäßinfiltration;</i> <i>Neuroendokrin: T1: < 2cm / T2: 2-4 cm / T3: > 4 cm / T4: Organ- oder Gefäßinfiltration</i>	
Gefäße und Nachbarorgane		
Indexläsion mit Infiltration von Nachbarorganen	Magen / Milz / Duodenum / Jejunum / Kolon / Niere / Nebenniere	
Aszites	nein / ja: wenig / ausgeprägt / peritoneale Implantate. Lokalisation: __	
Indexläsion Gefäßinfiltration	nein / ja (von Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und/oder Arteria hepatica communis, im Detail siehe unten)	
Gefäßbezug des Primärtumors (Angabe in Grad der Zirkumferenz)	<ul style="list-style-type: none"> • Aorta (ventral): nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Truncus coeliacus: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria hepatica communis: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria hepatica propria: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria gastroduodenalis (abgangsnah): nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria mesenterica superior: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria lienalis: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung 	

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
	<ul style="list-style-type: none"> Anatomische Gefäßvarianten: nein / akzessorische Arteria hepatica dextra / communis aus der AMS / sonstige: __ Infiltration: nein/ $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung Vena lienalis: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / Thrombose Vena mesenterica superior: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / 1. Jejunalast infiltriert / Thrombose Pfortader: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / Thrombose / Freitext: z.B. kavernöse Transformation 	
Atherosklerose Truncus coeliacus	nein/ Stenose ca. __ %	
Atherosklerose AMS	nein/ Stenose ca. __ %	
Fernmetastasen	Nein / Ja (Lokalisation)	
Leber*	unauffällig / nachweisbare:	
Lebermetastasen*	Anzahl insgesamt: __ im Segment: __	
Messung von max. 2 Läsionen gemäß RECIST 1.1*	L01: __ (Serie / Bildnummer) L02: __ (Serie / Bildnummer)	
Zyste im Segment*	--	
Hämangiom im Segment*	--	
Sonstige Leberläsion*	Freitext	
Lymphknoten		
Lymphknoten, lokoregionär	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __ (Serie/ Bildnummer)	
Lymphknoten, distant	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __	

6.3.2 Resektion des Primärtumors bei Metastasierung

6.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[299], [300], [301], [302], [303], [304], [305], [306], [307], [308], [309], [310], [311], [292], [312], [313], [314], [315], [316], [317], [318], [319]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Nachweis von Fernmetastasen verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose der Patienten nicht [292], [312], [313]. Bei Befall von paraaortalen Lymphknoten ist die Prognose der Patienten ungünstig [299], [314], [315], [320]. Allerdings scheint die Entfernung von metastatischen paraaortalen Lymphknoten der Station 16 mit einem längeren Überleben der Patienten zu korrelieren [304], [317].

Auch ein Befall von Lymphknoten entlang der Arteria hepatica korreliert mit einer signifikant schlechteren Prognose [316]. Die Entfernung metastatischer Lymphknoten an der Arteria hepatica verbessert die Prognose bei resektablem Primärtumor. Deswegen stellt der Verdacht auf metastatische Lymphknoten um die Arteria hepatica per se keine Kontraindikation zur Operation dar [304], [307], [308].

Die Resektion des Primärtumors bei ausgedehnten lokoregionären Lymphknoten-Metastasen (N2, LNR > 0,4, > 4 positive LK) ergibt ein besseres Überleben als Chemotherapie allein. Die Prognose bei Lymphknotenbefall ist besser als bei Fernmetastasen [307], [321].

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen (≤ 3) eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.	
Level of Evidence 3	[299], [300], [301], [302], [303], [304], [305], [306], [307], [308], [309], [310], [311], [292], [312], [313], [314], [315], [316], [317], [318], [319]	
	Konsens	

Hintergrund

Es existieren keine randomisiert-kontrollierten Studien zum Thema Resektion des Primärtumors bei oligometastasiertem Pankreaskarzinom. Die wenigen

systematischen Reviews berücksichtigen relativ kleine Fallserien. Die Überlebensprognose ist bei Oligometastasierung und synchroner Resektion von Primärtumor und Metastasen signifikant besser als bei diffuser Metastasierung [321], [322], [323].

Insgesamt liefern die - zumeist retrospektiven - Studien Hinweise, dass das Gesamtüberleben bei selektierten Patienten mit oligometastasiertem duktalem Pankreasadenokarzinom durch eine primäre synchrone Resektion von Primärtumor und Metastasen signifikant verlängert werden könnte im Vergleich zu Patienten, welchen nur Exploration oder palliativer Bypass mit Chemotherapie angeboten wird [305], [307]. In der multizentrischen Analyse von Tachezy et al. zeigt sich bei Patienten nach Resektion eines M1-Pankreaskarzinoms ein deutlich längeres Überleben verglichen mit den Patienten nach Exploration: 14 Monate vs. 8 Monate; dies gilt allerdings nur für die Subgruppe von Patienten mit Pankreaskopfkarzinom. Diese Zahlen weichen allerdings nicht stark von denen ab, die im metastasierten Stadium durch eine systemische Chemotherapie erzielt werden. In einer anderen Studie profitierten am stärksten Patienten mit einem Korpus/Schwanz-Pankreaskarzinom von einer synchronen Resektion des Primarius und der Lebermetastasen. Ein systematischer Review berichtet, dass Patienten mit simultaner Resektion des Primarius und der Lebermetastasen sogar ein vergleichbares Überleben haben können wie resezierte Patienten ohne Fernmetastasen. Diese Ergebnisse finden sich auch in aktuelleren, kleinen, nicht randomisierten Pilotstudien, wobei u. a. eine besondere Rolle des Tumormarkers CA 125 als Resektionskriterium bei Lebermetastasen zugeschrieben wird und eine hohe Patientenselektion auffällt [309], [324]. Möglicherweise sind die Ergebnisse nach neoadjuvanter Chemotherapie eindeutiger [303], [322].

Daten aus kontrollierten und randomisierten Studien fehlen, daher wird hier keine Empfehlung ausgesprochen.

Zusammenfassend gibt es Hinweise, dass eine synchrone Resektion des Primärtumors und der Metastasen bei einem oligometastatischem duktalem Adenokarzinom des Pankreas, besonders im Rahmen einer multimodalen Behandlungsstrategie, bessere Ergebnisse bzgl. des Gesamtüberlebens erzielt als bei diffus metastasiertem Pankreaskarzinom. Wie sich die Daten mit einer state of the art -Systemtherapie ohne Resektion vergleichen, müssen prospektive, randomisierte Studien zeigen. Bis dahin ist die Resektion des Primarius und der Metastasen auch bei Oligometastasierung kein klinischer Standard [301].

6.4 Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion des Primärtumors trotz gegebener Resektabilität unterbleiben. (Empfehlung von 2013: 6.27)	
Level of Evidence 3	[299], [300], [301], [302], [303], [304], [305], [306], [307], [308], [309], [310], [311], [292], [312], [313], [314], [315], [316], [317], [318], [319]	
	Konsens	

Hintergrund

Ohne multimodale Therapiekonzepte zeigen synchrone Resektionen des Primarius und der Lebermetastasen keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu palliativen Bypass-Eingriffen bei allerdings vergleichbarer Morbidität und Mortalität [311], [292]. Schon 2008 lieferte ein systematischer Review Hinweise, dass bei Patienten mit simultaner Resektion des Primarius und der Lebermetastasen bei entsprechender Patientenselektion ein vergleichbares Überleben wie bei resezierten Patienten ohne Fernmetastasen erreicht werden könnte [302]. Diese Vermutung unterstützen weitere, retrospektive Studien: Shi et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse identisches Überleben von resezierten Patienten mit hepatisch metastasiertem PDAC und nicht metastasiertem PDAC: 15,7 vs. 16,9 Monate, $p < 0,085$. In einer unizentrischen, retrospektiven Studie aus Südkorea bei intraoperativ entdeckten hepatischen „Überraschungsmetastasen“ wurden 35 resezierte vs. 35 nicht resezierte (Bypass oder Exploration und Probeexzisionen) Patienten verglichen: Resezierte hatten längere Operationen mit höherem Blutverlust, längerer Verweildauer und mehr postoperativen Komplikationen. Allerdings war das Überleben der resezierten Patienten deutlich länger als das der Nichtresezierten - und zwar unabhängig von der Chemotherapie [305]. Zusammenfassend gibt es Hinweise vorwiegend aus retrospektiven Analysen, dass eine synchrone Resektion des Primärtumors und erst intraoperativ entdeckter Metastasen bessere Ergebnisse bzgl. Gesamtüberleben ergeben könnte. Allerdings sind auch hier moderne Chemotherapiekonzepte nicht berücksichtigt und prospektive klinische Daten aus randomisierten Studien fehlen, weshalb im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen eine Resektion des Primärtumors trotz gegebener Resektabilität unterbleiben sollte.

6.5 Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen

6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A/0	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden.</p> <p>Empfehlungsgrad 0</p> <p>Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen (≤ 3) im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.</p>	
Level of Evidence 1-4	[299] , [300] , [301] , [302] , [303] , [304] , [305] , [306] , [307] , [308] , [309] , [310] , [311] , [292] , [312] , [313] , [314] , [315] , [316] , [317] , [318] , [319]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es existieren keine prospektiven Studien zur Resektion von Metastasen eines duktales Pankreaskarzinoms. Die vorhandene Evidenz basiert auf kleinen retrospektiv analysierten Fallserien mit unklaren Selektionskriterien [\[301\]](#), [\[325\]](#).

Das Vorhandensein von Fernmetastasen verschlechtert die Prognose bei duktalem Pankreaskarzinom deutlich. Erst in den letzten 10 Jahren durch die Etablierung multimodaler Therapiekonzepte - basierend auf induktiver Chemotherapie mit modernen Regimen wie FOLFIRINOX und Gemcitabin/nab-Paclitaxel - wurden Fallserien mit besseren Ergebnissen berichtet. So führten Crippa et al. bei 11 von 127 chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit hepatisch metastasiertem PDAC eine synchrone Resektion des Primarius und der Lebermetastasen durch und erzielten ein durchschnittliches Überleben von 39 Monaten in dieser Subgruppe. Das Überleben bei den nicht resezierten Patienten mit alleiniger Chemotherapie lag bei lediglich 12 Monaten, $p < 0,0001$ [\[303\]](#), Mortalität und Morbidität solcher simultanen Resektionen sind im Vergleich zu standardmäßigen onkologischen Pankreasresektionen nicht höher) [\[303\]](#), [\[306\]](#). Laut einer Registerstudie treten Fernmetastasen mit am häufigsten in Leber (88 %) und Lunge (10 %) auf. Die Häufigkeit ossärer Metastasen liegt bei 2 %; in 0,15 % der Fälle treten zerebrale Metastasen auf. Dabei ist die Prognose bei isolierten pulmonalen und ossären Fernmetastasen - besonders bei erfolgter Resektion - besser als bei hepatischen und zerebralen Metastasen [\[326\]](#), [\[327\]](#), [\[328\]](#), [\[329\]](#), [\[330\]](#). Ein systematischer Review von 13 retrospektiven Studien berichtet von einem Überleben von bis zu 121 Monaten bei Resektion von metachronen Lungenmetastasen und bis zu 40 Monaten bei Resektion von Lebermetastasen - bei adäquat selektierten Patienten [\[331\]](#). Allerdings fehlen auch hier prospektive Daten aus randomisierten Studien und konkrete Angaben zu Subgruppen, die von einem solchen Vorgehen profitieren können.

6.6 Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe sollte immer erfolgen.	
Level of Evidence 1b	[235] , [332] , [333] , [334]	
	Starker Konsens	

6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.	
Level of Evidence 4	[235]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine Antibiotikaprophylaxe sollte bei hepatobiliären chirurgischen Eingriffen regelhaft durchgeführt werden, da hierdurch postoperative infektiöse Komplikationen inklusive Wundinfektionen signifikant reduziert werden (10-25 % vs. [Schwarz, R. E. et al. 2002], [\[332\]](#), [\[333\]](#)). Die perioperative Prophylaxe sollte postoperativ nicht fortgesetzt werden, da keine Vorteile bestehen, andererseits jedoch das Risiko von Komplikationen - inklusive der Ausbildung von Resistenzen und Allergien - ansteigt [\[334\]](#). Im Falle einer Cholangitis wird eine Antibiotikatherapie durchgeführt.

6.7 Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe

6.22	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad C	Die Reduktion der pankreasspezifischen Komplikationen durch eine perioperative Somatostatinprophylaxe ist durch eine Metaanalyse randomisierter Studien belegt. Die perioperative Prophylaxe mit Somatostatin kann jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten empfohlen werden, da die existierenden Studien uneinheitliche Definitionen der Pankreasfistel - mit sich eventuell daraus ergebenden Unterschieden in der Klassifikation postoperativer Komplikationen - aufweisen.	
Level of Evidence 1a	[335] , [336] , [337] , [338] , [339] , [340] , [341] , [342]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Studienlage ist bezüglich einer Somatostatinprophylaxe heterogen: Alle Studien haben bezüglich der postoperativen Letalität keine Unterschiede gezeigt [\[335\]](#), [\[336\]](#), [\[337\]](#), [\[338\]](#), [\[339\]](#), [\[340\]](#), [\[341\]](#); eine Metaanalyse von 10 randomisierte Studien mit insgesamt 1918 Patienten zeigt jedoch, dass Somatostatin die Morbidität und die pankreasspezifischen Komplikationen inklusive der Frequenz der biochemisch nachweisbaren Fisteln signifikant reduziert [\[342\]](#). Die weitere Differenzierung bezüglich der Resektionsverfahren in Subgruppenanalysen zeigt wiederum keine Vorteile der Somatostatinprophylaxe, sodass zurzeit die Patientengruppe, die von einer perioperativen Sekretionsinhibition mit Somatostatin profitiert, noch nicht identifiziert werden kann.

6.8 Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom

6.8.1 Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie

6.23	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2023
Level of Evidence 3	Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.	
	[343] , [344] , [345] , [346] , [347] , [348] , [349]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms kommt es bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv. Es wird vermutet, dass dies eine Folge makroskopisch

zum Zeitpunkt der Operation nicht detektierbarer Mikrometastasen des Peritoneums ist [349]. Obwohl mittels Peritoneallavage diese peritonealen Mikrometastasen detektiert werden können [345], [346], [347], konnte eine prognostische Relevanz von positiven zytologischen Befunden bisher nicht nachgewiesen werden, sodass sie kein Ausschlusskriterium für eine radikale Resektion sind und damit auf die Peritoneallavage verzichtet werden kann [343], [348], [344].

6.8.2 Resektionsausmaß

6.8.2.1 Karzinome des Pankreaskopfes

6.24	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 1b	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.	
	[350], [351], [352], [353], [354], [355], [356], [357], [358], [359], [360], [361], [362], [363], [364], [365], [366], [367], [368], [369], [370], [371], [372]	
	Konsens	

6.8.2.2 Klassischer Whipple versus pp-Whipple

6.25	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 1a	Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig.	
	[373]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine Metaanalyse der Literatur zu pylorusershaltender vs. klassischer Duodenopankreatektomie ergab keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Überleben der Patienten. Allerdings wird auf die große Heterogenität zwischen den analysierten Studien hingewiesen [373].

6.8.2.3 Karzinome im Pankreasschwanz

6.26	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 1a	Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die in 6.20. genannten Kriterien.	
	[354] , [374] , [375] , [376] , [377] , [378] , [379]	
	Konsens	

6.8.2.4 Karzinome im Pankreaskorpus

6.27	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence 3	Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich.	
	[354] , [374] , [375] , [376] , [377] , [378] , [379] , [380]	
	Konsens	

6.8.3 Lymphadenektomie

6.28	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt werden. Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[381] , [382] , [383] , [384] , [385] , [386] , [387] , [388] , [389] , [390] , [391] , [392]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Begriff „erweiterte“ oder „radikal erweiterte“ Lymphadenektomie umschreibt unterschiedliche Dissektionsausmaße im Rahmen der Resektion eines Pankreaskarzinoms.

Bei der Bewertung der prognostischen Bedeutung einer erweiterten Lymphknotenentfernung scheint das Prinzip des "more lymph nodes and lesser mortality" beim Pankreaskarzinom nicht zu gelten. Die bisher publizierten Studien

zeigen, dass eine erweiterte Lymphknotendisektion im Vergleich zu einer sogenannten regionären oder standardisierten Lymphknotendisektion keinen Überlebensvorteil bringt. Zudem konnte für die zirkuläre arterielle Dissektion eine Erhöhung der postoperativen Morbidität gefunden werden (z.B. Chylusfistel). Die Mitnahme des Plexus ist darüber hinaus mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität assoziiert, unter anderen durch die Erhöhung der Diarrhoeerate postoperativ [385], [387].

Auch die jüngste Cochrane-Analyse von [389] zeigte keinen Vorteil nach erweiterter Lymphadenektomie. Die erhöhte Anzahl entfernter Lymphknoten führte nicht zu einem verbesserten Überleben. Allerdings zeigten sich verlängerte Operationszeiten mit einem erhöhtem Blutverlust - bei dann vergleichbarer postoperativer Morbidität und Letalität. Aus diesem Grund besteht der Konsens, dass bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt werden soll.

Bei der Bewertung der bisher publizierten Daten fällt allerdings auf, dass weder eine einheitliche, standardisierte Nomenklatur der Lymphknotenstationen benutzt wird noch die Definition der "regionären" Lymphknoten in Abhängig der Primärtumorlokalisation konsequent eingehalten wird, weshalb nachfolgend klare Definitionen hierfür gegeben werden sollen.

Definition der Tumorlokalisation (Abbildung 2):

Tumoren des Pankreaskopfes sind jene, die zwischen dem Duodenum und der Pfortader und V. mesenterica superior lokalisiert sind.

Tumoren des Pankreaskörpers sind jene, die zwischen linkem Rand der V. mesenterica superior und linkem Rand der Aorta entstehen.

Tumoren des Pankreasschwanzes sind jene, welche zwischen linkem Rand der Aorta und Milzhilus entstehen

Definition der standardisierten Lymphadenektomie (Abbildung 2 und Abbildung 3):

Die standardisierte oder regionäre Lymphadenektomie bei einer OP nach Whipple aufgrund eines Pankreaskopfkarzinoms beinhaltet die komplette und zirkuläre Dissektion der Lymphknoten des Lig. hepatoduodenale sowie der Lymphknoten um die A. hepatica communis und Pfortader und den cranialen Anteil der Vena mesenterica superior. Des Weiteren beinhaltet sie die Entfernung des Truncus coeliacus-Lymphknotens rechts und der rechten Hemizirkumferenz des Stammes der Arteria mesenterica superior.

Die regionären Lymphknoten für Tumoren von Pankreaskopf sind deshalb die Lymphknoten des Ductus choledochus, der Arteria hepatica communis, der Portalvene sowie die pylorischen, infrapylorischen, subpylorischen, proximal mesenterialen, zoeliakalen, posterior und anterior pankreatoduodenalen Lymphknoten. Zusätzlich die Lymphknoten entlang der Vena mesenterica superior sowie die Lymphknoten entlang der rechten lateralen Wand der Arteria mesenterica superior.

Entsprechendes gilt bei der Pankreaslinksresektion für Tumoren des Pankreaskörpers und Schwanzes. Die standardisierte Lymphadenektomie umfasst hier die

Lymphknoten entlang der Arteria hepatica communis, die zoeniakalen, die entlang der Milzarterie und des Milzhilus sowie die retroperitonealen und die lateralen aortalen Lymphknoten.

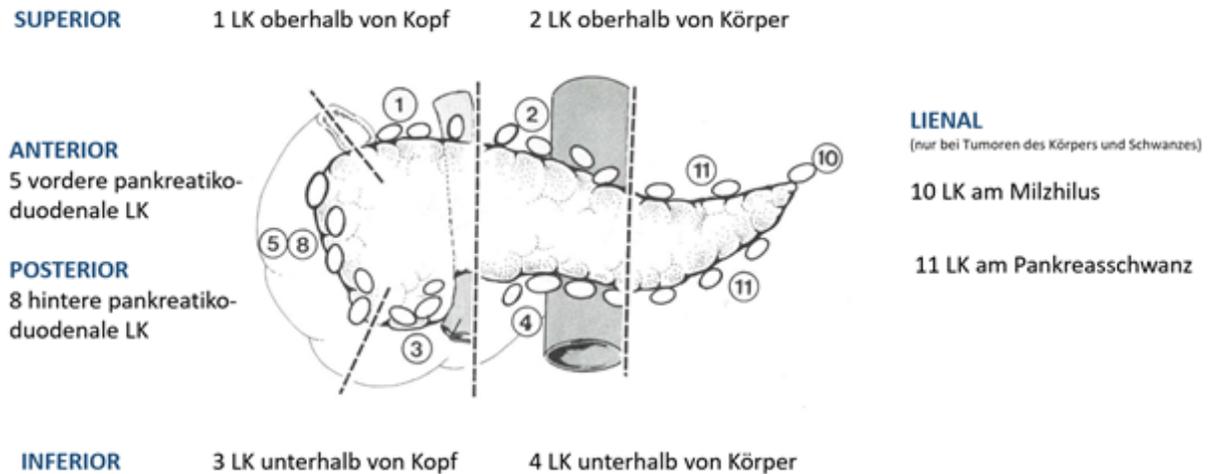


Abbildung 2: Anatomische Einteilung der Pankreasregionen mit den direkt am Pankreas liegenden Lymphknoten (Modifiziert nach TNM-Atlas (5. Auflage; Herausgeber: Wittekind, Ch., Klimpfinger, M., Sobin, L.H.), Springer Verlag 2005)

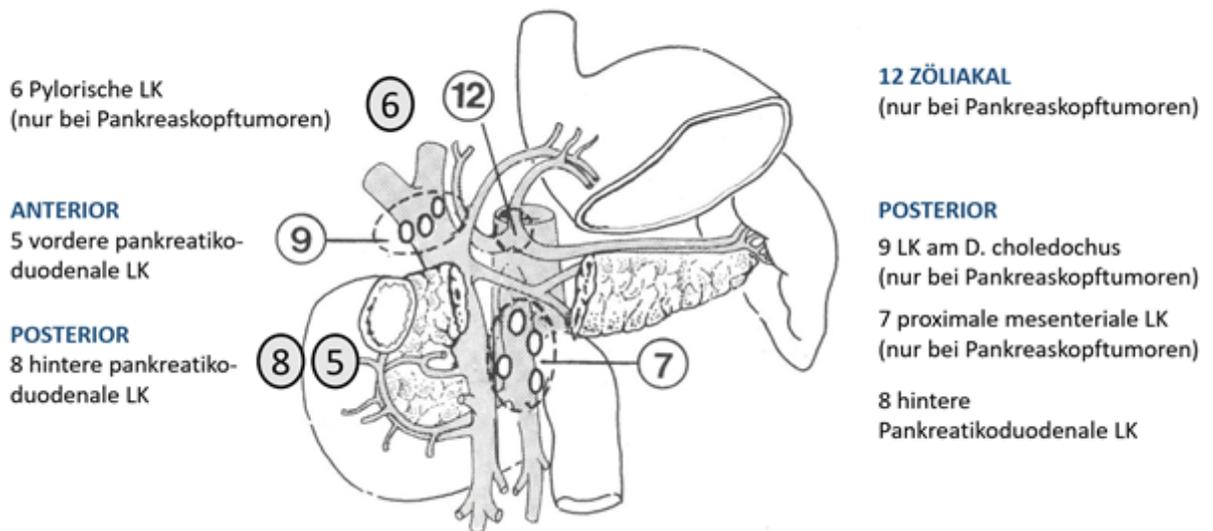


Abbildung 3: Regionäre Lymphknotenstationen (Modifiziert nach TNM-Atlas (5. Auflage; Herausgeber: Wittekind, Ch., Klimpfinger, M., Sobin, L.H.), Springer Verlag 2005)

6.29	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
EK	Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionale Lymphknoten entfernt werden.	
	Konsens	

6.30	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten Lymphknoten im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.	
Level of Evidence 2b	[313] , [314] , [316] , [317] , [393] , [394] , [395] , [396] , [397] , [398] , [399] , [400] , [401] , [402] , [403] , [404] , [405] , [406] , [407]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die TNM-Klassifikation sieht vor, dass mindestens zwölf regionale Lymphknoten entfernt/untersucht werden sollten, um pN0 zu klassifizieren. Diese Zahl ist nicht durch Literaturdaten untermauert. In der Literatur wird angeführt, dass die Rate korrekter Klassifikationen mit der Anzahl untersuchter Lymphknoten steigt. Eine sogenannte Lymph Node Ratio (LNR), die das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten darstellt, von $\geq 0,2$ hat sich in mehreren Studien als prognostisch ungünstig erwiesen [\[317\]](#), [\[316\]](#), [\[314\]](#), [\[313\]](#), [\[399\]](#), [\[394\]](#), [\[401\]](#), [\[405\]](#), [\[393\]](#), [\[395\]](#), [\[396\]](#), [\[397\]](#), [\[398\]](#), [\[400\]](#), [\[402\]](#), [\[403\]](#), [\[404\]](#), [\[406\]](#), [\[407\]](#).

6.9 Laparoskopische Chirurgie

6.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Die distale Pankreatektomie kann bei Pankreaskarzinomen ohne Gefäßbeteiligung durch erfahrene Chirurgen laparoskopisch oder robotisch durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2 4	[216] , [265] , [408] , [409] , [410] , [411] , [412] , [413] , [414] , [415]	
	Starker Konsens	

Bei der Frage, welchen Stellenwert die laparoskopische bzw. robotische Chirurgie beim Pankreaskarzinom hat, ist die noch unterschiedliche Datenlage für Eingriffe an unterschiedlichen Lokalisationen (Pankreaskopfkarzinom vs. linksseitig der mesenterial-portalen Achse gelegenes Pankreaskorpus-/schwanzkarzinom) zu berücksichtigen.

Minimal invasive (laparoskopisch/roboter-assistiert) distale Pankreatektomie

Die klinische Ergebnisqualität der minimal-invasiven distalen Pankreatektomie wurde kürzlich in einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten klinischen Studie (LEOPARD) in den Niederlanden untersucht. Verglichen wurde in dieser von 2015 bis 2017 an 14 nationalen Zentren durchgeführten Patienten-verblindeten Studie die Zeit bis zur funktionellen Genesung von Patienten, die bei einem auf die linke Seite des Pankreas begrenzten Tumors ohne Gefäßbeteiligung entweder eine minimal-invasive (n=51) oder offene (n=56) distale Pankreatektomie erhielten (LEOPARD; NTR5689). Der primäre Endpunkt, die Zeit bis zur funktionellen Genesung, war mit 4 Tagen bei der minimal-invasiven Pankreatektomie signifikant kürzer als mit 6 Tagen bei der offenen Pankreatektomie. Die Konversionsrate lag bei 8 %. Die gesamte Komplikationsrate nach Clavien-Dindo > III war nicht signifikant unterschiedlich, allerdings wurde weniger Magenentleerungsstörungen und eine bessere Lebensqualität ohne steigende Kosten für die minimal-invasive distale Pankreatektomie festgestellt [\[416\]](#). Die chirurgische Qualitätskontrolle erfolgte vor Einschluss der Patienten in die Studie, da ausschließlich Chirurgen daran beteiligt waren, die in einem Ausbildungsprogramm > 50 komplexe, minimal invasive GI-Eingriffe, > 20 distale Pankreatektomien und > 5 minimal invasive distale Pankreatektomien durchgeführt hatten [\[417\]](#).

Die Ergebnisse der Dutch Pancreatic Cancer Group-Daten, (17 Zentren; 2005–2016) wurden anschließend mit der Datenbank des American College of Surgeons' National Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) (88 Zentren; 2014–2016) verglichen. In dieser internationalen Kohortenstudie wurde die schwerwiegende 30-Tage-Morbidität inklusive Mortalität entsprechend des chirurgischen Verfahrens (entweder minimal-invasive oder offene distale Pankreatektomie) evaluiert. Der Kompositendpunkt der schwerwiegenden 30-Tage-Morbidität und Mortalität wurde dabei definiert als eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 30 Tagen postoperativ: Tod, Re-Operation,

Pankreasfistel, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Lungenembolie, septischer Schock, etc.) Von den 2921 ACS-NSQIP Patienten, erhielten 1562 (53 %) eine minimal-invasive distale Pankreatektomie mit 18 % Konversionsrate, und 1359 (47 %) eine offene distale Pankreatektomie. Die minimal-invasive Operationstechnik war als unabhängiger Faktor assoziiert mit einer reduzierten schwerwiegenden 30-Tage-Morbidität inklusive Mortalität (Definition siehe oben) für die distale Pankreatektomie [418].

In einer weiteren retrospektiven Analyse der prospektiv geführten Datenbank des ACS-NSQIP wurde bei 501 Patienten mit Pankreaskarzinom und distaler Pankreatektomie Morbidität und Mortalität nach minimal invasiver (n=166; 33,1 %) versus offener (n=335; 66,9 %) distaler Pankreatektomie bei präoperativ vergleichbarer Komorbidität und pathologischem Staging untersucht. Die Gesamtmorbidität, Transfusionsrate, Pneumonierate, chirurgische Wundinfekte, Sepsis und Krankenhausverweildauer waren niedriger bei minimal-invasiver distaler Pankreatektomie. Mortalität, Pankreasfisteln und Magenentleerungsstörungen waren vergleichbar. Damit scheint das kurzfristige postoperative Outcome bei der minimal-invasiven distalen Pankreatektomie günstiger zu sein [419].

In einer umfangreichen Populations-basierten, retrospektiven Kohortenstudie wurden eine Vielzahl perioperativer Faktoren in Hinblick auf Unterschiede zwischen minimal invasiver und offener distaler Pankreatektomie untersucht. 8575 offene Operationen wurden 382 minimal-invasiven distalen Pankreatektomien gegenübergestellt. Es zeigte sich eine geringere Anzahl allgemeiner, perioperativer Komplikationen (39,0 % vs. 30,1 %, $p < 0,001$), insbesondere postoperative Blutungen (20,6 % vs. 13,6 %, $p < 0,001$) und eine kürzere Krankenhausverweildauer bei minimal invasiver distaler Pankreatektomie [420].

Das onkologische Outcome nach minimal invasiver distaler Pankreatektomie bei Pankreaskarzinom wurde in mehreren retrospektiven Studien untersucht. In einer monozentrischen Analyse eines High-Volume Zentrums (n=422 distale Pankreatektomien von 2005-2014) wurde das Gesamtüberleben und die Rezidivrate bei 79 vergleichbaren Patienten mit PDAC nach laparoskopischer (n=33) gegenüber der offenen (n=46) distalen Pankreatektomie analysiert. Bei vergleichbaren intraoperativen und pathologischen Variablen wie OP-Zeit, Ganggröße, Drüsentextur, Tumorgröße, Art des Pankreasverschlusses, Anzahl der entfernten Lymphknoten, Tumorstadium sowie der R-Status am Absetzungsrand waren in den beiden Gruppen das 1-, 3- und 5-Jahres Überleben sowie die Lokalrezidiv- bzw. Fernmetastasierungsrate ähnlich [421].

Eine weitere monozentrische propensity score-matched Analyse untersuchte das onkologische Gesamtüberleben bei insgesamt 1947 Patienten mit Pankreaskarzinom, wobei jeweils 563 Patienten nach laparoskopischer distaler Pankreatektomie mit derselben Zahl an Patienten nach offener Operationstechnik verglichen wurden. In der 3-Jahresüberlebensrate zeigte sich kein Unterschied zwischen offener und laparoskopischer distaler Pankreatektomie (41,6 % vs. 36,0 %; Hazard ratio 0,93, 95 % CI 0,77-1,12; $p = 0,457$). Der Beginn der adjuvanten Chemotherapie war mit 50 Tagen postoperativ in beiden Gruppen identisch, ebenso die Anzahl der resezierten Lymphknoten (median 12 Lymphknoten in beiden Gruppen). Darüber hinaus zeigte sich kein Unterschied in der 30- und 90-Tages Mortalität. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass in Hinblick auf die onkologische Ergebnisqualität ein minimal-invasives Vorgehen eine Alternative zur offenen Operation ist [415].

Roboter-assistierte Operationstechnik

Huang B. et al. haben in einer Metaanalyse die Roboter-assistierte mit der laparoskopischen distalen Pankreatektomie bei erwachsenen Patienten mit maligner, borderline maligner, aber auch benigner Erkrankung verglichen. Primäre Endpunkte waren Konversionen zur offenen Operation, Transfusionsrate, Milzerhalt, Operationszeit, Komplikationen (Pankreasfistel) sowie Länge des Krankenhausaufenthaltes. Es wurden insgesamt 9 Studien mit einer Gesamtpopulation von 1167 Patienten, davon 929 Patienten mit laparoskopischer sowie 238 Patienten mit Roboter-assistierter distaler Pankreatektomie, ausgewertet. Insgesamt zeigte sich für keinen genannten Endpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der laparoskopischen gegenüber der roboter-assistierten distalen Pankreatektomie. Dennoch bewerteten die Autoren – trotz der kleinen Anzahl der roboter-assistierten distalen Pankreatektomien – diese als sicher und effektiv im Vergleich zur laparoskopischen Operationstechnik [422].

In einer weiteren Metaanalyse sämtlicher bis Ende 2017 publizierter Studien wurde die klinische Ergebnisqualität nach Roboter-assistierter Pankreatoduodenektomie sowie distaler Pankreatektomie im Vergleich zur jeweiligen offenen Operationstechnik untersucht. Insgesamt wurden 15 nicht-randomisierte, kontrollierte Studien mit 3690 Patienten (11 Studien zur Roboter-assistierten vs. offenen Pankreatoduodenektomie, 4 Studien zur roboter-assistierten vs. offenen Pankreaslinksresektion) in die Analyse eingeschlossen. Sowohl hinsichtlich des Lymphknotenstatus als auch hinsichtlich postoperativer Komplikationen (Pankreasfistel, postoperative Magenentleerungsstörung), Reoperationsrate, Krankenhausverweildauer und Mortalität ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Roboter-assistierter und offener Pankreatoduodenektomie. Für die robotisch-assistierte Pankreatoduodenektomie war die Operationszeit signifikant länger, dagegen der Blutverlust sowie Wundinfekte und der R1-Status am Absetzungsrand signifikant geringer als bei der offenen Operationstechnik. Im Vergleich zur offenen distalen Pankreatektomie ergab das robotisch-assistierte Verfahren eine geringere allgemeine Komplikationsrate, geringeren Blutverlust, kürzere Krankenhausverweildauer, allerdings auch eine geringere Anzahl an entfernten Lymphknoten. Hinsichtlich Milzerhalt, R1-Status, Mortalität und insbesondere Pankreasfisteln ergaben sich keine signifikanten Unterschiede [423], [424].

Bei Durchführung einer laparoskopischen Resektion eines Pankreaskarzinoms sollte diese an das laparoskopische Pankreaschirurgieregister der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (<http://www.dgav.de/studoq/weitere-register.html>) gemeldet werden.

Statements zur minimal-invasiven (laparoskopisch/roboter-assistierten) Operationstechnik

In einer systematischen Übersichtsarbeit von publizierten Arbeiten im Zeitraum von 2000-2016 wird die totale robotische der offenen Pankreatoduodenektomie bei unterschiedlichen Erkrankungen gegenübergestellt. Insgesamt gingen 13 nicht-randomisierte, kontrollierte Studien mit 692 durchgeführten robotischen Pankreatoduodenektomien in diese Übersichtsarbeit ein. Die Inzidenz von Komplikationen (Gallefistel, Pankreasfistel, postoperative Blutungen), Reoperationen sowie Mortalität war vergleichbar, wobei insbesondere bei den Komplikationen aufgrund fehlender Daten aus großen Serien die Ergebnisse als nicht repräsentativ gewertet wurden. Die Anzahl der Konversionen (im Durchschnitt 6,5–7,8 %) zur

offenen Operation sowie die Operationszeit reduzierte sich mit steigender Anzahl der robotischen Pankreatoduodenektomie. Die Anzahl der resezierten Lymphknoten war vergleichbar, allerdings zeigte sich ein geringerer Prozentsatz an R1-Resektionen bei der robotischen Pankreatoduodenektomie im Vergleich zum offenen Operationsverfahren, was aber möglicherweise auf einen Selektionsbias zurückzuführen ist. Die Autoren schlussfolgern, dass in High-Volume Zentren die robotische Pankreatoduodenektomie sicher machbar ist. Es liegen bislang allerdings keine Daten zum onkologischen Langzeitüberleben sowie auch der Kosteneffektivität dieser Operationstechnik vor [\[425\]](#).

In einer propensity score matched-Analyse zu Roboter-assistierten vs. offenen Pankreatoduodenektomien konnte gezeigt werden, dass das Auftreten klinisch relevanter Pankreasfisteln (POPF Grad B/C) in der Roboter-assistierten Gruppe niedriger war als bei der offenen Chirurgie (OR, 0,4; 95 % CI 0,2-0,7; p=0,002). In sämtlichen weiteren sekundären Endpunkten waren Roboter-assistierte Verfahren und die offene Chirurgie vergleichbar ohne signifikante Unterschiede (Gesamtkomplikationsrate (73,7 % vs. 66,4 %; p=0,21), Krankenhausverweildauer (median: 8 vs. 8,5 Tage; p=0,31), 30-Tage Wiederaufnahme (22,4 % vs. 21,7 %; p>0,99), 90-Tagesmortalität (3,3 % vs. 1,3 %; p=0,38) [\[426\]](#)).

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse vergleicht die perioperative Ergebnisqualität bei laparoskopischer gegenüber offener elektiver Pankreatoduodenektomie bei Patienten mit benignen oder malignen Pankreaserkrankungen aus 3 randomisiert kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 224 Patienten. Die Metaanalyse ergab lediglich einen signifikanten Unterschied in der Operationszeit zu Gunsten der offenen Pankreatoduodenektomie und einen geringeren Blutverlust bei der laparoskopischen Operationstechnik. Sämtliche anderen primären und sekundären Outcome-Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich bei insgesamt niedrigem bis moderatem Evidenzlevel. Anhand dieser Ergebnisse ergibt sich zurzeit für die laparoskopische Pankreatoduodenektomie gegenüber der offenen Operationstechnik kein Vorteil. Bei der Bewertung der perioperativen Ergebnisqualität muss die Lernkurve in der jeweiligen Medizintechnik sowie die zunehmende Implementierung der robotischen Chirurgie berücksichtigt werden [\[427\]](#), [\[428\]](#), [\[429\]](#), [\[430\]](#).

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse (12 Studien; insgesamt 2186 Patienten, davon 705 mit minimal-invasiver und 1481 mit offener Pankreatoduodenektomie) zur minimal-invasiven (Roboter-assistierten oder laparoskopischen) Pankreatoduodenektomie im Vergleich zur offenen Operationsmethode ergab ebenso keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmorbidität. Lediglich ein geringerer Blutverlust, weniger Magenentleerungsstörungen, sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer nach minimal-invasiver Pankreatoduodenektomie wurden berichtet [\[431\]](#).

Zum onkologischen Outcome nach minimal invasiver Pankreatoduodenektomie bei Pankreaskopfkarzinom existieren nur retrospektive Studien. Eine monozentrische Analyse untersuchte neben perioperativer Ergebnisqualität pathologische und onkologische Outcomeparameter bei insgesamt 1623 minimal-invasiv operierten Pankreatoduodenektomien (1458 laparoskopisch, 165 Roboter-assistierte Operationen). Es konnte gezeigt werden, dass Roboter-assistierte Eingriffe eher an high-volume Zentren und universitären Einrichtungen durchgeführt wurden. In Hinblick auf die untersuchten Zielparameter ergaben sich keine Unterschiede zwischen dem laparoskopischen und Roboter-assistierten Vorgehen. Einzig die

Konversionsrate war in der Roboter-assistierte Gruppe niedriger (17,0 % vs. 27,6 %, $p=0,003$). Die Ergebnisse in Hinblick auf den Resektionsstatus (R0/R1), Anzahl der untersuchten Lymphknoten, Krankenhausverweildauer, 90-Tagesmortalität, und medianes Gesamtüberleben (laparoskopisch 20,7 Monate vs. roboter-assistiert 22,7 Monate; log-rank $p=0,445$) haben keinen statistisch signifikanten Unterschied gezeigt [432].

Im Rahmen einer retrospektiven non-inferiority propensity scored-matched-Analyse wurde der Einfluss der Operationsmethode auf den R-Status nach Pankreaskopfresektionen untersucht. Es wurden 20 Roboter-assistierte mit 24 offenen Pankreatoduodenektomien verglichen. In der robotisch operierten Gruppe zeigte sich eine R1-Rate von 55,0 % gegenüber 41,7 % in der Gruppe der offenen Operationen ($p=0,38$). Es wurde darüber hinaus kein Unterschied in den sekundären Endpunkten (Anzahl untersuchter Lymphknoten, Bluttransfusionen, Durchführung adjuvanter Chemotherapie, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben) gefunden [411].

Man kann anhand der oben aufgeführten Datenlage daher zusammenfassen, dass zum jetzigen Zeitpunkt die laparoskopische/robotische Pankreatoduodenektomie nur im Rahmen von klinischen Studien oder umfassender Qualitätssicherung (z. B. Zertifizierung der Fachgesellschaften) an ausgewiesenen Zentren durchgeführt werden sollte. Das Thema der laparoskopischen/robotischen Pankreatoduodenektomie wird im Rahmen der Living Guideline exokrines Pankreaskarzinom unter Einbezug der dann vorliegenden Datenlage erneut aufgenommen und entsprechende Empfehlungen werden ausgegeben.

6.10 Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats

6.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund des Wachstumsmusters duktaler Adenokarzinome des Pankreas mit starker Fibrose und sog. desmoplastischer Stromareaktion und der Anatomie des Operationssitus kann die histopathologische Aufarbeitung der zirkumferentiellen Resektionsränder erschwert sein. Folgende Resektionsränder sind besonders aufzuarbeiten (siehe auch untenstehendes Schema in [Abbildung 4](#)):

- 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.

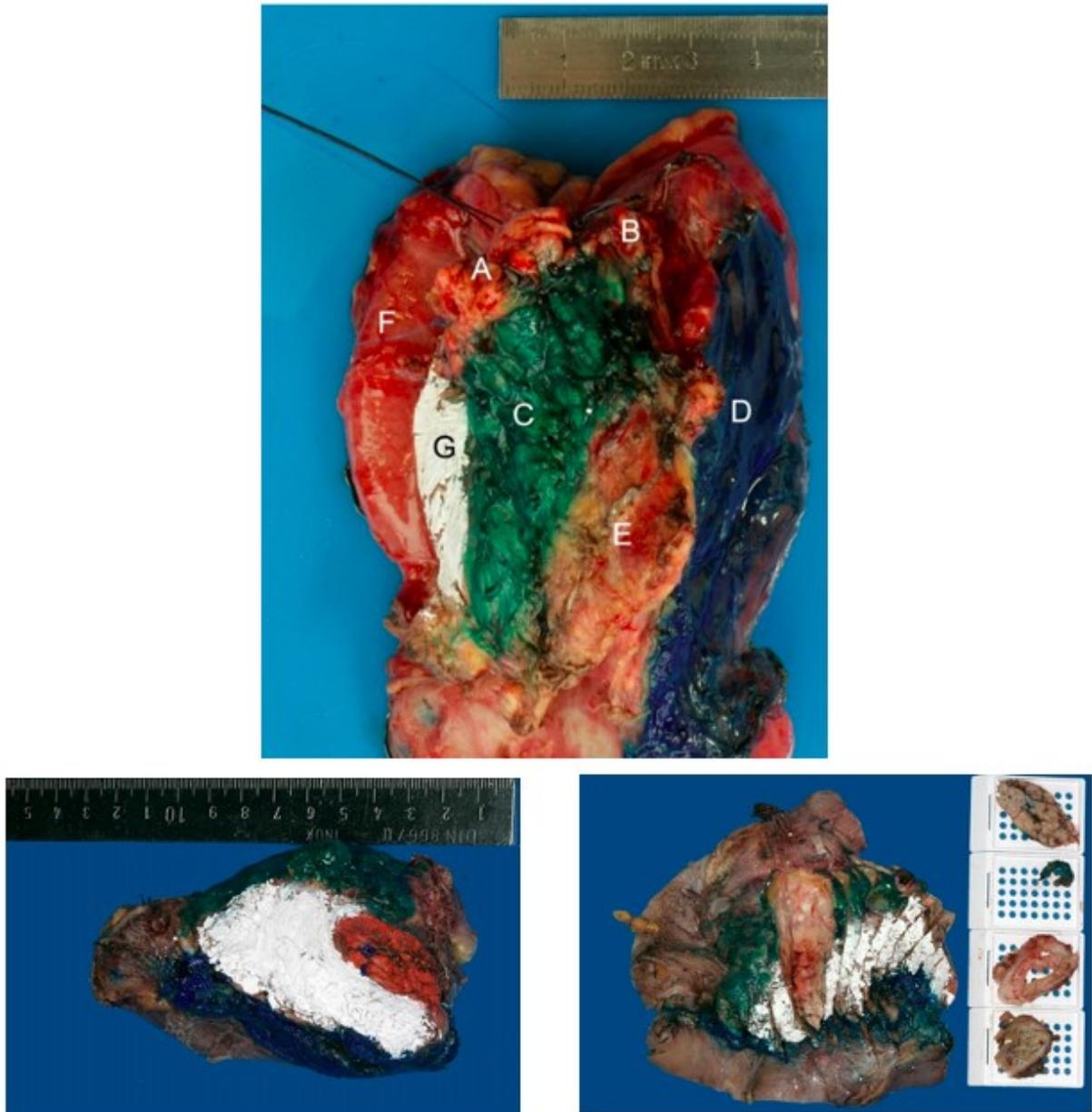


Abbildung 4: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat

Legende: A: Pankreasschnitttrand; B: D. Choledochus; C: (grüne Farbmarkierung) Resektionsrand zu den Mesenterialgefäßen; D: (blaue Farbmarkierung) retropan-kreatischer Resektionsrand; E: Proc. Uncinatus;

F: Duodenum; G: (weiße Farbmarkierung) ventrale Fläche

Standardisierte Farbmarkierung: Rot: Pankreasschnitttrand; Blau: retropankreatische Resektionsfläche; Grün: ventrale Fläche; Weiß: Resektionsrand zu den Mesenterialgefäßen

6.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Zur Beurteilung der Tumorfreiheit kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um durch Nachresektion die Rate kurativ resezierter Pankreaskarzinome zu erhöhen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den zu dieser Frage publizierten Studien führte die intraoperative Schnellschnittuntersuchung zu einer Erhöhung der Rate R0-resezierter Pankreaskarzinome [433], [434]. Eine Nachresektion bietet sich v.a. an, wenn Tumorzellen im Schnellschnitt am Parenchymresektionsrand gefunden werden. Allerdings konnten keine Studien identifiziert werden, deren Ergebnisse eine Verlängerung des Überlebens auf Grund der Durchführung eines Schnellschnitts und ggf. darauffolgender Nachresektion zeigen [434].

6.11 Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

6.34	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2023
EK	Die Kriterien einer R0-Resektion sind für alle Organtumore international einheitlich festgelegt. Die R-Klassifikation berücksichtigt die gesamte Situation eines Patienten. Daher ist für die Beurteilung einer R2-Situation die Information von u.U. in-situ belassenen Metastasen (z. B. Peritoneum) notwendig. Eine R1-Situation bedeutet, dass histologisch Tumorzellen am definitiven Resektionsrand nachgewiesen wurden.	
	Starker Konsens	

6.35	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden (diskontinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion), sollte das sogenannte „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (CRM-Konzept) in Analogie zum Rektumkarzinom angewandt werden, inklusive der Angabe des Abstands des Tumors zum Resektionsrand in mm.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Neben der korrekten Anwendung der international gültigen R-Klassifikation müssen einheitliche Standards bei der histopathologischen Aufarbeitung von Whipple'schen

Resektaten mit Pankreaskarzinom gelten. Der sogenannte zirkumferentielle Resektionsrand muss besonders beachtet werden, da hier besonders häufig eine R1-Situation vorliegt. Es bietet sich im Rahmen einer standardisierten histopathologischen Aufarbeitung an, im sogenannten makroskopischen Zuschnitt diese Resektionsgrenzen zu markieren, eventuell in Kooperation mit dem operierenden Chirurgen. Der zirkumferentielle Resektionsrand setzt sich aus einem vorderen, medialen und posterioren Resektionsrand bzw. der entsprechenden Resektionsfläche zusammen. Darüber hinaus muss die hintere Fläche des Processus uncinatus besonders aufgearbeitet werden. Die Gefäßachse ist insbesondere wichtig, ferner müssen tumorinfiltrierte Lymphknoten in der Arteria mesenterica superior-Ebene mit in die Aufarbeitung einbezogen werden. Es hat sich in der täglichen Praxis bewährt, diese verschiedenen Resektionsränder farblich zu markieren, aufzuarbeiten und die Farbmarkierungen im histologischen Schnitt zu identifizieren. Im Mikroskop kann so genau ausgemessen werden, wie weit die Tumorzellen von welchem Resektionsrand entfernt sind. Diese Maßzahl wird dem Befund beigelegt und dadurch dem Operateur mitgeteilt. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Karzinomzellen relativ häufig an diesen zirkumferentiellen Resektionsrand heranreichen, wird in Analogie zur Klassifikation des Rektumkarzinoms ein neues Konzept empfohlen, das „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (Circumferential Resection Margin, CRM). R0-resezierte Pankreaskarzinome werden in Analogie zum CRM-Konzept des Rektums dann als CRM-positiv klassifiziert, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand weniger als 1 mm beträgt, diesen jedoch nicht erreicht (die korrekte Befundung lautet dann: R0, CRM-positiv = R0 narrow). Sind die Karzinomzellen mehr als 1 mm vom definitiven Absetzungsrand entfernt, wird eine „CRM-negative“ R0-Situation klassifiziert (R0 wide, siehe [Abbildung 5](#)). Die Frage, welcher Abstand zum Resektionsrand tatsächlich von prognostischer Bedeutung ist, kann aktuell noch nicht abschließend beantwortet werden. In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die R0 reseziert wurden und deren Tumorzellen mehr als 1,5 mm vom Resektionsrand entfernt gewesen sind, eine bessere Prognose besitzen [\[252\]](#).

Durch Anwendung des CRM-Konzepts mit Angabe des minimalen Abstandes der Karzinomzellen zum zirkumferentiellen Resektionsrand können erstmalig Daten geschaffen werden, die eine abschließende Bewertung operativer Behandlungsverfahren von Pankreaskarzinomen erlauben mit dem Ziel, das Rezidivrisiko und die Prognose besser abzuschätzen zu können [\[257\]](#), [\[258\]](#), [\[435\]](#), [\[436\]](#).

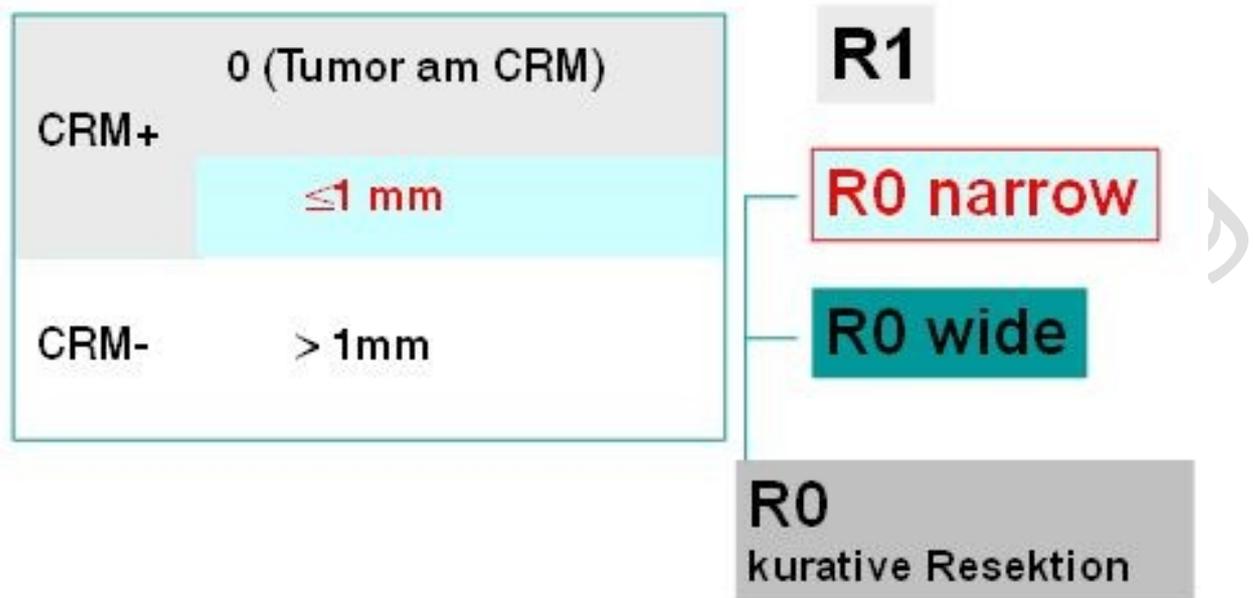


Abbildung 5: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom

6.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	
Level of Evidence 2b	[313] , [315] , [437] , [438] , [439] , [393] , [440] , [394] , [395] , [396] , [397] , [398] , [402] , [404] , [405] , [407]	
	Konsens	

Hintergrund

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

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist ein entscheidender Prognoseparameter [\[315\]](#), [\[313\]](#), [\[394\]](#), [\[405\]](#), [\[393\]](#), [\[395\]](#), [\[396\]](#), [\[397\]](#), [\[402\]](#), [\[404\]](#), [\[407\]](#), [\[440\]](#), [\[437\]](#), [\[438\]](#). Es sollten mindestens zwölf Lymphknoten entfernt werden, um eine korrekte pN0-Kategorisierung vorzunehmen (siehe Empfehlung 6.29.) [\[395\]](#).

Die Angabe der Lymphknotenratio (Anzahl der befallenen Lymphknoten zur Anzahl der untersuchten Lymphknoten) sollte erfolgen, da dieses Verhältnis prognostische Bedeutung hat (siehe Empfehlung 6.30.) [\[313\]](#), [\[404\]](#), [\[394\]](#), [\[405\]](#), [\[393\]](#), [\[396\]](#), [\[397\]](#), [\[398\]](#), [\[402\]](#), [\[407\]](#).

Das Grading (Tumordifferenzierungsgrad) des duktales Adenokarzinoms des Pankreas ist in der WHO-Klassifikation 2019 festgelegt [441], und beruht auf histologischen und zytologischen Kriterien. Neben der Drüsendifferenzierung gehen Muzinproduktion, Mitosenanzahl und Kernatypien in das dreistufige Grading ein. Wird es konsequent angewandt, korreliert der histologische Differenzierungsgrad mit der Prognose [398], [404], [440], [439].

Ein Regressionsgrading ist derzeit noch nicht etabliert.

6.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion sollten Bestandteil der Pathologiebefundung sein.	
Level of Evidence 2b	[254], [257], [313], [315], [437], [438], [439], [442], [443], [393], [444], [445], [440], [394], [395], [396], [397], [446], [398], [447], [448], [399], [400], [401], [402], [404], [405], [407]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion wird in einzelnen Studien eine prognostische Bedeutung dokumentiert. Allerdings sind die Angaben zur Häufigkeit dieser Parameter sehr unterschiedlich und bedürfen weiterer Validierung [254], [257], [444], [315], [313], [399], [394], [401], [405], [393], [395], [396], [397], [398], [400], [402], [404], [407], [440], [437], [438], [439], [446], [447], [445], [442], [448], [443].

7 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

7.1 Adjuvante Therapien

Die chirurgische Therapie ist die einzig potenziell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom (siehe [Kapitel 5](#)).

Allerdings liegt das Langzeitüberleben nach alleiniger Resektion immer noch unter 20 % [\[246\]](#). Langzeitrezidive und Fernmetastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle [\[449\]](#). 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 5](#) beschriebenen Kriterien. Mit der Verfügbarkeit effektiverer Chemotherapieprotokolle sollten perioperative Konzepte bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen individuell evaluiert werden.

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[450] , [451] , [452] , [453] , [454] , [455] , [456] , [457] , [458]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach R0-Resektion ohne Vorliegen von Fernmetasen konnte in fünf randomisierten Phase-III-Studien und in einer Metaanalyse ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben durch eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger Tumorresektion gezeigt werden [\[450\]](#), [\[451\]](#), [\[452\]](#), [\[453\]](#). Das mediane Überleben liegt mit einer Monotherapie mit Gemcitabin (CONKO-001, ESPAC-3) oder 5-FU (ESPAC-3) bei bis zu 24 Monaten. Das 5-Jahresüberleben lag in drei randomisierten Studien (CONKO-001, ESPAC-3, JASPAC-01) nach adjuvanter Chemotherapie mit Gemcitabin, 5-FU oder S1 bei ca. 20-45 % (JASPAC, nur asiatische Patienten), während es im Arm mit alleiniger Chirurgie bei ca. 10 % lag (CONKO-001). Die Nebenwirkungen sind bei einer Monotherapie relativ gering, unter Bolus-5-FU trat aber mehr Mukositis auf als unter der Gemcitabintherapie [\[450\]](#), [\[451\]](#), [\[452\]](#). In zwei Studien (PRODIGE 24/ACCORD 24, ESPAC-4) wurde eine Kombinationschemotherapie eingesetzt [\[456\]](#). Die Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin erzielte in der ESPAC-4 Studie eine Verbesserung des medianen Überlebens von 25,5 Monaten auf 28 Monate bei einem im Vergleich zur Gemcitabin- Monotherapie unveränderten rezidivfreien Überleben. In der

PRODIGE24/ACCORD 24 Studie wurde bei Patienten mit einem ECOG 0-1 und einem Alter unter 80 Jahren durch eine Kombinations-Chemotherapie mit Oxaliplatin, Irinotecan und 5-FU/Folinsäure (modifiziertes FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX) eine Verbesserung des medianen Überlebens von 35,5 Monaten unter Gemcitabin mono auf 54 Monate und eine Verbesserung der Tumor-spezifischen Überlebensrate nach 3 Jahren von 51,2 % mit Gemcitabin auf 66,2 % mit mFOLFIRINOX gezeigt [\[457\]](#).

Wenn möglich, sollten Patienten dazu angehalten werden, an klinischen Therapiestudien teilzunehmen, um die Prognose weiter zu verbessern und die optimale Dauer und Art der adjuvanten Therapie zu ermitteln bzw. zu optimieren. Der Verlauf von Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden, ist im Rahmen der Tumordokumentation/Qualitätssicherung hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, der Überlebensrate und in Bezug auf Nebenwirkungen zu dokumentieren [\[450\]](#), [\[451\]](#), [\[454\]](#), [\[455\]](#).

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms gibt es keine generelle Altersbeschränkung.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aus der verfügbaren Literatur zur adjuvanten Therapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms ergeben sich keine Hinweise darauf, dass Patienten in höherem Lebensalter, z. B. jenseits des 70. Lebensjahres, von einer adjuvanten Chemotherapie weniger profitieren als jüngere Patienten. In den durchgeführten Studien lag der Altersrange zwischen 34 und 82 Jahren [\[450\]](#), 20 und 79 Jahren [\[455\]](#), bzw. 30-81 Jahren [\[457\]](#).

Allerdings galt für eine adjuvante Therapie mit mFOLFIRINOX im Rahmen der PRODIGE 24/ACCORD 24 eine Altersbeschränkung auf unter 80 Jahre. Für Patienten über 80 Jahren liegen zu einer adjuvanten Therapie mit mFOLFIRINOX keine Daten vor.

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Eine adjuvante Chemotherapie sollte bei einem ECOG-Performance Status von 0 bis 2 durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In die publizierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie wurden Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0-2 bzw. einem Karnofsky-Index von 50-100 % bzw. einer Lebenserwartung von über 3 Monaten eingeschlossen [\[450\]](#), [\[451\]](#), [\[452\]](#), [\[454\]](#), [\[455\]](#). Obwohl Daten zeigen, dass das Überleben von Patienten mit

Pankreaskarzinom mit dem ECOG korreliert [459], gibt es keine Daten, die nahelegen, dass Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Da in die PRODIGE 24/ACCORD 24 nur Patienten mit einem ECOG 0-1 eingeschlossen werden durften, liegen für Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 keine Daten zu mFOLFIRINOX vor [457].

Bei Patienten mit einem ECOG Performance Status von >2 sollte die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auch unter Berücksichtigung der Lebenserwartung individuell gestellt werden [450], [451], [452], [454], [455].

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Beim R1-resezierten Pankreaskarzinom sollte eine additive Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b	[450]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der CONKO-001 Studie wurden R1-resezierte Patienten analog zu den R0-resezierten Patienten 6 Monate lang mit Gemcitabin behandelt und erzielten dadurch in einer Subgruppenanalyse eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens [450]. Belastbare Evidenz für eine längere Therapiedauer liegt aktuell nicht vor, eine längere additive Therapiedauer könnte tumorbiologisch - aufgrund der residuellen Tumorzellen - jedoch sinnvoll sein. Hierzu sind weitere randomisierte Studien notwendig.

Auch in der PRODIGE 24/ACCORD 24 Studie hatten die 211 R1-resezierten Patienten einen signifikanten Nutzen durch die sechsmonatige Therapie mit FOLFIRINOX: HR 0,52; 95 % CI 0,37-0,72 [457].

Die Daten der ESPAC-3 [452], wurden aufgrund der Anwendung der R-Klassifikation des Royal College of Pathologists und nicht der UICC (R1 definiert als Tumorzellen < 1 mm vom definitiven Resektionsrand entfernt) nicht berücksichtigt. Dies gilt aus gleichem Grund auch für die Daten der ESPAC-4 Studie, in der sich der Nutzen einer adjuvanten Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin auf die R0-resezierten Patienten beschränkte [456].

In der CONKO-006 Studie, einer randomisierten Phase 2 Studie, wurden ausschließlich Patienten nach R1-Resektion eines Pankreaskarzinoms eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine additive Chemotherapie mit Gemcitabin für 12 Zyklen. Die ergänzende Gabe des Multikinase-Inhibitors Sorafenib erzielte keine Verbesserung des rezidivfreien- oder des Gesamtüberlebens. In einer Landmark-Analyse der Patienten mit einem Gesamtüberleben von mindestens 12 Monaten (n=76) zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für diejenigen, die 7-12 Zyklen der additiven Therapie erhalten konnten im Vergleich zu denjenigen, die maximal 6

Zyklen erhielten [\[460\]](#), mit 29,1 Monaten vs. 18,0 Monaten (HR 0,55; 95 % CI 0,32-0,96) [\[461\]](#).

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Bei einem ECOG 0-1 soll eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erfolgen.	
Level of Evidence 2	[457]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Kombinationschemotherapie mit mFOLFIRINOX führt zu einer signifikanten und klinisch hoch relevanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie der 3-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie. Diese ist damit Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) unter 80 Jahren. Zu berücksichtigen ist eine im Vergleich zur Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms reduzierte Dosierung von Komponenten des FOLFIRINOX Protokolls als sogenanntes modifiziertes (m)FOLFIRINOX mit Irinotecan 150 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Folsäure 500 mg/m² und 5-FU 2400 mg/m²/46h. Allerdings steht aufgrund der vorhandenen Evidenz, aber auch aufgrund klinischer Erfahrung diese Therapie nur für Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0-1 zur Verfügung. Um allen Patienten den Zusatznutzen dieser hochwirksamen Therapie zu ermöglichen, kann bei einem durch die Operation/Operationsfolgen bedingten ECOG > 1 eine Rekonvaleszenz von bis zu 12 Wochen nach Operation abgewartet werden. Die o. g. Effekte wurden mit einer Dosisintensität von ca. 50 % mFOLFIRINOX erzielt, so dass entsprechende erforderliche Dosisreduktionen möglich und sinnvoll sind [\[457\]](#).

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Bei einem ECOG > 1-2 sollten die folgenden Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) Gemcitabin + Capecitabin	
Level of Evidence 2	[450] , [451] , [452] , [454]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin ist aufgrund der Daten der CONKO-001 Studie weiterhin Standard für diejenigen Patienten, bei denen eine intensive Kombinationschemotherapie, aufgrund eines ECOG >1 (d. h. Patient kann z. B. leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen wie z. B. Büroarbeit nicht mehr verrichten) oder aufgrund von Komorbiditäten nicht durchführbar ist [458]. Dies wird auch in der aktuellen NICE-Leitlinie so empfohlen [115]. Eine adjuvante/additive Chemotherapie mit Gemcitabin über 6 Zyklen führte gegenüber einer alleinigen Nachbeobachtung neben einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens von 6,7 Monaten auf 13,4 Monate zu einer Verbesserung des 5-Jahresüberlebens von 10,4 % auf 20,7 % bzw. des 10-Jahres-Überlebens von 7,7 auf 12,2 Monate bei einer medianen Nachbeobachtung von 136 Monaten. Die nachfolgende ESPAC 3 Studie hat in einem Phase-III-Design 5-FU und Gemcitabin als adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas verglichen [454]. Dabei zeigte sich, dass Gemcitabin und 5-FU, appliziert nach dem Mayo Clinic Bolus-Protokoll, gleichwertige Wirksamkeit haben. Beide Substanzen verbessern signifikant das Gesamtüberleben der Patienten und erhöhen gleichermaßen den Anteil der Patienten signifikant, die 5 Jahre nach Resektion des Pankreaskarzinoms noch am Leben sind. Allerdings war die Toxizität von Gemcitabin im Vergleich zum 5-FU-Bolus-Protokoll nach dem Mayo-Regime geringer: Unter 5-FU traten signifikant häufiger Grad III/IV mukosale Toxizitäten auf: Stomatitis (10 % vs. 0 %) und Diarrhoe (13 % vs. 2 %). Gemcitabin induzierte häufiger eine Grad III/IV Thrombopenie (1,5 % vs. 0 %) [450], [451], [452], [454]. Aufgrund der besseren Verträglichkeit und unkomplizierten Applikation ist bei Indikation zur Monotherapie eine Therapie mit Gemcitabin zu favorisieren und Standard in Deutschland. Die Anwendung von 5-FU als intravenöse Bolusgabe gilt mittlerweile nicht mehr als therapeutischer Standard für den Einsatz von 5-FU.

Die ESPAC 4 Studie untersuchte die Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin und Capecitabin im Vergleich zu einer Gemcitabin Monotherapie bei Patienten mit einem ECOG von 0-2 [456]. Die Kombination führte zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (25,5 vs. 28 Monate), ohne eine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens zu erzielen. Formal handelt es sich hiermit um eine positive Studie, da der primäre Studienendpunkt „Verbesserung des Gesamtüberlebens“ erreicht wurde. Allerdings ist die fehlende Verbesserung des rezidivfreien Überlebens kritisch zu bewerten, insbesondere da in der Subgruppenanalyse in erster Linie Patienten nach R0 Resektion profitierten.

Daten für die Kombination nab-Paclitaxel und Gemcitabin wurden in der AFACT Studie erhoben. Hier ergab sich nach den bisherigen Ergebnissen kein Unterschied im primären Studienendpunkt [462], dem unabhängig (d.h. nicht von einem Studienzentrum/Investigator) erhobenen krankheitsfreien Überleben (DFS) in der intention to treat (ITT)- Population mit 18,8 (Gem), gegenüber 19,4 Monaten (Gem plus nab-Pac); HR 0,88; 95 % CI 0,729-1,063, wobei dieser Studienendpunkt die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert. Zur Einschätzung des DFS wurde bisher in allen Studien ein Investigator assessed-DFS gewählt. Eine Beurteilung des DFS auf der Grundlage einer alleinigen externen Bildgebungsanalyse ist schwierig, da klinische Aspekte eines Rezidivs unberücksichtigt bleiben, oder durch Bildgebung schwierig zu beurteilen sind, wie z. B. im Fall einer Peritonealkarzinose. Für das üblicherweise verwendete Investigator assessed DFS ergab sich eine Verbesserung durch die Kombination von 13,7 auf 16,6 Monate sowie im OS von 36,2 auf 40,5 Monate. Diese Daten liegen bisher nur als Kongressabstract vor [463].

Tumorabhängige Risikofaktoren wie Grading oder N-Kategorie spielen für die Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie keine Rolle. Die aktuelle Datenlage erlaubt keine weitere Differenzierung der adjuvanten Therapie.

7.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Bei einer Gemcitabin-Unverträglichkeit sollte alternativ eine adjuvante Therapie mit 5-FU erfolgen.	
Level of Evidence 2	[454]	
	Starker Konsens	

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	
Level of Evidence 2 4	[464], [465], [466]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum Teil verzögert sich der Beginn einer adjuvanten Therapie durch perioperative Komplikationen oder verzögerte postoperative Rekonvaleszenz. Eine sekundäre Auswertung der ESPAC-3 Studie konnte zeigen, dass Patienten mit einem Therapiebeginn innerhalb von bis zu 12 Wochen postoperativ einen vergleichbaren Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie hatten wie Patienten mit einem früheren Therapiebeginn. Als relevanter Faktor für die Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich in dieser Auswertung die Vollständigkeit der adjuvanten Therapie mit 6 Zyklen.

In der PRODIGE 24/ACCORD 24 war eine Randomisierung und damit ein Therapiebeginn zwischen 3 und 12 Wochen postoperativ erlaubt. Angaben zum tatsächlichen Therapiebeginn innerhalb der Studie liegen nicht vor [457].

Auch in der adjuvanten CONKO-005 Studie, in der prinzipiell ein Beginn der adjuvanten Therapie bis 8 Wochen postoperativ möglich war, zeigte sich kein Vorteil für einen früheren Therapiebeginn (< 6 Wochen vs. ≥ 6 Wochen) [464].

In einer retrospektiven Auswertung an 420 Patienten im Stadium I-III, die zwischen 2004 und 2013 eine adjuvante Therapie erhielten, zeigte sich kein Einfluss für den Zeitpunkt des Therapiebeginns. Hierbei wurden ein Beginn der adjuvanten Chemotherapie innerhalb von weniger als 8 Wochen mit einem Therapiebeginn zwischen 8 bis 16 Wochen verglichen (medianes OS 20,2 vs. 19,0 Monate, $p=0,97$) [466].

Aus den bisherigen Daten ist deshalb ein Therapiebeginn innerhalb von 12 Wochen gerechtfertigt, sofern für den jeweiligen Patienten eine komplette 6-monatige Therapie tolerabel erscheint. Die NICE Leitlinie 2018 [115], legt sich aufgrund fehlender direkt vergleichender randomisierter Daten nicht auf einen bestimmten Zeitpunkt fest und empfiehlt lediglich einen Therapiebeginn, sobald alle 6 Zyklen durchgeführt werden können.

7.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sollte 6 Monate betragen.	
	Konsens	

Hintergrund

Alle publizierten randomisierten Phase III Studien sahen eine adjuvante Therapie der Patienten über 6 Monate vor [450], [451], [452], [454]. Die Empfehlung zur Dauer der adjuvanten Chemotherapie für 6 Monate findet sich auch in den aktuellen Versionen der NICE-Leitlinie von 2018 [115], und der ASCO-Leitlinie von 2017 [467].

Zur optimalen Dauer der adjuvanten Chemotherapie im Sinne einer Verkürzung oder Verlängerung liegen keine zusätzlichen Daten aus kontrollierten Studien vor.

In der PRODIGE24/ACCORD24 Studie wurde für mFOLFIRINOX nur eine Dosisdichte von ca. 50 % erzielt gegenüber einer Dosisdichte für Gemcitabin von über 90 % [457]. Individuelle Dosismodifikationen und ggf. auch eine Anpassung der Therapiedauer müssen in Abhängigkeit vom jeweiligen Allgemeinzustand des Patienten sowie von auftretenden Nebenwirkungen erfolgen.

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Nach einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1 4	[453], [452], [468], [469], [470], [471], [472], [473], [474], [475], [476], [477], [478], [479] 1: -	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keinen sicheren Beleg für einen Nutzen der adjuvanten Radiochemotherapie. Von den randomisierten kontrollierten Studien, die zu dieser Fragestellung bisher durchgeführt wurden, zeigte die erste [469], einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (medianes Gesamtüberleben 20 vs. 11 Monate, $p < 0,03$). Hauptkritikpunkt an dieser Studie ist die geringe Zahl der Teilnehmer ($n=43$), die sehr weite Konfidenzintervalle zur Folge hat. Zudem erhielten die Patienten der Behandlungsgruppe eine Langzeitchemotherapie über 2 Jahre, so dass der Effekt der Radiotherapie allein nicht sicher bestimmt werden kann.

In den nachfolgend durchgeführten RCTs wurde dieses positive Ergebnis nicht bestätigt [470], [471], [472], [473]: Die EORTC-Studie [474], schloss 218 Patienten aus 29 Zentren ein. Problematisch bei dieser Studie ist, dass nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten Pankreaskarzinome aufwiesen, während die übrigen Patienten periampulläre Karzinome hatten, deren Prognose sich von der der Pankreaskarzinome unterscheidet. Die Studie ist deshalb für den Nachweis eines Unterschieds im Überleben für Pankreaskarzinompatienten unterpowert. Es wurde keine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens durch die Radiotherapie erreicht.

Die ESPAC1-Studie von Neoptolemos et al. [452], (multizentrisch, $n=289$) zeigte ebenfalls keine Verbesserung des Überlebens durch die Radiotherapie, sondern im Gegenteil eine Verschlechterung. Das Design (2x2 faktoriell), die Randomisierungsbedingungen und die technische Durchführung der Strahlentherapie sind die Hauptkritikpunkte an dieser Studie. Die Durchführung der Strahlentherapie wurde nicht qualitativ überwacht. Es wurde eine aus heutiger Sicht veraltete Split-Course Technik für die Strahlentherapie gewählt, bei der die niedrige Gesamtdosis von 40 Gy bei 2 Gy pro Fraktion mit einer Pause von 2 Wochen nach 20 Gy appliziert wurde. Derartige Schemata werden generell nicht mehr in der Radioonkologie eingesetzt, wenn das Behandlungsziel die dauerhafte lokale Tumorkontrolle ist. Es ist bekannt, dass in derartigen Therapiepausen eine ausgeprägte Tumorzellrepopulierung stattfindet, die den Strahlentherapieeffekt mindert. Zudem fanden im Radiochemotherapiearm Verzögerungen statt. Die mediane Zeit von der Operation bis zum Beginn der adjuvanten Therapie betrug im Chemotherapiearm 46 Tage und im Radiochemotherapiearm 61 Tage. 30 % der Patienten hatten eine Protokollabweichung hinsichtlich der applizierten Gesamtstrahlendosis oder erhielten keine Strahlentherapie.

Ein weiterer RCT von van Laethem et al. [475], zeigt als Phase II-Studie keine Unterschiede in Toxizität und Überleben bei Anwenden einer kombinierten Radiochemotherapie versus alleinige Chemotherapie. Die Studie ist nicht auf den Nachweis eines Überlebensunterschieds ausgelegt. Die verfügbaren Kohortenstudien (u.a. Yeo et al. [480]) sind aufgrund des Studiendesigns und der Studiendurchführung nicht geeignet, sichere Ergebnisse zu zeigen. Eine Metaanalyse zeigt ebenfalls keinen Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom [453]. Zur Klärung dieser Frage sind weitere Studien, die die heutigen methodischen Anforderungen erfüllen, notwendig. Eine derartige Studie für Patienten mit reseziertem Karzinom des Pankreaskopfes hat mit der Rekrutierung begonnen (RTOG 0848/EORTC Studie, Rekrutierungsziel: 950 Patienten). Lediglich die Ergebnisse der ersten Randomisierung dieser Studie zwischen Gemcitabin und Gemcitabin mit

Erlotinib sind publiziert [481]. Der zweite Teil der Randomisierung mit oder ohne Radiochemotherapie liegt noch nicht als Vollpublikation vor.

Neuere randomisierte Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms bestätigen die Sicherheit dieser Therapiemodalität bei simultaner 5-FU Chemotherapie oder bei simultaner Gemcitabingabe [475], [476]. Zur Minimierung von Nebenwirkungen sind eine präzise, risikoadaptierte Definition des Zielvolumens und eine 3D-konformale Strahlentherapietechnik notwendig. Bezüglich der Festlegung des Zielvolumens bei der adjuvanten Strahlentherapie von Pankreaskopfkarzinomen wird in erster Linie auf die Guideline des RTOG Consensus Panels [482], verwiesen und auch auf die damit übereinstimmenden Empfehlungen von Brunner et al. [479], und Sun et al. [468], für die elektive Lymphknotenstationenbestrahlung.

Zum Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie allein wurde in der systematischen Recherche lediglich eine einzige prospektive Fallserie von 1992 identifiziert [478], die 14 Patienten (3xT1b, 8xT2, 3xT3, 5xN+) einschloss. Aus diesen Daten kann keine Indikation zu einer alleinigen Radiotherapie abgeleitet werden. Eine Indikation für eine alleinige Radiotherapie ist insofern ebenfalls nicht gegeben.

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad B	Eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion beim Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b	[469], [475], [476], [480], [483], [484]	
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine Evidenz dafür, dass eine additive Radiochemotherapie einen Vorteil gegenüber einer additiven Chemotherapie hat. Eine additive Radiochemotherapie zeigt in Studien bessere Ergebnisse als keine Therapie [469], [480], [483]. Der Anteil der Strahlentherapiekomponente an diesem Ergebnis ist allerdings nicht beurteilbar, da direkte Vergleiche zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie fehlen.

Butturini et al. [484], haben nach einer systematischen Suche aus den verfügbaren RCTs eine Metaanalyse zum Einfluss von Resektionsstatus (R0 vs. R1) und adjuvanter Behandlung (Chemotherapie vs. Radiochemotherapie) durchgeführt. Dabei handelt es sich hinsichtlich der Unterscheidung R0 versus R1 um eine post hoc Subgruppenanalyse mit ca. 1/3 R1-Patienten (deshalb als LoE 2- bewertet). Lediglich für die adjuvante Chemotherapie bei R0-Patienten wurde eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos erzielt (Hazard Ratio für Tod nach 44 Monaten 0,65; 95 %KI 0,53-0,80), nicht aber für R1-operierte Patienten. Für Patienten nach R0 und R1 - Resektion gab es eine signifikante Heterogenität des Effektes einer adjuvanten Chemotherapie. Bei R1-Patienten zeigte sich für die Radiochemotherapie eine verringerte Hazard Ratio für Tod, diese war jedoch nicht statistisch signifikant, die

Auswertung war nicht adäquat gepowert (HR 0,72; 95 %KI 0,47-1,10). Die Autoren des Beitrags empfehlen deshalb in Analogie zur R0-Resektion grundsätzlich die alleinige Chemotherapie. Die Unsicherheit der Ergebnisse liegt in der nicht geplanten Subgruppenanalyse und den geringen Fallzahlen bei R1-Patienten begründet, weitere Studien sind erforderlich.

Neuere randomisierte Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms bestätigen die Sicherheit dieser Therapiemodalität sowohl bei simultaner 5-FU Chemotherapie als auch bei simultaner Gemcitabin-Gabe [475], [476]. Die Häufigkeit isolierter lokaler Erstrezidive war mit 13 % in der Studie von van Laethem nach Radiochemotherapie gering [475]. In erster Linie profitieren Patienten ohne raschen distanten Progress von einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle. Daher wird in aktuellen Studien zur adjuvanten Radiochemotherapie auch nach R1-Resektion diese kombinierte Therapiekomponente nur für nicht-progrediente Patienten nach einer Standardchemotherapie eingesetzt (RTOG 0848/EORTC Studie). Der beste Zeitpunkt für die additive Radiochemotherapie nach Resektion bei hohem angenommenem Lokalrezidivrisiko, entweder bei Abschluss der adjuvanten medikamentösen Therapie oder beim isolierten Lokalrezidiv, ist derzeit unklar.

Der individuelle Einsatz der Strahlentherapie beim einzelnen Patienten sollte bei der gegenwärtigen Evidenzlage berücksichtigen, dass bei Einsatz der Radiochemotherapie im Verlauf der Erkrankung ein zu früher Zeitpunkt das Risiko birgt, dass Fernmetastasen vor dem Lokalrezidiv klinisch führend werden und so der Patient nicht von dem lokalen Effekt der Strahlentherapiekomponente bei Radiochemotherapie profitieren kann. Auf der anderen Seite sollte die Strahlentherapie nicht zu spät bei einem isolierten oder dominant progredienten lokalen Rezidiv eingesetzt werden, da die Zielvolumina und das Risiko von Nebenwirkungen bei zunehmendem Tumolvolumen zunehmen. Die Indikation soll im Einzelfall im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert werden.

7.2 Neoadjuvante Therapien

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	
Level of Evidence 1,2, 4	[485], [486], [487], [488], [489], [490], [491], [492], [493], [494], [495], [496], [497], [498]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die wenigen aktuell verfügbaren Studien zu dieser Fragestellung zeigen in Bezug auf das Gesamtüberleben bei einem als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom keinen eindeutigen Vorteil für eine neoadjuvanten Therapie gegenüber der alleinigen Operation [485], [486], [488], [499]. Auch in der aktuellen NICE-Leitlinie von 2018

wird die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bei resektablen Pankreaskarzinomen nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen [115].

Tumorbiologisch erscheint die neoadjuvante systemische Chemotherapie auch beim resektablen Pankreaskarzinom auf Grund der sehr frühen Metastasierungskompetenz dieser Tumorentität sinnvoll [500]. Potenzielle Vorteile dieses Konzeptes sind eine frühe systemische Behandlung existierender Mikrometastasen, eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, eine Risikoreduktion für eine intraoperative Tumorzellverschleppung, eine verbesserte Gewebsoxygenierung, eine in vivo Erfolgsbeurteilung der Therapie und eine potenziell erhöhte R0-Resektionsrate. Es gibt Hinweise, dass ein pathologisch komplettes Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie signifikant mit der Prognose korreliert [493], [501], [502]. Auswertungen einer großen Metaanalyse mit 38 analysierten Studien und 3484 eingeschlossenen Patienten ergaben eine Verbesserung des Überlebens durch eine neoadjuvante Therapie bei resektablen und borderline-resektablen Pankreaskarzinomen [503], mit 18,8 vs. 14,8 Monaten und einem deutlich stärkeren Effekt für die tatsächlich resezierten Patienten mit 21,6 vs. 15,0 Monaten [504]. Diese Daten werden unterstützt durch eine propensity score matched Analyse an mehr als 8000 Patienten: Hier zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 26 vs. 21 Monaten (log rank $p < 0.01$; HR 0,72; 95 % CI 0,68-0,78) [504].

Die Daten der randomisierten Phase III Studie PREOPANC zeigten für resektable und borderline-resektable Pankreaskarzinome eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Gemcitabin (300 mg/m² wöchentlich während der Bestrahlung) im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin [490]. In dieser Studie wurde borderline-Resektabilität – abweichend zu den unter Abschnitt 6.3.1 genannten Kriterien – durch eine arterielle Ummauerung von bis zu maximal 90° definiert. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich nur für die 120 der 246 randomisierten Patienten, die tatsächlich einer Resektion zugeführt werden und die adjuvante Chemotherapie beginnen konnten mit 35,2 gegenüber 19,8 Monaten ($p = 0,029$). Die R0-Resektionsrate konnte durch die präoperative Radiochemotherapie mit 71 % (51 von 72 Patienten) gegenüber 40 % (37 von 92 Patienten) signifikant erhöht werden ($p < 0,001$) [490].

In die japanische JSAP-05 Studie wurden 364 Patienten mit einem primär resektablen Pankreaskarzinom eingeschlossen und entweder mit einer neoadjuvanten Chemotherapie aus Gemcitabin+S1 vorbehandelt oder direkt reseziert. In dieser randomisierten Phase III Studie zeigte sich eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens mit 36,6 Monaten gegenüber 26,6 Monaten (HR 0,72; $p = 0,015$) [505]. Die Ergebnisse dieser Studie liegen bisher nur als Kongressabstract vor.

Eine multizentrische Phase II-Studie randomisierte zwischen sofortiger Resektion und einer neoadjuvanten Radiochemotherapie jeweils mit adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit resektablen Pankreaskopfkarcinomen, Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben [506]. Von 254 zu rekrutierenden Patienten konnten 73 eingeschlossen werden und die Studie wurde wegen schleppender Rekrutierung abgebrochen. In der intention-to-treat-Analyse gab es keinen Überlebensunterschied. In der per-protocol-Analyse mit Resektion lag das Gesamtüberleben bei 19 vs. 25 Monaten ($p = 0,79$) im Vergleich der sofortigen Operation gegenüber der neoadjuvanten Therapie. Die postoperativen Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar [506].

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem als borderline resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1-4	[490] , [503] , [504] , [507] , [508] , [509] , [510]	
	Konsens	

Hintergrund

Daten der in Empfehlung 7.12. referenzierten Metaanalyse (38 analysierte Studien und 3484 eingeschlossene Patienten) belegen bei resektablem und borderline resektablem Pankreaskarzinom eine Verbesserung des Überlebens durch eine neoadjuvante Therapie [\[503\]](#), mit 18,8 vs. 14,8 Monaten - bei einem deutlich stärkeren Effekt für die tatsächlich resezierten Patienten mit 21,6 vs. 15,0 Monaten. In der ebenfalls bereits oben erwähnten PREOPANC-Studie wurde eine Borderline-Resektabilität definiert durch eine arterielle Gefäßummauerung bis zu 90°, was sich von den in dieser Leitlinie (aber auch international) verwendeten Kriterien unterscheidet. Daneben wurden in die PREOPANC Studie auch resektable Patienten eingeschlossen. Ergebnisse randomisierter Phase III Studien zum Wert einer neoadjuvanten Therapie beim borderline-resektablen Pankreaskarzinom stehen damit weiterhin nicht zur Verfügung.

Wie bereits beschreiben ist in der vorhandenen Literatur die Definition der Borderline-Resektabilität problematisch: Sie ist in der Literatur häufig uneinheitlich und in fast allen Studien rein anatomisch (bildmorphologische venöse / arterielle Gefäßbeteiligung) d. h. ohne Berücksichtigung tumorbiologischer und patientenspezifischer Charakteristika erfolgt. Die International Association of Pancreatology (IAP) hat 2017 eine Konsensus-Empfehlung erstellt, die neben den anatomischen bereits in [Tabelle 19](#) zusammengefassten weiteren Kriterien für eine Borderline-Resektabilität definiert: Diese umfassen einen reduzierten Allgemeinzustand mit einem ECOG ≥ 2 sowie ein erhöhtes CA19-9 (> 500 IU/ml) oder eine regionale Lymphknotenmetastasierung (histologisch oder per PET-CT bestätigt) [\[245\]](#). Bei Patienten mit einem präoperativen CA19-9 > 500 IU/ml zeigte sich eine Resektionsrate von unter 70 % sowie ein medianes Überleben von unter 20 Monaten. Bei Patienten mit einem ECOG ≥ 2 und/oder einem CA19-9 > 500 U/ml sollte präferentiell eine primäre/definitive Chemotherapie durchgeführt werden. Entsprechend kann ein Patient, der anatomisch (Kategorie A) als resektabel eingeschätzt wird, durch die beiden anderen Kategorien - biologisch (Kategorie B) und Allgemeinzustand („conditional“ Kategorie C) - als borderline resektabel eingestuft werden. Hieraus kann eine Entscheidung für einer neoadjuvanten Therapie resultieren. Da die Berücksichtigung aller drei Kategorien prognostisch relevant sein kann, sollte in zukünftigen Studien eine Festlegung der Resektabilität nicht mehr an alleinigen anatomischen Kriterien erfolgen [\[511\]](#). (siehe auch die [Tabelle 19 \[245\]](#)).

In der ASCO LL 2016 wird bei den folgenden Parametern eine präoperative Therapie empfohlen:

- V. a. extrapankreatische Manifestation,
- Allgemeinzustand, der den erforderlichen abdominal-chirurgischen Eingriff nicht erlaubt,
- mesenteriale Gefäßinfiltration sowie
- Erhöhung des CA19-9 (das auf eine Metastasierung hinweist) [277].

Beim ASCO 2020 wurden Daten aus der ESPAC-5F Studie beim borderline resektablen Pankreaskarzinom vorgestellt, die Ergebnisse liegen bisher nur als Kongress-Abstract vor. In diese 4-armige Phase-2-Studie wurden 90 Patienten eingeschlossen. Eine direkte Resektion wurde mit einer neoadjuvanten Therapie bestehend aus Gemcitabin plus Capecitabin oder FOLFIRINOX oder einer Radiochemotherapie verglichen [512]. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Resektionsraten mit 62 % bei direkter OP und 55 % bei einer neoadjuvanten Vorbehandlung ($p=0,668$) oder den R0-Resektionsraten mit 15 % vs. 23 % ($p=0,721$). 44 Patienten (79%) konnten die geplante neoadjuvante Therapie komplett abschließen. Das 1 Jahres-Überleben wurde durch eine neoadjuvante Therapie verbessert: 40 % vs. 77 % (HR 0,27; 95 % CI 0,13-0,55; $p<0,001$), allerdings handelt es sich bei der ESPAC 5F um eine reine Feasibility-Studie.

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie durchgeführt werden. Eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie sollte bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2-4	[283], [513], [514], [515], [516], [517], [518], [519]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Therapiebeginn ist beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom eine potenziell als sekundär resektable oder rein palliative Therapiesituation in der Regel nicht abschließend abschätzbar. Grundsätzlich sollte die Resektabilität des Tumors als wichtiges Behandlungsziel angestrebt werden, da resezierte Patienten - soweit aufgrund der aktuell verfügbaren Daten beurteilbar - ein längeres medianes Überleben aufweisen. Zu beachten ist neben dem - bei überwiegend retrospektiv erhobenen Daten - vorliegenden Selektionsbias, dass die Resektabilitätskriterien und die histopathologische Aufarbeitung des Resektats in den Studien nicht einheitlich sind bzw. häufig nicht erwähnt werden.

Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand sollen zunächst einer medikamentösen Tumorthherapie zugeführt werden. Die Kombinations-

Chemotherapien FOLFIRINOX [520], und Gemcitabin + nab-Paclitaxel [521], zeigten jeweils in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms ein Tumoransprechen von ca. 30 % verglichen mit max. 10 % unter einer Gemcitabin-Monotherapie und stehen damit prinzipiell als effektive Therapieoptionen für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom zur Verfügung. Für Patienten mit einem ECOG von 2, die damit primär nicht für eine Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX in Frage kommen, kann Gemcitabin + nab-Paclitaxel in einer dosisreduzierten Form verabreicht werden [522].

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad B	Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) sollte außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2b	[523], [524], [525], [526], [527], [528], [529], [530]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die gefundene Literatur zeigt widersprüchliche Ergebnisse zu den Effekten der IORT in Bezug auf eine Verbesserung des Überlebens und in Bezug auf potentielle Komplikationen für Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom [523], [524], [525], [526], [527]. Aufgrund der retrospektiven Natur der Studien können Confounder und Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden, zudem wurden die Patienten häufig über einen langen Zeitraum mit sich verändernden operativen Standards analysiert. Der Evidenzgrad dieser retrospektiven Kohortenstudien wurde jeweils formal mit 2b bewertet [523], [524], [525], [526], [527]. Aufgrund der langen Rekrutierungszeiträume, der niedrigen Fallzahlen sowie der retrospektiven Erhebungen wurde jeweils eine 2b- vergeben.

Auch für Patienten mit als nicht resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen ergibt die Literatur keinen eindeutigen Benefit im Hinblick auf den Nutzen einer IORT, da zum einen der Vergleich postoperative perkutane Strahlentherapie vs. IORT nicht vorliegt und sich zum anderen auch bei einer Therapie mit einer Chemotherapie ohne Radiotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens zeigen ließ [528], [529], [531], [530]. Die Kohortenstudien wurden ebenfalls mit 2b- bewertet. Zudem liegen sehr wenige Angaben zu Nebenwirkungen vor.

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

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

Hintergrund

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

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	In der Systemtherapie des initial als borderline resektabel oder lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom sollte eine Kombinationschemotherapie erfolgen. Folgende Chemotherapieprotokolle können eingesetzt werden: a) FOLFIRINOX b) Gemcitabin plus nab-Paclitaxel	
Level of Evidence 1-4	[517], [518], [519], [532] 1: und	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Sowohl FOLFIRINOX als auch Gemcitabin + nab-Paclitaxel erzielen in der Therapie des metastasierten PDAC gute Ergebnisse in Bezug auf ein Tumoransprechen im Sinne einer v. a. partiellen Remission. Verschiedene retrospektive Auswertungen belegen die Durchführbarkeit und berichten übereinstimmend von einem Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie [517], [518]. Es kann keines der beiden Regime klar favorisiert werden, da keine voll publizierten Daten aus randomisierten Studien zum direkten Vergleich vorliegen. In Zusammenschau aller vorliegenden Daten aus ausschließlich retrospektiven Auswertungen scheint eine bessere Wirksamkeit für eine neoadjuvante Chemotherapie mit FOLFIRINOX vorzuliegen. Eine ergänzende Bestrahlung führt zu keiner Verbesserung der sekundären Resektabilität und/oder des Überlebens [532].

Eine Metaanalyse aus 13 Studien mit 689 Patienten - davon 355 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom - ergab eine sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit für eine Therapie mit FOLFIRINOX [532]. Hierbei zeigte sich für die Kombinationstherapie ein medianes Gesamtüberleben von 24,2 Monaten sowie ein

medianes progressionsfreies Überleben von 15,0 Monaten. Die Rate an sekundären Pankreasresektionen lag bei 28 % [532].

Die NEOLAP Studie [533], unterstützt die Daten zur Wirksamkeit einer Induktionschemotherapie mit Gemcitabin + nab-Paclitaxel (allein für 4 Zyklen oder in Kombination für 2 Zyklen plus 4x FOLFIRINOX) bei diesen Patienten. Von 168 eingeschlossenen Patienten konnten ca. 1/3 sekundär reseziert werden. Bei den resezierten Patienten zeigte sich ein medianes Überleben von 27,4 Monaten gegenüber dem der nicht Resezierten mit 14,2 Monaten ($p=0,0035$).

Eine lokoregionäre Intensivierung der Behandlung durch eine Radiochemotherapie wurde bisher randomisiert nur in der Phase-III-Studie LAP-07 untersucht. Hierbei zeigte sich bei 442 randomisierten Patienten nach einer 4-monatigen Chemotherapie mit Gemcitabin (+/-Erlotinib) kein Unterschied im medianen Gesamtüberleben mit 16,5 Monaten nach alleiniger Chemotherapie gegenüber 15,2 Monaten nach einer ergänzenden Radiochemotherapie. (HR 1,03; $p=0,83$). Eine Re-Induktion der Chemotherapie wurde nach Radiochemotherapie auf 6,1 Monate gegenüber 3,7 Monate signifikant verzögert ($p=0,02$) [513]. Die Durchführung einer Radiochemotherapie kann damit bei Patienten erwogen werden, für die eine (Chemo-)Therapiepause wichtig und sinnvoll ist. Wichtig ist, dass in der LAP-Studie keine Exploration zur sekundären Resektion vorgesehen war. Eine Studie, die das getan hat (CONKO-007), ist abgeschlossen, die Ergebnisse liegen aber noch nicht vor. Zu berücksichtigen ist, dass die verwendete Induktions-Chemotherapie mit Gemcitabin (+/- Erlotinib) mittlerweile nicht mehr als Standard-Chemotherapie angesehen werden kann. FOLFIRINOX, Gemcitabin + nab-Paclitaxel oder eine Gemcitabin-Monotherapie sind hier - abhängig vom ECOC-Status - empfehlenswerte Behandlungsmöglichkeiten.

Die Dauer einer intensiven systemischen (Induktions-)Therapie bei einem initial als borderline-resektabel oder lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom ist nicht eindeutig festgelegt. In einer retrospektiven Auswertung von 123 Patienten mit einem als borderline-resektabel eingeschätztem und 71 Patienten mit einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem PDAC zeigten sich die folgenden Faktoren als prognostisch relevant: Eine Dauer der Chemotherapie mit mindestens 6 Zyklen, der Abfall des CA19-9 unter Chemotherapie und sowie das Vorliegen einer major pathological response [283].

7.3 Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	<p>Bei einem initial als borderline-resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte nach einer neoadjuvanter Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration erfolgen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können.</p> <p>(*1) Starker Konsens</p> <p>Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte nach einer neoadjuvanter Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration erfolgen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können.</p> <p>Die Patienten sollten in einem Zentrum (siehe Empfehlung 6.3.) mit entsprechender Erfahrung vorgestellt werden.</p> <p>(*2) Konsens</p>	
Level of Evidence 3-4	[534] , [535] , [536] , [537] , [538]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach neoadjuvanter Therapie kann bei borderline-resektablem (BR-) oder lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (LAPC) die Resektabilität mit der heute zur Verfügung stehenden Bildgebung (CT, MRT, PET-CT) nicht sicher evaluiert werden: Auch wenn bildmorphologisch kein eindeutiges Ansprechen besteht, zeigt sich bei der chirurgischen Exploration teilweise nur noch residuelles Narbengewebe ohne vitalen Tumor an den kritischen arteriellen Strukturen [\[539\]](#). In retrospektiven Studien konnten insbesondere nach FOLFIRINOX sekundäre Resektionsraten von 30-60 % erzielt werden, wobei in bis zu 90 % eine R0-Resektion möglich ist [\[285\]](#), [\[517\]](#).

Daten von zwei retrospektiven Auswertungen von 110 bzw. 223 Patienten mit BR und LAPC bestätigen den Abfall des CA19-9 als wichtigen prognostischen Marker vor einer sekundär geplanten Resektion bei einer nur sehr beschränkten Aussagekraft der Schnittbildgebung [\[535\]](#). Daneben scheint eine neoadjuvante Therapiedauer von 6-8 Monaten prognostisch vorteilhaft [\[285\]](#), [\[540\]](#). Hierbei zeigte sich nach initialer Chemotherapie in der Bildgebung bei 48 % der Patienten eine partielle Remission, bei 47 % eine stabile Erkrankung sowie bei 5 % ein Krankheitsprogress. Bei den 61 sekundär resezierten Patienten hatte das Ausmaß der Remission keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben [\[286\]](#). In einer weiteren retrospektiven Fallserie von 129 Patienten mit einem BR und initialer Chemotherapie zeigte sich letztendlich in der Bildgebung nur bei einem Patienten (0,8 %) bildgebend eine Konversion zu einem klar

resektablen Tumor. 69 % der Patienten hatten bildgebend eine stabile Erkrankung, 12 % eine partielle Remission und 19 % eine progrediente Erkrankung. Dennoch konnten 66 % der Patienten (davon 80 % R0) reseziert werden. Damit wurde ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten erreicht. Limitierender Faktor für eine chirurgische Exploration nach neoadjuvanter Therapie ist eine weiterhin bestehende distale venöse Gefäßbeteiligung mit Ausdehnung unterhalb des Duodenalunterrandes [245], wodurch technisch eine venöse Rekonstruktion nicht möglich ist. In diesem Fall kann auf eine chirurgische Exploration verzichtet werden.

Konsultationssfassung

8 Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

8.1 Einführung

Seit den Studien von Mallinson [541], Palmer [542], und Glimelius [543], 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 [544].

Standardoptionen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms sind FOLFIRINOX und Gemcitabin + nabPaclitaxel. Bei reduziertem Allgemeinzustand ist auch eine Monotherapie mit Gemcitabin gut etabliert [545]. Der PARP-Inhibitor Olaparib stellt die erste molekular zielgerichtete Behandlungsoption als Erhaltungstherapie für die kleine Subgruppe von Patienten mit BRCA-1/2-Keimbahn-mutationen nach mindestens 16-wöchiger Platin-basierter Vorbehandlung dar. Allen Patienten sollte nach Möglichkeit die Option einer Zweitlinientherapie angeboten werden.

Der Stellenwert einer Strahlentherapie nach vorangegangener Chemotherapie liegt nach bisherigen Kenntnissen vor allem in einer längeren lokalen Tumorkontrolle. Phase-III Studien, die in dieser Konstellation einen Überlebensvorteil belegen, liegen nicht vor [513].

8.2 Indikation zur Chemotherapie

Systemische Therapien in der Erst- und Zweitlinie

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 zur Verbesserung der Lebensqualität, des klinischen Benefits und der Überlebenszeit eine palliative Chemotherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 5	[546]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Chemotherapie verlängert das Überleben beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom in einer Metaanalyse (HR 0,64; 95 % CI 0,42-0,98) [547]. In einzelnen Studien verbesserte sie auch die Lebensqualität [543], [545], [547], [548] und führte zu einem klinischen Benefit, d.h. insbesondere zu einem verringerten Schmerzmittelverbrauch und geringerem Gewichtsverlust [541], [542], [543], [545], [548].

Die Chemotherapie sollte unmittelbar beim Nachweis von Metastasen begonnen werden. Eine Größenprogredienz des Tumors, Symptome oder sonstige Komplikationen sollten nicht abgewartet werden.

Auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen Pankreaskarzinom sollen ab Diagnosestellung behandelt werden, da sie einen ähnlichen Nutzen von der Chemotherapie haben wie Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom [545], [549], [550], [551], [552]. In dieser Subgruppe wird eine regelmäßige Evaluation der sekundären Resektabilität durch einen erfahrenen Chirurgen empfohlen.

Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky Index <70 %, ECOG-Performance Status > 2) ist der Nutzen einer Chemotherapie fraglich [450], [549], [550], [553], [554]. Ist der reduzierte Performance-Status allerdings durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung bedingt, so kann im Einzelfall auch eine Chemotherapie zur Symptomkontrolle erwogen werden.

8.2	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 5	Es gibt keine Daten, welche die optimale Dauer der Tumorthherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom festlegen. Die Dauer der Behandlung richtet sich daher nach der Verträglichkeit und den Behandlungszielen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das fortgeschrittene und metastasierte Pankreaskarzinom ist eine derart aggressive Erkrankung, dass die Fortführung der systemischen Therapie solange empfohlen wird, wie einerseits die Wirksamkeit der Behandlung nachgewiesen werden kann und andererseits von Seiten des Patienten ausreichende Verträglichkeit und Motivation bestehen.

In diesem Zusammenhang wird auf die randomisierte Unicancer/PRODIGE-Studie (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin) hingewiesen, die bei Ansprechen eine Chemotherapiezeitdauer von 6 Monaten empfiehlt. Mit diesem Vorgehen ist im FOLFIRINOX-Arm ein OS von 11,1 Monaten und im Gemcitabin-Arm von 6,8 Monaten erreicht worden [520].

8.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2021
Level of Evidence 2	In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, Gemcitabin + nabPaclitaxel und Gemcitabin + Erlotinib sowie die Monotherapie mit Gemcitabin.	
	[548], [545], [555], [521]	
	Starker Konsens	

8.4	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 5	Die Wahl des optimalen Therapieregimes richtet sich vorrangig nach dem ECOG-Performance Status, der Komorbidität und der Präferenz des Patienten.	
	[546]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Wahl des optimalen Therapieregimes erfolgt nach eingehender Analyse mehrerer Ebenen: wichtig ist eine Klärung des therapeutischen Ziels, das zunächst in einem multidisziplinären Tumorboard definiert und in der Folge mit dem Patienten abgestimmt werden muss. Hier spielt die Präferenz des Patienten nach ausführlicher Aufklärung eine zentrale Rolle. Weitere wichtige Parameter, welche die Entscheidung lenken, sind aber auch das Komorbiditätsprofil und der psychosoziale Status des Patienten, die Symptomatik der Erkrankung und das Behandlungsumfeld.

8.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem ECOG Performance Status 0-1 profitieren von Kombinationschemotherapien. Diesen Patienten sollten in der Erst- und Zweitlinientherapie Kombinationstherapien angeboten werden. Dagegen sollten Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 eher mit einer Monotherapie behandelt werden. In jedem Fall sollen die Patienten frühzeitigen Zugang zu supportiven Behandlungsoptionen haben.	
Level of Evidence 5	[546]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Relevanz des ECOG Performance Status (PS) für die Wahl der optimalen systemischen Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms wurde im Rahmen einer Meta-Analyse von 5 randomisierten Studien (1682 Patienten) evaluiert. In diesen Studien wurde eine Gemcitabin-basierte Kombinationstherapie mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen. Diese Meta-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem guten Performance Status (ECOG PS 0-1) von der Behandlung mit einer Gemcitabin-basierten Kombinationstherapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben profitierten (HR 0,76; 95 % CI 0,67–0,87; $p < 0,0001$). Patienten mit einem schlechteren Performance Status (ECOG PS > 1) profitierten hingegen nicht von der Kombinationstherapie (HR 1,08; 95 % CI 0,90–1,29, $p = 0,40$) [556].

Auch die Unicancer and PRODIGE Intergroup-Studie konnte bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und gutem Performance Status (ECOG PS 0-1) sowie normwertigem Bilirubin ($\leq 1,5$ ULN) einen erheblichen Vorteil der FOLFIRINOX-Kombinationschemotherapie im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie bestätigen [520].

Für die Kombination von nab-Paclitaxel + Gemcitabin wurde in einer globalen Phase-III-Studie (MPACT) bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit gutem Performance Status (Karnofsky-Index 70-100 %) und mit normwertigen Bilirubin ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie gezeigt [557]. Eine Subgruppenanalyse der MPACT-Studie zeigte sowohl bei einem Karnofsky-Performance Score von 70-80 (HR 0,61) als auch bei einem Score von 90-100 (HR 0,75) einen Nutzen der Kombinationstherapie mit Gemcitabin + nab-Paclitaxel im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie. Sicherheit und Effektivität dieser Behandlung bei ECOG Performance Status 2 wurden darüber hinaus auch durch eine Phase I/II Studie bestätigt [522].

Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 und höherem Remissionsdruck (symptomatische Erkrankung) kann bei Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität alternativ zu einer Gemcitabin Monotherapie auch eine Kombinationstherapie mit dosisreduziertem nab-Paclitaxel (100mg/m² anstatt 125mg/m² wöchentlich) und Gemcitabin [522], [s. Evidenztabelle: Evidenzlevel 2] oder eine Kombination aus Gemcitabin mit Erlotinib angeboten werden [555].

Es gibt keine ausreichende Datenbasis dafür, dass das numerische Alter der Patienten für eine Therapieentscheidung herangezogen werden muss. In der Beurteilung der Therapiefähigkeit stehen hier eher Faktoren wie das biologische Alter, die Organfunktion und die Motivation des Patienten im Vordergrund. In diesem Zusammenhang kann aber darauf hingewiesen werden, dass für die PRODIGE-Studie (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin) ein Alterslimit von ≥ 76 Jahre festgelegt worden war [520]. Diese Tatsache besagt, dass die publizierten Daten der PRODIGE-Studie für Patienten in einem Alter von 18-75 Jahre gelten; die Studienlage gibt aber keine Auskunft darüber, dass ältere Patienten mit diesem Regime nicht behandelt werden sollen. Dagegen wurde in der MPACT-Studie (Gemitabin + nab-Paclitaxel vs. Gemcitabin) keine Altersbegrenzung vorgegeben. Entsprechend wurden in dieser Studie Patienten in einem Alter von 27-88 Jahren behandelt [521].

Als Prädiktor für Nebenwirkungen unter einer palliativen Gemcitabin-basierten Therapie wurde der „APC-SAKK Toxicity Score“ entwickelt [558]. Dieser Score

beinhaltet vier Variablen (Bilirubin, Nierenfunktion, WBC und ALP) und wurde von den Autoren als klinisch leicht einsetzbar empfohlen [558].

8.3 Monochemotherapie

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Wenn Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom eine Monochemotherapie erhalten, dann ist Gemcitabin einer 5-FU Monotherapie vorzuziehen.	
Level of Evidence 5	[546]	
	Starker Konsens	

8.3.1 Gemcitabin-Monotherapie

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Eine Monotherapie mit Gemcitabin sollte Patienten angeboten werden, die aufgrund eines ECOG Performance Status 2 und/oder ihres Komorbiditätsprofils eine Kombinationstherapie nicht tolerieren oder diese nicht präferieren.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für die Gemcitabin-Monotherapie liegen umfangreiche Erfahrungen aus zahlreichen Phase-III-Studien vor [520], [545], [547], [555], [521], [559]. Die 1-Jahres-Überlebensraten bei einer Therapie mit Gemcitabin betragen 18-20 % [547].

Gemcitabin wurde für die Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms aufgrund einer randomisierten Studie zugelassen, die eine wöchentliche Therapie mit Gemcitabin (1000 mg/m²) mit einer 5-Fluorouracil-Bolus-Behandlung verglich [545]. Dabei zeigte sich Gemcitabin bezüglich des neu definierten Parameters „clinical benefit response“, in den Schmerzmittelverbrauch, Schmerzintensität, Körpergewicht und Karnofsky Performance Status eingingen (23,8 % vs. 4,8 %, p=0,0025) und der auch signifikant längeren Überlebensdauer (5,65 Monate vs. 4,41 Monate, p=0,0025) gegenüber dem 5-FU Bolus überlegen. Gemcitabin wird überwiegend gut vertragen. Zu den häufigsten Grad III/IV Nebenwirkungen gehören Neutropenie (25,9 %), Leukopenie (9,7 %), Thrombopenie (9,7 %) und Anämie (6,5 %) [545].

Gemcitabin wird trotz überzeugender Nutzenbelege nur mit einer schwachen Empfehlung (Empfehlungsgrad B) empfohlen, weil z. B. mit FOLFIRINOX bzw. nabPaclitaxel + Gemcitabin wirksamere Therapien bei bestimmten Patientengruppen in Frage kommen. Eine Lebensqualitätsanalyse der CALGB 80303 Studie (Gemcitabin + Bevacizumab vs. Gemcitabin + Placebo) konnte nicht belegen, dass das Ansprechen auf eine Gemcitabin-Behandlung mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden war. Dabei wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) in dieser Untersuchung mit Hilfe des EQ-5D evaluiert [560].

Eine Gemcitabin-Monotherapie sollte daher bevorzugt bei solchen Patienten eingesetzt werden, bei denen ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG PS ≥ 2) oder eine klinisch relevante Komorbidität den Einsatz einer intensiveren Chemotherapie verhindern. In dieser Konstellation kann auch die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib in Betracht gezogen werden [182].

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 3 oder mit schlecht kontrollierter Komorbidität können bei Fortführung der onkologischen Behandlung tumorspezifische Therapien im Rahmen von Einzelfallentscheidungen erhalten.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine ausreichende Evidenz, welche den Nutzen einer Tumorthherapie bei ECOG Performance Status ≥ 3 oder bei Vorliegen einer nicht beherrschten Komorbidität belegt. Im Einzelfall nimmt die Patientenpräferenz bei Therapieentscheidungen eine zentrale Rolle ein [182]. Darüber hinaus steht die Supportivtherapie im Vordergrund. Ausnahmen sind solche Patienten, bei denen durch eine wirksame Tumorthherapie eine entscheidende Besserung des ECOG Performance Status erwartet wird. In jedem Fall sollte bei diesen Patienten eine Miteinbeziehung der Supportivtherapie sowie frühzeitig auch der Palliativmedizin erfolgen.

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000mg/m ² über 30 Minuten) verabreicht werden.	
Level of Evidence 2	[561]	

Hintergrund

Die konventionelle Dosierung von Gemcitabin (1000 mg/m² als wöchentliche 30-Minuten Infusion x7 mit einer Woche Pause bzw. danach über 3 Wochen mit 1 Woche Pause) wurde sowohl in der Zulassungsstudie [\[545\]](#), als auch in mehreren Phase-III-Studien getestet [\[182\]](#), [\[520\]](#), [\[547\]](#), [\[555\]](#), [\[521\]](#), [\[559\]](#), [\[561\]](#), [\[562\]](#), [\[563\]](#), [\[564\]](#).

Eine randomisierte Phase-III-Studie zur Gabe von Gemcitabin als „fixed dose rate“-Infusion, bei der eine höhere Dosis eingesetzt und Gemcitabin über einen längeren Zeitraum infundiert wurde (1500 mg/m² für 150 min. alle 2 Wochen) führte im Vergleich zur konventionellen Therapie nicht zu einem signifikant verlängerten Überleben [\[561\]](#). Entsprechend gibt es keine Indikation für die Gabe von Gemcitabin als „fixed dose-rate“-Infusion. Das initial von Burris et al. [\[545\]](#), publizierte Gemcitabin-Regime (1000mg/m² über 30 Minuten i.v.) gilt daher als etablierter Standard.

8.3.2 5-FU-Monotherapie

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	5-FU mit oder ohne Folinsäure soll nicht als alleinige Erstlinientherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[545]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Zulassungsstudie von Burris et al. zeigte eine deutliche Unterlegenheit eines 5-FU Bolus Regimes im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie [\[545\]](#). Bei asiatischen Patienten wird die Nichtunterlegenheit des oralen Fluoropyrimidins S1 im Vergleich zu Gemcitabin belegt [\[565\]](#). Eine randomisierte Phase-II-Studie unterstützt die

Empfehlung, S1 im Rahmen einer täglichen Gabe (und nicht alle zwei Tage) zu verabreichen [566].

8.4 Kombinationstherapien

8.4.1 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

8.4.1.1 FOLFIRINOX

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	FOLFIRINOX soll Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status von 0-1, günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz, adäquate Möglichkeiten der Supportivtherapie.	
Level of Evidence 5	[115], [182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer großen randomisierten Studie wurde ein deutlicher Vorteil des FOLFIRINOX Regimes im Vergleich zu Gemcitabin gezeigt [520]. Wichtige Einschlusskriterien in dieser Studie waren u.a. ECOG Performance Status 0-1, Bilirubin \leq 1,5-facher oberer Normwert, sowie ein Alter $<$ 76 Jahren. Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom wurde das mediane Überleben von 6,8 auf 11,1 Monate verlängert (HR 0,57; $p < 0,001$). Ebenso konnte durch Gabe des FOLFIRINOX-Protokolls im Vergleich zu Gemcitabin das progressionsfreie Überleben von 3,3 auf 6,4 Monate (HR 0,47, $p < 0,001$) und die Ansprechrates von 9,4 % auf 31,6 % ($p < 0,001$) verbessert werden [548].

Dem klinisch relevanten Nutzen steht eine deutlich höhere Toxizität des FOLFIRINOX-Regimes gegenüber, die sich im Vergleich zu Gemcitabin in einer Steigerung der Rate an Grad III/IV Neutropenie (45,7 % vs. 21,0 %), an febriler Neutropenie (5,4 % vs. 1,2 %) und Grad III/IV Diarrhoe (12,7 % vs. 1,8 %) niederschlägt. In der Studie wurde die Therapie bereits ab einer Grad II Neutropenie oder Thrombopenie passager pausiert und eine Dosisanpassung gemäß den Studienkriterien ([10], Appendix online) vorgenommen.

G-CSF wurde bei 42,5 % der mit FOLFIRINOX behandelten und bei 5,3 % der mit Gemcitabin behandelten Patienten gegeben ($p < 0,001$). Aufgrund der relativ niedrigen Rate an febrilen Neutropenien (5,4 %) wurde keine generelle primäre G-CSF Prophylaxe empfohlen. Trotz der therapieassoziierten Nebenwirkungen verzeichneten 6 Monaten nach Therapiebeginn weniger Patienten in der FOLFIRINOX-Gruppe eine Verschlechterung der Lebensqualität (QoL) als in der Gemcitabin-Gruppe (31 % vs. 66 %; HR 0,47 $p < 0,001$) [520]. Die signifikante Reduktion der QoL-Verschlechterung durch FOLFIRINOX wurde in einer ausführlicheren Analyse später bestätigt [567].

Die Effektivitätsdaten der Phase-III-Studie zu FOLFIRINOX werden durch mehrere Phase-II-Studien und Kohortenanalysen bestätigt [568]. Eine Metaanalyse zum Einsatz von FOLFIRINOX beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zeigt bei 315 evaluierbaren Patienten ein medianes Überleben von 24,2 Monaten, das deutlich länger war als es für eine Gemcitabin-Therapie in dieser Patientengruppe berichtet wurde (6-13 Monate) [532].

Allerdings kann nicht jedem Patienten ein voll dosiertes FOLFIRINOX-Regime zugemutet werden. Verschiedene Studien und Metaanalysen zu modifizierten FOLFIRINOX Regimen weisen auf eine gute Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit hin [532], [569]. Die Verträglichkeit des modifizierten FOLFIRINOX-Regimes und die Durchführbarkeit über eine mediane Dauer von 12 Zyklen wurde auch in der adjuvanten Behandlung des Pankreaskarzinoms belegt [457]. Dieses modifizierte FOLFIRINOX-Regime wird mit einer von 180 mg/m² auf 150 mg/m² reduzierten Irinotecan-Dosis und ohne den 5-FU Bolus gegeben.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass FOLFIRINOX eine hocheffektive Behandlungsoption darstellt, die unter sorgfältiger Beachtung der Indikationsstellung und unter Gewährleistung einer adäquaten Supportivtherapie sicher durchführbar ist. Die Behandlung mit FOLFIRINOX soll daher vorrangig Patienten mit einem guten ECOG-Performance Status von 0-1, günstigem Komorbiditätsprofil und gegebener Präferenz in der Erstlinientherapie angeboten werden [115], [182]. Zwar sollte keine kategorische Altersbeschränkung erfolgen, wichtig ist aber der Hinweis, dass die Empfehlung auf einer Phase-III Studie basiert, in der nur Patienten mit einem Alter unter 76 Jahren untersucht wurden [520].

8.4.1.2 Andere 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

Mehrere Phase-III Studien testeten 5-Fluorouracil-basierte Kombinationschemotherapien. Weder 5-FU/Mitomycin-C [570], noch 5-FU/Gemcitabin/Epirubicin/Cisplatin (PEGFG) [571], noch 5-FU/Cisplatin [572], [573], haben aufgrund geringer Effektivitätsdaten den Weg in die klinische Routine gefunden [574].

Darüber hinaus wurden zuletzt das FIRGEM-Regime sowie die Kombination aus 5-FU/Leucovorin und nab-Paclitaxel in randomisierten Phase II Studien untersucht. Beide Regime zeigen klinisch relevante Effektivitätsdaten.

FIRGEM-Regime

In der FIRGEM-Studie wurde FOLFIRI.3 (5-FU, Leucovorin, Irinotecan) alternierend mit Gemcitabin (fixed-dose rate) mit einer Gemcitabin-Monotherapie (fixed-dose rate) bei 98 Patienten im Rahmen einer 1:1-Randomisierung verglichen [575]. Das 6-Monats-PFS (primärer Endpunkt) betrug 43,5 % im experimentellen Arm (Arm A) und 26,1 % im Gemcitabin-Arm (Arm B). Die Ansprechraten betragen 37 % vs. 10 %. Sowohl das mediane PFS (5,0 vs. 3,4 Monate, HR 0,59) als auch das mediane OS (11,0 vs. 8,2 Monate, HR 0,71) waren länger im Arm A verglichen mit Arm B. Zu den häufigsten Grad-III-IV-Nebenwirkungen gehörten Neutropenie (49 % vs. 24 %), febrile Neutropenie, (4 % vs. 0 %) und Diarrhoe (12 % vs 0 %).

5-FU/Leucovorin plus nab-Paclitaxel

Die AFUGEM GERCOR Studie verglich Gemcitabin + nab-Paclitaxel mit 5-FU+Leucovorin+nab-Paclitaxel im Rahmen einer Erstlinientherapie des metastasierten

Pankreaskarzinoms. Insgesamt wurden 114 Patienten in die randomisierte Studie (1:2-Randomisierung) eingeschlossen. Das 4-Monats-PFS (primärer Endpunkt) lag bei 56 % im experimentellen Arm und bei 54 % im Gemcitabin + nab-Paclitaxel Arm. PFS (5,9 vs. 4,9 Monate) und OS (11,4 vs. 9,2 Monate) waren numerisch länger unter der Behandlung mit 5-FU + Leucovorin + nab-Paclitaxel verglichen mit Gemcitabin + nab-Paclitaxel. Die häufigsten Grad-III-IV-Nebenwirkungen waren Neutropenie (ohne Fieber) (23 % vs. 32 %), Fatigue (22 % vs. 21%) und Paraesthesie (19 % vs. 11 %) [576].

8.4.2 Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien

8.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Gemitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX nicht tolerieren oder nicht präferieren.	
Level of Evidence 5	[546]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Sowohl Gemcitabin als auch Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien führen in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms zu einer nachweisbaren Verlängerung des Überlebens. Dieser Effekt ist bei den Kombinationstherapien im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie größer [577]. Der Überlebenszugewinn durch die Kombinationstherapien muss mit den unter dieser Behandlung vermehrt auftretenden Nebenwirkungen balanciert werden [115], [578].

8.4.2.1 Kombination von Gemcitabin und nab-Paclitaxel

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel soll Patienten angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status 0-1, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz, adäquate Supportivtherapie.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nab-Paclitaxel ist eine Albumin-gebundene Nanopartikel-Formulierung von Paclitaxel. Die Überlegenheit von Gemcitabin/nab-Paclitaxel im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie wurde im Rahmen einer randomisierten Phase-III-Studie (MPACT) bestätigt [\[521\]](#). Wichtige Einschlusskriterien waren ein Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 sowie ein Bilirubinwert \leq oberer Normwert. Dabei erzielte Gemcitabin + nab-Paclitaxel eine hochsignifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (8,5 vs. 6,7 Monate; HR 0,72, $p < 0,001$), welches als primärer Studienendpunkt untersucht wurde. Darüber hinaus wurde eine signifikante Steigerung der Ansprechrate (independent review: 23 % vs. 7 %; $p < 0,001$) und des progressionsfreien Überlebens (5,5 Monate vs. 3,7 Monate; HR 0,69, $p < 0,001$) beobachtet.

Die höhere Effektivität der Kombination war im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie erwartungsgemäß von einer höheren Nebenwirkungsrate begleitet, welche insbesondere die Grad-III/IV-Rate an Neutropenie (38 % vs. 27 %), Neuropathie (17 % vs. 1 %) und Diarrhö (6 % vs. 1 %) betraf [\[521\]](#). Gemcitabin + nab-Paclitaxel ist für den Einsatz in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen. Die MPACT-Studie schloss Patienten mit einem Karnofsky Performance Status KPS ≥ 70 ein. Entsprechend können Patienten mit einem ECOG Performance Status 0-2 behandelt werden [\[115\]](#), [\[557\]](#).

Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurden bei Patienten mit ECOG Performance Status 2 die Sicherheit und Effektivität einer nab-Paclitaxel-Dosis von 100mg/m² und 125 mg/m² in Kombination mit Gemcitabin (Applikation an den Tagen 1, 8, 15 alle Wochen) belegt [\[522\]](#).

8.4.2.2 Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen

8.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Die Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen wie 5-Fluorouracil, Capecitabin oder S1 ist kein Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms.	
Level of Evidence 1	[574] , [579]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen wie 5-FU [\[551\]](#), [\[580\]](#), Capecitabin [\[559\]](#), [\[563\]](#), [\[581\]](#), S1 [\[582\]](#), [\[583\]](#), [\[584\]](#), wurde in randomisierten Phase-III-Studien getestet. In einer Metaanalyse von 8 randomisierten Studien (2126 Patienten) konnte durch die Kombination von Gemcitabin mit einem Fluoropyrimidin eine signifikante Verbesserung des OS (HR 0,83; $p < 0,01$) und der Tumoransprechrates (OR 0,51; $p < 0,01$) im Vergleich mit einer Gemcitabin-Monotherapie gezeigt werden. Auch die 1-Jahres-OS-Rate war unter der Kombinationstherapie mit einem Fluoropyrimidin signifikant erhöht (OR 0,78; $p = 0,01$) [\[579\]](#). Eine weitere Metaanalyse bescheinigt der Kombination von Gemcitabin plus Fluoropyrimidin eine moderate Verbesserung des Überlebens bei höherer Toxizität [\[574\]](#). Die Kombination von Gemcitabin plus S1 erwies sich bei asiatischen Patienten in einer randomisierten Phase-III-Studie gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie als nicht überlegen [\[565\]](#).

8.4.2.3 Andere Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapien

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Die Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin, Cisplatin, Cisplatin/Epirubicin/5-FU, Pemetrexed, Docetaxel oder Exatecan ist kein Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms.	
Level of Evidence 1	[578]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Kombination von Gemcitabin mit Irinotecan [\[585\]](#), [\[586\]](#), Oxaliplatin [\[549\]](#), [\[561\]](#), Cisplatin [\[550\]](#), [\[562\]](#), Cisplatin/Epirubicin/5-FU [\[571\]](#), Pemetrexed [\[587\]](#), Exatecan [\[588\]](#), oder Docetaxel/Cisplatin [\[589\]](#), wurde in randomisierten Phase-III-Studien getestet. Keine dieser Studien konnte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil

für eine Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapie im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie nachweisen.

Aus mehreren Studien gibt es jedoch Subgruppenanalysen, die nahelegen, dass Patienten mit gutem Performance Status (Karnofsky-Index ≥ 90 % bzw. ECOG 0–1) von Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien profitieren könnten [556], [563]. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte jedoch erst in Metaanalysen gezeigt werden [547], [556], [590]. Diese Annahme gilt für die Kombinationen Gemcitabin/Oxaliplatin und Gemcitabin/Capecitabin. Nach Publikation einer randomisierten italienischen Phase III Studie zur Kombination Gemcitabin/Cisplatin, die bei Patienten in gutem Performance Status keinen Vorteil der Kombination gegenüber der Gemcitabinmonotherapie zeigte, relativiert sich der therapeutische Nutzen dieser Gemcitabin-haltigen Kombinationschemotherapien [562]. Ein Überlebensvorteil konnte auch in einer Meta-Analyse nicht dargestellt werden [578].

Die Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin kann allerdings eine Behandlungsoption für die Subgruppe der Patienten mit BRCA-mutiertem Pankreaskarzinom darstellen, insbesondere wenn Kontraindikationen gegen das FOLFIRINOX-Schema vorliegen (s. Kapitel 8.6)

8.5 Molekularbiologisch gezielte Therapien

8.5.1 Gemcitabin/Erlotinib

8.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad 0	Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann beim metastasierten Pankreaskarzinom eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib eingesetzt werden.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Erlotinib ist ein oraler EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, der in Kombination mit Gemcitabin für die Behandlung des Pankreaskarzinoms zugelassen ist. In der PA.3-Studie erreichte die Kombination von Gemcitabin plus Erlotinib (100 mg pro Tag) im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie eine statistisch signifikante Steigerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,77; $p=0,004$) und des Gesamtüberlebens (HR 0,82; $p=0,038$). Aufgrund der eher moderaten Verbesserung des medianen Überlebens in der Intent-to-treat-Analyse (6,24 Monate vs. 5,91 Monate) wird die klinische Bedeutung dieser Studie und nachfolgender Erlotinib-basierter Studien zurückhaltend bewertet [555], [591].

Allerdings zeigen Patienten, die unter der Kombinationstherapie mit Erlotinib ein akneiformes Hautexanthem entwickeln, einen wesentlichen Überlebensvorteil

(HR 0,74; $p=0,037$) [459], [592]. In der PA.3-Studie entwickelten 72 % der 282 untersuchten Patienten ein Hautexanthem. Bei einem Hautexanthem Grad \geq II lag das mediane Überleben bei 10,5 Monaten verglichen mit 5,8 Monaten bei Grad I oder 5,3 Monaten bei Grad 0 ($p<0,001$) [555]. Das Nebenwirkungsprofil der Kombination Gemcitabin und Erlotinib war in der Studie mit dem von Gemcitabin vergleichbar, bis auf eine höhere Rate an Grad III/IV Diarrhoe (6 % vs. 2 %) und dem Auftreten von Hautrash (alle Grade: 72 % vs. 29 %) [555].

Die LAP07-Studie wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durchgeführt [513]. In dieser randomisierten Studie wurde einerseits Gemcitabin mit Gemcitabin/Erlotinib verglichen und andererseits im Rahmen einer zweiten Randomisation die Effektivität einer Chemoradiotherapie evaluiert.

Eine Metaanalyse von 24 Studien zeigte bei 1742 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom unter einer Behandlung mit Gemcitabin/Erlotinib eine ORR von 14,4 %; 95 % CI 11,6–17,7 %, ein PFS von 2,63 bis 9,6 Monate und ein OS von 6 bis 10 Monaten [591].

Die Kombination aus Gemcitabin plus Erlotinib kann insbesondere dann in Betracht gezogen werden, wenn intensivere und effektivere Kombinationschemotherapien nicht zum Einsatz kommen können. Diese Empfehlung wird durch eine Subgruppen-Analyse der PA.3-Studie [555], gestützt, in der für ECOG 2 Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil als für ECOG 0/1 Patienten dokumentiert wurde (HR 0,61; 95 % CI 0,41–0,92 bei ECOG 2 vs. HR 0,87; 95 % CI 0,71–1,06 bei ECOG 0/1). Da Patienten, die kein Exanthem entwickeln, überwiegend nicht von der Kombinationstherapie profitieren, sollte bei Ausbleiben eines Exanthems, die Indikation zur Weiterbehandlung mit Erlotinib streng gestellt und ein möglicher klinischer Nutzen frühzeitig (beispielsweise nach 8 Wochen) evaluiert werden. Patienten mit Hautrash profitieren demgegenüber von einer fortgesetzten Behandlung mit Erlotinib und erreichen ein vergleichbares Gesamtüberleben wie Rash-negative Patienten nach Umstellung auf FOLFIRINOX [593].

8.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.	
Level of Evidence 2	[555], [592], [459]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein Hautausschlag mit papulo-pustulösen, akneiformen Effloreszenzen sowie das Auftreten von Paronychien sind typische Nebenwirkung einer Therapie mit Erlotinib. Diese Effloreszenzen treten in unterschiedlicher Ausprägung bei etwa 50-70 % der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom auf. Subgruppenanalysen zweier großer Studien zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms mit Erlotinib [459],

[555], [592], zeigen, dass Patienten ohne erkennbare Hautreaktion innerhalb von 8 Wochen nach Beginn der Einnahme von Erlotinib nicht von der zusätzlichen Gabe dieser Substanz profitieren.

8.5.2 Gemcitabin plus andere molekular gezielt wirkende Substanzen

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad A	Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit sogenannten "Targeted Therapies" wie Cetuximab, Bevacizumab oder Axitinib besitzen keinen Stellenwert in der Therapie des Pankreaskarzinoms und sollen außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht eingesetzt werden. Diese Kombinationen werden nicht empfohlen.	
Level of Evidence 1	[594], [595], [596]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Molekularbiologisch gezielt wirksame Substanzen wurden in zahlreichen Phase-III-Studien in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms getestet [594], [597]. Durch Zugabe dieser Substanzen zu einer überwiegend Gemcitabin-basierten Chemotherapie wurde im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in der Mehrzahl der Untersuchungen kein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet. Dies gilt u. a. auch für Substanzen wie Marimasat [598], Tipifarnib [552], Bevacizumab [599], Bevacizumab + Erlotinib [459], Cetuximab [564], Axitinib [600], Sorafenib [601], Aflibercept [602], Ganitumab [603], Masitinib [604], Ruxolitinib [605], Elpamotide [606], Vandetanib [607], Nimotuzumab [608], Dasatinib [609], Galunisertib [610], Kanglaite [611], oder LY2495655 [612]. Metaanalysen bestätigen diese Aussage [596], [597].

Eine Erhaltungstherapie mit Sunitinib wurde in einer kleinen randomisierten Phase-II-Studie bei Patienten evaluiert, die nach 6 Monaten Chemotherapie keine Progression der Erkrankung aufwiesen [613]. Eine Bestätigung der Effektivität dieser Behandlung in der hochselektionierten Patientengruppe ist auf Phase-III Niveau nicht erfolgt.

8.6 Therapie in molekularen Subgruppen

8.6.1 BRCA1/2 Mutation

8.6.1.1 Platin-basierte Therapie bei BRCA 1/2 Mutation

8.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-1/2 Keimbahnmutation sollte eine Platin-basierte Erstlinientherapie bevorzugt werden.	
Level of Evidence 2-4	[614], [124]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Präklinische und klinische Daten weisen darauf hin, dass Gemcitabin und Cisplatin insbesondere bei Vorliegen einer BRCA1 oder 2 Mutation effektiv sind [615]. Tumorzellen, die BRCA- oder PALB2-Mutationen aufweisen, zeigen eine Störung der DNA-Reparatur (homologes Rekombinationsdefizit) und sind daher in gesteigertem Maße sensitiv für eine Behandlung mit DNA-Crosslinkern wie Cisplatin oder DNA-Reparaturinhibitoren wie Gemcitabin.

Die präklinischen Daten werden durch eine randomisierte Phase-II Studie bestätigt [614], die bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom und nachgewiesener BRCA 1/2 oder PALB2 -Keimbahnmutation durchgeführt wurde. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Gemcitabin/Cisplatin ± Veliparib im randomisierten Vergleich bei 50 Patienten getestet. Die Studie belegte die hohe Wirksamkeit von Gemcitabin/Cisplatin bei gBRCA/PALB2-mutierten Patienten, konnte aber keinen signifikanten Vorteil der zusätzlichen Gabe des PARP-Inhibitors in Bezug auf die Responserate (74,1 % vs. 65,2 %, p=0,55), progressionsfreies Überleben (10,1 vs. 9,7 Monate, p=0,73) oder Gesamtüberleben (15,5 vs. 16,4 Monate, p=0,6) zeigen. Zu den häufigsten Grad-III/IV-Nebenwirkungen der Kombinationschemotherapie gehörten Anämie (35%) und Neutropenie (30%).

Die vorliegenden Daten weisen auf die hohe Effektivität von Gemcitabin/Cisplatin bei Patienten mit BRCA 1/2- und PALB2-Keimbahnmutation hin. Angesichts des nachvollziehbaren Wirkmechanismus sollte diese Kombination auch in Abwesenheit von Phase-III Daten bei selektierten Patienten als Standardtherapie in Betracht gezogen werden.

In der POLO-Studie wurden Patienten mit gBRCA1/2-mutiertem Pankreaskarzinom mit einer Platin-basierten Therapie behandelt. Dabei erhielten 81 % (50/62) der Patienten im Kontrollarm eine Behandlung mit FOLFIRINOX. Auch in dieser Studie war die überwiegend FOLFIRINOX-basierte Behandlung mit einem prolongierten Gesamtüberleben von 18,1 Monaten verbunden. Einschränkend muss darauf

hingewiesen werden, dass in der POLO-Studie insofern eine erhebliche Positivselektion erfolgte, als für den Studieneinschluss eine Dauer der Erstlinientherapie über mindestens 16 Wochen gefordert wurde. Eine spätere Behandlung mit Olaparib wurde nur bei 9 Patienten des Kontrollarms dokumentiert [615].

Derzeit liegt kein direkter Vergleich der beiden Platin-basierten Schemata (Gemcitabin/Cisplatin vs. FOLFIRINOX) vor. Die Wahl der Platin-basierten Therapie sollte daher von der Durchführbarkeit (und Patientenpräferenz) abhängig gemacht werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen (bzw. Inzidenz) für andere DRD-Gene (wie PALB2) sollte diese Empfehlung auf gBRCA beschränkt werden (gPALB2 in der von O'Reilly durchgeführten Studie: n=3) [614].

8.6.1.2 PARP-Inhibitoren

8.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, sollte das Vorliegen einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, um Platin-sensible Patienten frühzeitig zu identifizieren und die Option einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor zu klären.	
Level of Evidence 2	[615]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Prävalenz der BRCA1/2 Keimbahnmutation liegt bei unselektierten Pankreaskarzinompatienten bei 4-7 %. Bei diesen Patienten ist das Risiko, ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, um das 2-6-fache erhöht [616], [615]. Darüber hinaus wird die Erkrankung zumeist auch in eher jüngerem Alter diagnostiziert als in der unselektierten Bevölkerung [129], [616]. Die Testung hinsichtlich einer BRCA1/2 Mutation erfolgt mittels Next-Generation-Sequencing (NGS).

BRCA Gene kodieren für Proteine, die in die homologe Rekombinationsreparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen verantwortlich sind [617]. BRCA1/2-mutierte Zellen weisen eine defekte homologe Rekombinationsreparatur (HRD) auf und zeigen eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Poly-(ADP-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Entsprechend hat der Nachweis einer BRCA1/2 Mutation prädiktive Bedeutung für die klinische Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren [618].

8.6.1.2.1 Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Maintenance-Therapie

8.21	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 2	Bei Vorliegen einer gBRCA1/2 Mutation haben Substanzen, die wie PARP-Inhibitoren in DNA-Reparaturmechanismen eingreifen, einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms nach Platin-basierter Vortherapie.	
	[615]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die POLO-Studie untersuchte die Effektivität einer Erhaltungstherapie mit Olaparib gegenüber Placebo bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die unter einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Chemotherapie nicht progredient waren und eine Keimbahnmutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen (gBRCA1/2 MT) aufwiesen [615]. Aus der Gesamtgruppe von 3315 gescreenten Patienten wiesen 247 (7,5 %) der Patienten eine gBRCA1/2 MT auf. Von diesen 247 Patienten konnten n=154 randomisiert werden (38 % der Patienten waren nicht eligibel, wiesen zwischenzeitlich einen Erkrankungsprogress auf oder lehnten die Randomisierung ab).

Die Studie wurde im Rahmen eines Phase-III Designs doppelblind mit einer 3:2 Randomisierung durchgeführt und verglich eine Erhaltungstherapie mit Olaparib (300 mg zweimal täglich) gegenüber Placebo als Erhaltungstherapie. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde als primärer Endpunkt untersucht und war im Olaparib-Arm signifikant länger als in der Placebo-Gruppe (7,4 vs. 3,8 Monate; HR 0,53; p=0.004). Das Gesamtüberleben wurde in der Interimsanalyse zwar evaluiert, allerdings wurde nur eine Eventrate von 46 % erreicht. Hier wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet (OS 18,6 vs. 18,1 Monate; HR 0,91, p=0,68). Für die Toxizitätsanalyse wurden 91 Patienten im Olaparib-Arm mit 60 Patienten im Placebo-Arm verglichen. Im Vordergrund der Grad \geq III Nebenwirkungen standen Anämie (11 % vs. 3 %) und Fatigue (5 % vs. 2 %). Unter den Patienten mit messbarer Erkrankung zur Baseline betrug die Ansprechrate (ORR, unabhängig evaluiert) 23 % für den Olaparib-Arm und 12 % für die Placebo-Gruppe (OR 2,30; 95 % CI, 0,8-6,76). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 24,9 Monate (95 % CI 14,8-nc) und 3,7 Monate (95 % CI 2,1-nc) [615].

Die Daten der POLO-Studie belegen die gute Verträglichkeit von Olaparib und zeigen, dass bei Patienten mit Pankreaskarzinom und BRCA1/2 Keimbahnmutation durch eine Erhaltungstherapie mit Olaparib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden kann, wenn die Patienten unter der vorangehenden platinbasierten Behandlung nicht progredient waren.

Nach Erfüllung der Zulassungskriterien für eine PARP-Inhibitor Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Vorbehandlung sollten alle Patienten mit Primärdiagnose eines metastasierten Pankreaskarzinoms, welche für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, möglichst frühzeitig auf das Vorliegen einer BRCA1/2 Mutation untersucht werden. Im Gegensatz zum Ovarialkarzinom müssen BRCA1/2 Mutationen für den zulassungskonformen Einsatz eines PARP-Inhibitors beim Pankreaskarzinom in der

Keimbahn (gBRCA) nachgewiesen werden. Die Entscheidung über die Auswahl der geeigneten Erstlinientherapie (Platin-basiert vs. nicht-Platin-basiert) erfolgt weiterhin in aller Regel in Abhängigkeit klinischer Auswahlkriterien (wie ECOG Performance Status, Komorbidität, Organfunktion) und Patientenpräferenz (s. 8.4). Bei jungem Primärmanifestationsalter (< 50 Jahre) und positiver Eigen- oder Familienanamnese (bezüglich BRCA-assoziiertes Malignom wie Ovarial-/Peritoneal-, Mamma-, Prostata- oder Pankreaskarzinom) sollte jedoch aufgrund der höheren Inzidenz von Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen (wie BRCA1/2) eine Platin-basierte Erstlinientherapie bevorzugt eingesetzt werden. In dieser Situation ist auch eine zeitnahe humangenetische Diagnostik (mittels Panel-Diagnostik einschließlich BRCA) nach entsprechender Beratung indiziert. Bei allen anderen Patienten sollte nach Einleitung einer Platin-basierten Erstlinientherapie die Testung auf das Vorliegen einer BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA) aus einer Blutprobe (EDTA-Blut) ab dem Nachweis eines Therapieansprechens (= Platin-sensibel), d. h. nach mindestens 16-wöchiger Behandlung, erfolgen. Hierbei handelt es sich um eine diagnostische genetische Untersuchung, die gem. Gendiagnostikgesetz (GenDG) von einem approbierten Arzt nach entsprechender Aufklärung (mit angemessener Bedenkzeit) und schriftlicher Patienteneinwilligung in einem für gBRCA-Diagnostik akkreditierten Labor veranlasst werden kann (die entsprechende Abrechnungsziffer ist die GOP 11601). Bei einem positiven Befund (gBRCA-Nachweis) muss den betroffenen Patienten eine anschließende humangenetische Beratung angeboten werden. Nach mindestens 16-wöchiger Platin-basierter Therapie und dokumentiertem Ansprechen kann Patienten mit nachgewiesener gBRCA-Mutation eine PARP-Inhibitor Erhaltungstherapie (Olaparib) angeboten werden. Bei bislang fehlendem Überlebensvorteil einer PARP-Inhibitor Erhaltungstherapie kann den Patienten alternativ auch eine Fortsetzung bzw. De-Eskalation der Erstlinientherapie oder eine Therapiepause angeboten werden.

Sofern bereits initial Zugang zu einer primären NGS-basierten molekularen Analyse aus einer Tumorprobe (somatische Testung) besteht, sollte die molekulare Charakterisierung des Tumors (Panel-Diagnostik) stets eine BRCA1/2-Mutationsanalyse einschließen. Wird hierbei eine BRCA-Mutation im Tumorgewebe nachgewiesen, sollte zur Einordnung der BRCA-Mutation (und anderer genetischer Veränderungen) hinsichtlich therapeutischer Relevanz eine Vorstellung/Diskussion in einem molekularen Tumorboard erfolgen. Bei jedem Nachweis einer somatischen BRCA-Mutation aus einer Tumorprobe ist zum Nachweis/Ausschluss einer Keimbahnmutation eine Nachtestung aus dem Blut gemäß oben genannter Vorgehensweise und im positiven Falle eine weiterführende humangenetische Beratung indiziert.

8.6.2 Immuntherapeutika in der palliativen Therapie

8.6.2.1 Diagnostische Verfahren zur Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität

8.22	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 5	Immuncheckpoint-Inhibitoren sind dann besonders effektiv, wenn eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) vorliegt. Die Bestimmung dieser Parameter ist daher die Voraussetzung für eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom.	
	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Häufigkeit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) ist beim Pankreaskarzinom niedrig und liegt in einem Bereich von etwa 1 % [\[619\]](#), [\[620\]](#). Ein Teil dieser dMMR Fälle sind erblich und somit mit einem Lynch-Syndrom assoziiert. Die adäquate Selektion von Patienten, die von einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren profitieren, beinhaltet, dass die Detektion einer Mismatch-Reparatur-Defizienz über den Nachweis eines Expressionsverlustes mindestens eines Mismatchreparaturproteins in der Immunhistochemie (dMMR) oder einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) über die Fragmentlängenanalyse (molekulare Analyse) erbracht wurde [\[621\]](#). Der immunhistochemische Nachweis einer Mismatchreparaturproteindefizienz scheint beim Pankreaskarzinom der molekularen Diagnostik hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen zu sein [\[620\]](#), [\[622\]](#), und ist somit als primäres Screeningverfahren zu empfehlen.

8.6.2.2 Effekt von Immuntherapeutika in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Immuntherapien mit Checkpointinhibitoren können nach Ausschöpfen aller therapeutischen Optionen beim Pankreaskarzinom eingesetzt werden, wenn eine DNA Mismatch Reparatur Defizienz (MMRd) bzw. eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) vorliegen.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Checkpoint-Inhibitoren sind tumoragnostisch wirksam bei Nachweis einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bzw. einer DNA Mismatch Reparatur Defizienz (dMMR) [\[623\]](#). Checkpoint-Inhibitoren wie der anti-PD-1 Rezeptorantikörper Pembrolizumab blockieren die PD-L1- und PD-L2- vermittelte Hemmung der Immunantwort und steigern auf diese Weise die gegen den Tumor gerichtete T-Zell-Response. Beim Pankreaskarzinom ist die DNA Mismatch Reparatur Defizienz eher selten und die Häufigkeit liegt nur bei etwa 0,8 % [\[624\]](#).

Die Effektivität von Pembrolizumab bei Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz wurde in einer ersten Analyse von 41 Patienten mit verschiedenen gastrointestinalen und anderen Tumoren (allerdings kein Pankreaskarzinom) bestätigt [\[625\]](#). In einer darauffolgenden Untersuchung von 86 Patienten wurden auch sechs Pankreaskarzinome eingeschlossen. Davon sprachen zwei Patienten mit einer kompletten Remission an [\[619\]](#).

In einer aktuellen einarmigen Phase-II-Studie, der Keynote 158 Studie, wurden insgesamt 233 Patienten mit dMMR/MSI-H Tumoren eingeschlossen und mit einer Monotherapie mit Pembrolizumab behandelt. In der Kohorte waren 22 Pankreaskarzinome eingeschlossen, bei denen eine vorangegangene Therapie versagt hatte. Ein Patient erreichte eine CR, 3 Patienten eine PR (ORR: 18,2 %). Das mediane PFS lag bei 2,1 Monaten, das mediane OS bei 4,0 Monaten. Bei denjenigen Patienten, die ein Ansprechen erreichten, lag die Dauer des Ansprechens allerdings bei 13,4 Monaten [\[626\]](#).

Im Jahr 2017 ließ die US Food and Drug Administration (FDA) den Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab für die tumoragnostische Behandlung von Tumorerkrankungen zu, bei denen eine dMMR bzw. MSI-H nachgewiesen werden konnte [\[182\]](#). In Europa sind Checkpoint-Inhibitoren gegenwärtig nicht für die Behandlung des Pankreaskarzinoms zugelassen. Die Empfehlung wird daher mit einem Empfehlungsgrad 0 bewertet. Der Stellenwert einer hohen Tumormutationslast (tumor mutational burden, TMB) ist bislang nicht geklärt.

Andere Immuntherapien

Es liegen verschiedene immunologische Therapieansätze zur Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms u. a. mit Hilfe von Vakzinierungstherapien vor. Bisher hat keine der publizierten Studien einen Überlebensvorteil im Vergleich zur Standardtherapie gezeigt [627], [628], [629], [630]. Somit können andere Immuntherapien derzeit nicht empfohlen werden.

8.7 Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie

8.7.1 Indikationsstellung

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad A	Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Klinische Studien belegen, dass eine adäquate Folgetherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu einer relevanten Überlebensverlängerung beitragen kann. Entsprechend sollte eine Zweitlinientherapie bei gutem Performance Status und entsprechender Motivation allen Patienten angeboten werden [182], [546], [573], [601], [631], [632], [633], [634], [635], [636].

Eine Subgruppenanalyse der NAPOLI-Studie weist darauf hin, dass auch ältere Patienten von einer Zweitlinientherapie profitieren [637].

8.7.2 Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie

Zweitlinientherapien nach Versagen einer Gemcitabin-Vorthherapie beziehen sich sowohl auf eine Vorbehandlung mit Gemcitabin als auch auf Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien. Wichtig ist hier der Hinweis, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine randomisierte Studie gibt, welche die Effektivität einer Zweitlinientherapie ausschließlich nach Gemcitabin/nab-Paclitaxel untersucht hat [546].

8.7.2.1 Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan plus 5-FU/FA

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die NAPOLI-Studie wurde bei Gemcitabin-vorbehandelten Patienten (Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$) durchgeführt [\[636\]](#). Diese randomisierte Phase-III-Studie verglich die Kombination aus nanoliposomalem Irinotecan (nal-Iri) plus 5-Fluorouracil/Folinsäure (FU/FA) (NAPOLI-Regime) mit einer alleinigen nal-Iri- bzw. FU/FA Therapie. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben untersucht. Im Vergleich zur alleinigen FU/FA-Behandlung zeigte sich das NAPOLI-Regime sowohl in Bezug auf das Gesamtüberleben (6,2 Monate vs. 4,2 Monate; HR 0,75; $p=0,039$) [\[636\]](#), [\[638\]](#), als auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (3,1 vs. 1,6 Monate; HR 0,56; $p=0,0001$) überlegen [\[631\]](#). In einer „per-protocol“ Analyse von Patienten, die $\geq 80\%$ der geplanten Therapie innerhalb von 6 Wochen erhalten hatten, wurde der signifikante Überlebensvorteil des NAPOLI-Regimes im Vergleich mit 5-FU/LV bestätigt (8,9 vs. 5,1 Monate; HR 0,57; $p=0,011$) [\[639\]](#).

Grad III/IV-Nebenwirkungen traten am häufigsten unter dem NAPOLI-Regime auf und betrafen insbesondere Neutropenie (27 %), Diarrhoe (13 %), Erbrechen (11 %) und Fatigue (14 %). Abgesehen von einer Verschlechterung der Fatigue blieben Lebensqualitätsparameter („health related quality of life“, HRQL) unter der Behandlung mit FU/FA/nal-Iri und FUFA vergleichbar [\[640\]](#).

8.7.2.2 Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin und 5-FU

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung kann eine Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin (OFF-Regime) dann angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: ECOG \leq 2, periphere Polyneuropathie CTCAE Grad \leq 2, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlung zu einer Zweitlinientherapie mit 5-FU plus Oxaliplatin wird mit einem schwachen Empfehlungsgrad versehen, da hier widersprüchliche Daten aus randomisierten Phase-III-Studien vorliegen. Nach einer Vortherapie mit Gemcitabin-basierten Regimen kommt eine Behandlung mit 5-FU/Oxaliplatin insbesondere dann in Betracht, wenn die Verfügbarkeit von 5-FU/nanoliposomalem Irinotecan nicht gegeben ist oder wenn die Gabe von 5-FU/nanoliposomalem Irinotecan aus Toxizitätsgründen nicht in Betracht kommt [\[182\]](#).

Nach einer Vortherapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel muss vor Einsatz von 5-FU/Oxaliplatin sichergestellt werden, dass keine schwerwiegende periphere Polyneuropathie (CTCAE > Grad 2) vorliegt, da es insbesondere bei dieser Therapiesequenz zu einer Überlappungstoxizität kommen kann.

Die CONKO 003-Studie untersuchte die Effektivität der Kombination aus 5-FU plus Oxaliplatin in der Zweitlinientherapie des Gemcitabin-vorbehandelten Pankreaskarzinoms. Dabei zeichnet sich das OFF-Regime (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin) im Vergleich zum FOLFOX6-Regime durch eine geringere Dosisdichte und damit bessere Verträglichkeit aus. Die CONKO 003-Studie zeigte im randomisierten Vergleich bei 160 Patienten (Karnofsky Performance Status \geq 70 %), dass das OFF-Regime einer alleinigen Behandlung mit 5-FU plus Folinsäure hinsichtlich der Zeit bis zur Tumorprogression (2,9 vs. 2,0 Monate; HR 0,68; $p=0,019$) und des Gesamtüberlebens (5,9 vs. 3,3 Monate HR 0,66; $p=0,010$) überlegen war [\[633\]](#), [\[634\]](#).

Die PANCREOX-Studie kommt dagegen zu einem anderen Ergebnis [\[635\]](#): Diese randomisierte Phase-III-Studie untersuchte 108 Gemcitabin-vorbehandelte Patienten (ECOG 0-2), die entweder mit mFOLFOX6 oder infusionalem 5-FU/Leukovorin (5-FU/LV) behandelt wurden. Im mFOLFOX6-Arm beendeten mehr Patienten aufgrund von Nebenwirkungen ihre Studienteilnahme als im 5-FU/LV-Arm (20 % vs. 2 %), dagegen war der Einsatz einer „post-progression“ Therapie im 5-FU/LV Arm signifikant höher (25 % vs. 7 %; $p=0,015$). Durch die Zugabe von Oxaliplatin wurde entsprechend keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (primärer Endpunkt der Studie) erreicht (3,1 vs. 2,9 Monate; $p=0,99$). Das Gesamtüberleben war im mFOLFOX6-Arm sogar kürzer (6,1 vs. 9,9 Monate; $p=0,02$). Weitere Analysen

belegen den potenziellen Nutzen einer Oxaliplatin-basierten Zweitlinientherapie [641].

8.7.2.3 Weitere Optionen der Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-Vortherapie

Im Rahmen einer randomisierten Phase-II-Studie wurde nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Vortherapie der MEK-Inhibitor Selutinib mit Capecitabin verglichen [642]. Bei 70 Patienten ergab sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (primärer Endpunkt) kein signifikanter Unterschied (OS 5,4 vs. 5,0 Monate; HR 1,03; $p=0,92$) [643].

SWOG S1115 wurde als randomisierte Phase-II-Studie bei Pankreaskarzinompatienten durchgeführt, bei denen eine vorangegangene Gemcitabin-basierte Chemotherapie versagt hatte. Im Rahmen einer 1:1-Randomisierung erhielten die Patienten ($n=120$) entweder eine Zweitlinientherapie mit der Kombination aus Selumetinib (MEK-Inhibitor) und MK-2206 (AKT-Inhibitor) oder mFOLFOX. Die kombinierte Hemmung von MEK und PI3K/AKT induzierte im Vergleich zur Chemotherapie mit mFOLFOX keine Überlebensverlängerung (3,9 vs. 6,7 Monate; HR 1,37; $p=0,15$). Die Studie zeigt aber für mFOLFOX ein Überleben, welches dem der CONKO-003 Studie entspricht [634], [644].

Eine randomisierte Phase-III-Studie, die bei asiatischen Patienten durchgeführt wurde ($n=603$), zeigt nach Versagen einer Gemcitabin-Vortherapie eine vergleichbare Effektivität von TAS-118 (S1 plus Leucovorin) und S1 in Hinblick auf das Gesamtüberleben (7,6 vs. 7,9 Monate; HR 0,98) [645]. Die randomisierten Phase-III-Studien Janus 1 und Janus 2 wurden nach einer Interimsanalyse abgebrochen, nachdem klar wurde, dass die Kombination aus Capecitabin und Ruxolitinib der Gabe von Capecitabin plus Placebo bei vortherapierten Patienten nicht überlegen war [646].

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

8.7.3 Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX eine Tumorprogression auftritt.	
Level of Evidence 2	[548]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Gegenwärtig gibt es keine randomisierten Studien, die eine Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX evaluiert haben [546]. In der UNICANCER /PRODIGE-Studie wurden 47 % der Patienten mit einer Zweitlinientherapie behandelt. Die am häufigsten verwendeten

Regime nach Versagen der FOLFIRINOX-Therapie waren Gemcitabin (82,5 %) und Gemcitabin-basierte Kombinationen (12,5 %).

Bei Patienten mit gutem ECOG Performance Status 0-1, geringer Komorbidität und bei gegebener Präferenz des Patienten kann nach Versagen von FOLFIRINOX eine Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel erwogen werden [\[182\]](#).

8.7.4 Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil kann in der Zweitlinientherapie angeboten werden, wenn ein ECOG Performance Status von ≥ 2 oder eine Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet.	
Level of Evidence 5	[182]	
	Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine Daten aus prospektiven Studien, die den Nutzen einer Zweitlinientherapie bei Patienten mit reduziertem ECOG Performance Status oder bei signifikanter Komorbidität belegen. In jedem Fall sollte bei diesen Patienten eine Miteinbeziehung der Supportivtherapie, sowie frühzeitig auch der Palliativmedizin erfolgen.

8.7.5 Behandlung in späteren (>2) Therapielinien

8.29	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence 5	Es gibt keine Daten, welche den Nutzen einer Drittlinientherapie oder späteren Therapielinie unterstützen. Bei Applikation späterer Therapielinien (> 2) steht daher die Betrachtung des Verhältnisses von Nutzen und Nebenwirkungen deutlich vermehrt im Vordergrund.	
	[182]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Mehrere randomisierte Studien haben sich mit der Zweitlinientherapie nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Vortherapie befasst [\[634\]](#), [\[635\]](#), [\[636\]](#). Zur Drittlinientherapie liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor [\[182\]](#).

8.8 Rolle der Strahlentherapie

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Eine Radio-(Evidenzlevel 3) bzw. Radiochemotherapie (Evidenzlevel 2) kann Patienten bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem nicht-metastasierten Pankreaskarzinom zur Verbesserung der lokalen Kontrolle angeboten werden, bei denen während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist.	
Level of Evidence 2 3	[513], [647] 2: und	
	Starker Konsens	

8.8.1 Indikation zur Strahlentherapie

Die Wirksamkeit der Radiochemotherapie wurde in drei randomisierten Studien mit einer adäquat dosierten Therapie von Gemcitabin verglichen. Die Resultate waren nicht einheitlich.

In der ECCOG 4201 Studie wurde ein längeres Überleben durch die Radiochemotherapie erreicht (11,1 Monate vs. 9,2 Monate, $p=0,017$). Trotz erhöhter, vor allem gastrointestinaler Nebenwirkungen Grad IV (38 % vs. 6 %), die u.a. auf die hohe Dosis von Gemcitabin (600mg/m²) während der Radiochemotherapie zurückzuführen waren, schilderten die Patienten im längeren Verlauf keine Einbußen der Lebensqualität über die nachfolgenden 9 Monate. Das ursprüngliche Rekrutierungsziel konnte bei lediglich 74 eingeschlossenen Patienten nicht erreicht werden [648].

In der Studie der FFCD/SFRO war die Radiochemotherapie der Chemotherapie unterlegen, sowohl das Überleben (median 8,6 vs. 13 Monate) als auch die lokoregionäre Tumorkontrolle betreffend. Im Arm der Radiochemotherapie war es verstärkt zu akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen (65 % vs. 40 %) und zu chronischen hämatologischen Toxizitäten (78 % vs. 40 %) gekommen. Diese waren durch die für 3-D geplanten Bestrahlungstechniken hohe Bestrahlungsdosis von 60 Gy und das große Bestrahlungsvolumen mit Erfassung aller elektiven Lymphknotenstationen verursacht, sowie durch die additive Gabe der nicht etablierten Kombination von Cisplatin (2 x 5 x 20 mg/m²) und 5-FU (6 x 5 x 300 mg/m²) in vergleichsweise hoher Dosierung. Letztlich erhielten lediglich 42 % der Patienten mindestens 75 % der geplanten Chemo- und Strahlentherapie [649].

In der umfangreichsten Studie, der LAP07 Studie, die an 269 Patienten nach einer initialen Chemotherapie mit 4 Zyklen Gemcitabin +/- der Gabe von Erlotinib in der zweiten Randomisierungsphase die Wirkung einer capecitabinhaltigen Radiochemotherapie (2 x 800mg/m² täglich; 54 Gy, ohne elektive Lymphknoten) mit der Fortsetzung der begonnenen Systemtherapie verglich, profitierten die Patienten mit einer Radiochemotherapie von einem längeren progressionsfreien Überleben

(PFS: 9,9 vs. 8,4 Mo, $p=0.06$) und einem längeren therapiefreien Intervall im Vergleich zur fortlaufenden Chemotherapie \pm TKI, (therapiefreie Zeit: 6,1 Mo vs. 3,7 Mo, $p=0,02$) sowie von einer besseren lokalen Kontrolle (32% vs. 46% lokale Rezidive). Die Wahrscheinlichkeit höhergradiger hämatologischer Nebenwirkungen war nach RCT tendenziell geringer 10.4% vs. 3.9%. Moderat erhöht war hingegen nur die Rate der Nausea von 0% auf 5.9%. Die Überlebenszeit (HR: 1.03, $p=0.83$) war vergleichbar. Bei gleichem Überleben konnten Vorteile hinsichtlich der sekundären Endpunkte durch die Radiochemotherapie erreicht werden. Die erhöhten akuten Nebenwirkungen sind beherrschbar und führen zu keinen vermehrten chronischen Toxizitäten. Dies sollte mit dem Patienten besprochen werden.

Für den Nutzen einer Radiochemotherapie oder Radiotherapie nach einer Polychemotherapie liegen noch keine Ergebnisse randomisierter Studien vor.

8.8.2 Strahlentherapeutische Konzepte

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad B	Das radioonkologische Bestrahlungskonzept sollte aus einer normofraktionierten simultanen Radiochemotherapie bestehen (Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy, Gesamtdosis von ca. 50 Gy).	
Level of Evidence 1	[650]	
	Starker Konsens	

8.32	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Im Rahmen sequentieller Radiochemotherapien können hypofraktionierte intensitätsmodulierte Strahlentherapien durchgeführt werden. Unter konsequentem Einsatz stereotaktischer und bildnavigierender Techniken können bei strikter Beachtung der intestinalen Toleranzdosen Einzeldosen von mehr als 3 Gy eingesetzt werden, bevorzugt im Rahmen prospektiver Studien.	
Level of Evidence 3	[647]	
	Starker Konsens	

Normofraktionierte Bestrahlungsprotokolle in einem Dosiskorridor von 45-56 Gy wurden in den meisten Studien zur Wirksamkeit der Radiochemotherapie eingesetzt und gelten als durchführbar. Verglichen mit einer alleinigen Chemotherapie führten diese Protokolle, entweder 5FU- oder Gemcitabin-haltig, gleich häufig zu Grad-III/IV Nebenwirkungen, jedoch mit einem Toxizitätsprofil, welches weniger durch hämatologische, denn durch gastrointestinale Nebenwirkungen geprägt und gut

beherrschbar war. Es resultierten keine erhöhten therapiebedingten Mortalitäten (Metaanalyse von 5 Studien [\[650\]](#)).

Jedoch kann auch beim Pankreaskarzinom durch höhere Bestrahlungsdosen eine bessere Tumorkontrolle erzielt werden entsprechend retrospektiver Analysen [\[651\]](#), [\[652\]](#), [\[653\]](#). Dies scheint vor allem für den Einsatz der Radio- oder Radiochemotherapie nach initialer Chemotherapie zu gelten [\[652\]](#). Für verschiedene strahlentherapeutische Fraktionierungskonzepte, die eine biologisch äquivalente Dosis von mehr als 70 Gy verabreichten, konnten eine längere lokoregionäre Rezidivfreiheit (10,2 vs. 6,2 Monate, $p=0,05$) und ein längeres medianes Überleben (17,8 vs. 15,0 Monate $p=0,03$) erzielt werden, als bei Konzepten mit geringeren Gesamtdosen. Höhere Bestrahlungsdosen erfordern eine besondere Qualitätssicherung im Rahmen der SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) und strikte Toleranzvorgaben für die umgebenden Normalgewebe. Eine prospektive multizentrische Phase-II-Studie mit moderater Hypofraktionierung, qualitätsgesicherten Techniken der SBRT und einer biologischen Äquivalenzdosis von > 100 Gy ($5 \times 6,6$ Gy), erreichte eine lokale Kontrolle von 78 % nach 12 Monaten mit einer kurzfristigen Grad-III/IV-Toxizität von 2 % und langfristigen Grad-II-IV Toxizität von 11 % [\[647\]](#). Eine großangelegte Auswertung der Nationalen Krebsdatenbank der USA an 14331 Patienten bestätigen den Vorteil einer SBRT in Kombination mit einer Chemotherapie (Verbesserung des medianen Überlebens um 4 Monate) [\[654\]](#). Die Leitlinien der ASCO und ASTRO erachten deshalb ein solches Konzept bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms als möglich im integrativen Behandlungskonzept einer Chemotherapie mit Bestrahlung [\[655\]](#), [\[656\]](#). Randomisierte Studien und weitere Phase II Studien unter Einschluss der SBRT fehlen jedoch noch.

8.33	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad 0	Als Kombinationspartner können entweder Gemcitabin oder Capecitabin eingesetzt werden. Die Auswahl sollte nach dem vertretbaren Toxizitätsprofil getroffen werden.	
Level of Evidence 1 2	[657] , [658] 1: und	
	Starker Konsens	

Innerhalb der SCAOP Studie wurde die simultane Gabe von Gemcitabin 300mg/m² wöchentlich mit Capecitabin 830mg/m² BID parallel zur Bestrahlung verglichen. Die hämatologischen Nebenwirkungen (0 % vs. 18 %) und die nichthämatologischen Nebenwirkungen (11,1 % vs. 26,3 %) waren geringer und das mediane OS moderat um 3,0 Monate länger (17,6 vs. 14,6 Monate; HR 0,68) bei der Einnahme von Capecitabin als bei Gemcitabin [\[658\]](#). Verglichen mit einer 5-FU haltigen simultanen Radiochemotherapie führte allerdings die parallele Gabe von Gemcitabin zu höheren Überlebensraten nach 12 Monaten in 3 randomisierten kleineren Studien (19 bis 62 Patienten pro Studie), die mit einer retrospektiven Fallsammlung in einer Metaanalyse

zusammengefasst wurden. Die Dosis- und Zielvolumenkonzepte der Strahlentherapie variierten zwischen den drei Studien enorm und die Chemotherapie war in der Mehrheit der Studien nicht optimal dosiert. Aus diesem Grund sind vergleichende Schlüsse zur optimalen Wahl der Chemotherapie nicht möglich. Die Wahl sollte sich nach dem Toxizitätsprofil und den vorangegangenen Therapien richten [\[657\]](#).

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

9 Palliativversorgung, supportive Therapie und Nachsorge

Mittlerweile gibt es Querschnittsleitlinien des Onkologischen Leitlinienprogramms zu Supportiv- und Palliativtherapie, die zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung dieses Kapitels noch nicht vorlagen. Allgemeingültige Empfehlungen werden daher aus diesen Leitlinien übernommen. Eigenständige Empfehlungen finden sich noch zu bestimmten Themenbereichen, die in den entsprechenden Querschnittsleitlinien aufgrund spezifischer Anforderungen beim Pankreaskarzinom nicht (ausreichend) berücksichtigt sind.

9.1 Palliativversorgung und supportive Therapie

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben. EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.1.)	
	Starker Konsens	

9.2	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
Level of Evidence 1	1: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.2.)	
	Starker Konsens	

9.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad A	Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung ein Bedarfsassessment durch ein SPV-Team (Team der spezialisierten Palliativversorgung) angeboten werden.	
Level of Evidence 3	3: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.8.)	
	Konsens	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	
Level of Evidence 3	3: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.9.)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen zum Zugang zu Informationen, zum Angebot von Palliativversorgung und zur Einbindung von spezialisierter Palliativversorgung sind übernommen aus der erweiterten S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung (Langversion 2.2 – September 2020 AWMF-Registernummer: 128/001OL). Es erfolgte lediglich die Spezifizierung auf Patienten mit Pankreaskarzinom.

Auf Grund der hohen Gesamtmortalität des Pankreaskarzinoms, der hohen Rezidivrate nach operativer Resektion und der häufigen Erstdiagnose in einem nicht-heilbaren Krankheitsstadium sind die Empfehlungen gerade für Patienten mit Pankreaskarzinom uneingeschränkt zu übernehmen. Dies gilt auch für die weiteren Empfehlungen der S3 LL Palliativmedizin. Auch wenn sie hier nicht explizit genannt werden, soll auf sie verwiesen sein (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/128-001OL.html>).

Die Komplexität der Situation der Patienten lässt sich am besten aus den erfassten Bedürfnissen, Problemen und Belastungen von Patienten und Angehörigen, dem Funktionsstatus des Patienten und der Krankheitsphase (stabil / instabil / verschlechternd / terminal) ermitteln.

9.2 Erfassung von Symptomen, Patient-reported-outcomes, Lebensqualität

9.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Supportive Therapie soll in allen Phasen der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Alle Patienten mit Pankreaskarzinom sollen ein Screening auf typische belastende Symptome erhalten. Ein Symptomscreening soll frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Zur Erfassung der Symptome sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden.	
	Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.2)	
	Starker Konsens	

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden. EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.3)	
	Starker Konsens	

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Schmerzanamnese und schmerzbezogene klinische Untersuchung sollen Bestandteil jeder klinischen Vorstellung sein. EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (9.1)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Supportive Therapie ist Teil einer guten onkologischen Versorgung im allgemeinen und der Versorgung von Patienten mit Pankreaskarzinom im speziellen. Das Leitlinienprogramm Onkologie in Zusammenarbeit von AWMF, DKG und DKH hat dem mit den Querschnittsleitlinien Supportive Therapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin Rechnung getragen. Das Pankreaskarzinom ist innerhalb der Krebserkrankung eine Erkrankung mit besonders ungünstiger Prognose und besonders symptomträchtigen Krankheitsverlauf. Daher hat die Erfassung von Symptomen, Belastungen und den sogenannten „patient-reported-outcomes“ (Lebensqualität) und ihre Behandlung einen besonders hohen Stellenwert. Geeignete Instrumente zum Screening von Symptomen und Belastungen sind z. B. Minimales Dokumentationssystem (MIDOS 2) [659], Edmonton Symptom Assessment System (ESAS/revised version ESAS-r) [659], [660], Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) [661], Distress-Thermometer mit Problemliste [<https://doi.org/10.1024/1661-4747.54.3.213>]. Zur Erfassung der Lebensqualität kann z.B. in Ergänzung zum EORTC-QLQ-C30 der EORTC-QLQ-PAN26 eingesetzt werden, der spezifisch für Patienten mit Pankreaskarzinom entwickelt wurde. Der Einsatz von Instrumenten zur Erfassung der „patient-reported-outcomes“ verbessert die Lebensqualität von Patienten, allerdings fehlen spezifische Daten für Patienten mit Pankreaskarzinom [662]. Einschränkungen der Lebensqualität sind mit einer geringeren Überlebenszeit assoziiert [663].

Schmerzen sind eines der Hauptsymptome von Patienten mit Pankreaskarzinom. Daher ist die Schmerzanamnese wichtiger Teil jeder klinischen Vorstellung. Liegen Schmerzen vor, schließt sich die klinische Untersuchung, ergänzt ggf. durch weitere

Diagnostik an (Empfehlung 9.10). Zu weiteren Themen der Schmerzerfassung und Behandlung wird auf die S3-LL Palliativmedizin Kapitel 9 verwiesen. Eine Nervenblockade kann eine Option in der Behandlung von Schmerzen sein, die durch lokale oder regionale Ausbreitung des Pankreaskarzinoms hervorgerufen werden.

9.3 Ernährung

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom sollte ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährung (z.B. Nutritional Risk Screening (NRS) oder Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)) erfolgen.	
Level of Evidence 5	[664], [665] 5: Leitlinienadaptation: ESPEN 2017; ESPEN 2021	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Unbeabsichtigter Gewichtsverlust bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist weit verbreitet (bis zu 85% der Patienten bereits bei Diagnose) und ist assoziiert mit einer geringen Therapietoleranz, reduzierten Lebensqualität und höheren Gesamtmortalität. Gründe hierfür sind Anorexie, Malabsorption und / oder Kachexie. [666]. Ein Screening auf Mangelernährung (Evaluation der Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlauf und BMI) sollte bei Diagnose erfolgen und abhängig von der klinischen Situation regelmäßig wiederholt werden. [664]

9.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Ernährungsproblemen soll ein individuelles Ernährungsassessment und eine entsprechende Beratung durchgeführt werden. Diese sollte durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft* erfolgen.	
Level of Evidence 5	[664], [665], [667] 5: Leitlinienadaptation: ESPEN 2017; ESPEN 2021; ASCO 2020	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einem auffälligen Befund im Ernährungsscreening sollten ein spezifisches Ernährungsassessment erhalten, damit behandelbare Ursachen einer Mangelernährung identifiziert und behoben werden können [668]. Inhalte sind das objektive und quantitative Assessment der ernährungsrelevanten Symptome und der Nahrungsaufnahme, Bestimmung der Körperzusammensetzung, Medikation,

Laborwerte (u.a. Bestimmung der Inflammation) und Allgemeinzustand des Patienten [664], [667]. So zeigte sich in der prospektiven, randomisierten EFFORT Studie auch in der Subgruppe der Patienten mit soliden gastrointestinalen Tumoren ein positiver Effekt auf die Funktionalität und das Outcome einer individualisierten Ernährungsintervention während eines stationären Aufenthaltes [669]. Dieses konnte in einer weiteren Populations-gematchten Kohorten Studie mit 11,906 onkologischen Patienten auch für die Gruppe der gastrointestinalen Tumoren bestätigt werden [670].

*Die Ernährungsberatung sollte von qualifizierten Ernährungsfachkräften durchgeführt werden. In den beschriebenen Studien wird die Ernährungsberatung von "registered dietitian" durchgeführt. Der Begriff „Ernährungsberater“ ist in Deutschland nicht geschützt. Qualifizierte Ernährungsberater sind in Deutschland die Berufsgruppen Diätassistenten*Innen und Ernährungswissenschaftler*Innen mit entsprechendem Nachweis/Zertifizierung.

Augenmerk sollte auf einer hochkalorischen, eiweißreichen Nahrungsmittelauswahl (Energie 25-30 kcal/kg/Tag; Protein 1,2 -1,5 g/kg KG/Tag) mit hoher Energiedichte liegen. Ein routinemäßiger Einsatz von enteraler oder parenteraler Ernährung sollte jedoch nicht erfolgen [667]. Bei Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom zeigt der Einsatz von Fischöl keinen Vorteil um dem Gewichtsverlust entgegenzuwirken [115], [667].

Es gibt zurzeit keine zugelassene pharmakologische Substanz zur Behandlung der Kachexie. Es kann ein Kurzzeit Versuch mit Steroiden zur Steigerung des Appetits bei Patienten mit ausgeprägter Kachexie unter einer sorgfältigen Nutzen Risiko Abwägung in Betracht gezogen werden [667].

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad 0	Bei anhaltender unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme trotz Ernährungsberatung kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung oder parenterale Ernährung erwogen werden. Ziel ist der Erhalt bzw. Verbesserung des Ernährungszustandes und der Lebensqualität unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung.	
Level of Evidence 5	[664], [665], [667] 5: Leitlinienadaptation: ESPEN 2017, ESPEN 2021, ASCO 2020	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Falls trotz intensiver Ernährungsberatung (und dem Einsatz von oralen Ernährungssupplementen z.B. Trinknahrung) die orale Nahrungsaufnahme weiterhin unzureichend ist, kann eine ergänzende (supplementierende) oder totale enterale Ernährung oder parenterale Ernährung erwogen werden [664]. Eine Ernährungstherapie bei Patienten mit Tumorerkrankungen und Mangelernährung bzw. Risiko für Mangelernährung zeigte in Studien bei richtiger Patientenauswahl eine Verbesserung der Energieaufnahme, Körpergewicht und Lebensqualität [664]. Ethische Bedenken gelten dem Einsatz während der letzten Wochen und Tage

bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung [664]. Bei ausgewählten Patientengruppen kann ein Versuch mit parenteraler Ernährung erfolgen (z.B. bei Patienten mit intestinaler Obstruktion), sollte jedoch am Lebensende abgebrochen werden [667].

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz bei Pankreaskarzinom sollen eine Pankreasenzymtherapie erhalten.	
Level of Evidence 2	[115] 2: Leitlinienadaptation: NICE 2018	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patienten mit Pankreaskarzinom liegt die präoperative Inzidenz der Pankreasinsuffizienz zwischen 46-93 % und postoperativ zwischen 38% - 93% [671]. Die Hauptsymptomatik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ist gekennzeichnet durch Steatorrhö (Fettgehalt des Stuhlgangs beträgt mehr als 7 g/Tag bei einem Fettgehalt der Nahrung von 100 g Fett [666], [671]). Folgen sind abdominelle Schmerzen, Blähungen, Abnahme von Gewicht und Muskelmasse, Mangel an fettlöslichen Vitaminen [671]. Eine schwere Pankreasinsuffizienz (Fecal Elastase-Konzentration <20 ug/g) ist ein unabhängiger Faktor bzgl. schlechterer Prognose. Die Pankreasenzymtherapie wird bei Patienten mit Pankreasresektion auf Grund eines Karzinoms mit einer verbesserten Prognose in Verbindung gebracht [672].

Die Ergebnisse randomisierter Studien zum Effekt einer Enzymsubstitution bei nicht resektablem Pankreaskarzinom auf den Ernährungszustand sind nicht eindeutig [673], [674], [675]. In einer Zusammenstellung der verfügbaren Studien findet sich jedoch eine Reduktion der Symptomatik und Trend zur besseren Lebensqualität, daher soll ein Versuch mit Enzymsubstitution unternommen werden [676].

Die Menge der eingenommenen Pankreasenzyme müssen individuell auf den Patient und die Mahlzeit abgestimmt sein (50000-75000 Einheiten Lipase per Mahlzeit und 25000-50000 Units per Zwischenmahlzeit) [671]. Idealerweise werden die Pankreasenzyme während der Mahlzeit eingenommen, um eine optimale Vermischung des Chymus zu erreichen.

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Pankreaskarzinom sollen vor und nach einer onkologischen Pankreasresektion eine individualisierte Ernährungsintervention erhalten.	
Level of Evidence 5	[664] 5: Leitlinienadaptation: ESPEN 2021	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit Pankreaskarzinom zeigen häufig bei Diagnosestellung schon einen reduzierten Ernährungszustand und einen Gewichtsverlust [677]. Eine der klinischen Situation angepasste prä-oder postoperative Ernährungsintervention eingebettet in ein Enhanced Recovery after Sugery (ERAS) Programm – insbesondere der Einsatz von oraler und enteraler Immunonutrition (Arginin, Omega-3 Fette, Nukleotide) [678] - soll Teil des Behandlungskonzeptes sein [664], [115]. Ernährungskomponenten des ERAS-Programm beinhalten ferner Vermeiden von Fastenperioden, preoperative Flüssigkeit und Kohlenhydrat-Load und frühe orale Ernährung postoperativ.

Bei unzureichender perioperativer Nahrungszufuhr ist primär der enterale Zufuhrweg zu bevorzugen [115].

9.4 Cholestase und tumorbedingte Stenose des oberen GI-Trakts

9.4.1 Stents

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad A	Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.	
Level of Evidence 1a	[679]	
	Konsens	

Hintergrund

Einer Metaanalyse liegen 21 Studien zugrunde, die chirurgische Verfahren mit Stent-Techniken und Metallstents mit Plastikstents vergleichen. Die Studie beinhaltet 1454 Patienten. Stent-Techniken bieten im Vergleich zur Chirurgie eine geringere

Komplikationsrate, aber auch eine höhere Rezidivrate hinsichtlich der Obstruktion. Tendenziell bestand in der chirurgischen Gruppe eine höhere 30-Tage-Mortalität. Kein Unterschied ergab sich hinsichtlich des technischen und des therapeutischen Erfolgs. Metallstents haben eine geringere Reokklusionsrate als Plastikstents, kein Unterschied fand sich hinsichtlich des technischen Erfolgs, des primären therapeutischen Erfolgs, der Komplikationen und der 30-Tage-Mortalität. Insgesamt werden Metallstents als Therapie der ersten Wahl bewertet [679].

9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B	Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.	
Level of Evidence 2b	[680], [681]	
	Mehrheitliche Zustimmung	

Hintergrund

Zwei Studien befassen sich mit Polyurethan-beschichteten Stents [680], [681]. In einer einarmigen Studie mit 30 Patienten entsprechen die Resultate für die Polyurethan-beschichteten Stents den aus der Literatur bekannten Ergebnissen mit nicht beschichteten Metallstents [680], so dass sich kein Vorteil für beschichtete Stents ergibt. Eine zweite Studie mit 112 Patienten vergleicht Polyurethan-beschichtete mit selbstexpandierenden Metallstents und beschreibt eine signifikant höhere Offenheitsrate der beschichteten Stents bei distalen Gallengangsstenosen, da die Beschichtung ein Tumoreinwachsen in den Stent verhindert. Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen beiden Gruppen und in der Gruppe, die beschichtete Stents erhielt, war eine erhöhte Rate an Cholecystitiden und Pankreatitiden zu verzeichnen [681].

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad B	Die perkutane transhepatische Cholangiodrainage, PTCD, ist in der Palliativtherapie des Pankreaskarzinoms bei nicht möglicher endoskopischer Therapie (z. B. bei tumorbedingten Duodenalstenosen) sinnvoll. Die PTCD ist auch bei frustanem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.	
Level of Evidence 3	[682]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Literatur zur PTCB ist „historisch“ [682]. Neuere Studien, die die perkutane Applikation von Metallstents mit dem endoskopischen Zugang bei Verwendung eines gleichen Stentdesigns vergleichen, existieren nicht.

9.4.2 Biliodigestive Anastomose

9.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben.	
Level of Evidence 2	[683], [684], [685]	
	Konsens	

9.4.3 Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose

9.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	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.	
	Konsens	

Hintergrund

Spezielle Literatur liegt zu diesem Thema nicht vor.

9.4.4 Stenose des oberen GI-Traktes

9.22	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad B	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomerkrankung und einer inkompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	4: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.37.)	
	Starker Konsens	

9.23	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad B	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomerkrankung und mit einer kompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	4: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.38.)	
	Starker Konsens	

9.24	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumorbedingten Obstruktion im Magenausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stentanlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)	
	Starker Konsens	

9.25	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Die Indikation zur endoskopischen Stentanlage bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO) sollte interdisziplinär mit dem endoskopierenden Gastroenterologen und dem Viszeralchirurgen gestellt werden. Das Aufklärungsgespräch mit dem Patienten sollte dabei auch mögliche Konsequenzen des Versagens der endoskopischen Therapie bzw. damit verbundener Komplikationen beinhalten. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.34.)	
	Starker Konsens	

9.26	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen ein operatives Vorgehen nicht mehr möglich ist, kann zur Erleichterung von Übelkeit und Erbrechen zeitweilig eine nasogastrale Sonde gelegt werden, wenn die symptomatische Therapie nicht zufriedenstellend ist. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)	
	Starker Konsens	

9.27	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen eine nasogastrale Sonde Linderung von Übelkeit und Erbrechen verschafft, sollte die Anlage einer Ablauf-PEG geprüft werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin:

Die Empfehlungen zu endoskopischen Verfahren bei MIO basieren auf der Expertenmeinung der Leitliniengruppe.

Obwohl das klinische Bild dramatisch imponieren kann, stellt die interventionelle Versorgung einer MIO keinen Notfalleingriff dar und sollte mit dem Patienten und seinen Angehörigen ausführlich besprochen werden. Eine endoskopische Therapie und Stentanlage ermöglicht eine Wiederherstellung der Darmpassage mit einem minimal-invasiven Aufwand und hoher technischer Erfolgsrate [686], [687], [688], [689], [690], [691], [692].

Der Vorteil der endoskopischen Therapie und Stentimplantation liegt in der geringen Invasivität und dem damit verbundenen geringeren Morbiditätsrisiko. Darüber hinaus führt dieses Verfahren zu einer schnelleren Wiederaufnahme der oralen Nahrungszufuhr und kürzeren Krankenhausliegezeiten [693], [694].

Vor Anlage eines Stents im oberen GI-Trakt sollten distal gelegene Passagestopps weitgehend ausgeschlossen werden, da sonst eine Aggravierung der Symptomlast droht.

Patienten, die anhaltend Erbrechen haben ein erhöhtes Aspirationsrisiko. Zudem ist das Erbrechen, besonders wenn es mehrmals täglich auftritt, für viele Patienten sehr belastend. Durch die Distension aufgrund der Flüssigkeitsmenge kann sich der Magen außerdem nicht mehr entleeren [695]. Die vorübergehende Dekompression durch eine nasogastrale Sonde kann durch die Entleerung von Magen- und Dünndarmsekret zur Verbesserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen, aber auch der abdominalen Schmerzen beitragen. Allerdings wird die Sonde von vielen Patienten nicht gut oder überhaupt nicht toleriert, insbesondere, wenn sie länger liegt (> 2-3 Tage).

Studien zur Anlage einer Ablauf-PEG sind retrospektiv [696], [697], [698], [699], [700], [701], [702], [703]- mit einer Ausnahme [704]. Besonders Patienten mit einer hohen MIO im Magen oder Duodenum und unstillbarem Erbrechen können von einer Ablauf-PEG profitieren [695]. Eine eher frühzeitige Anlage der Ablauf-PEG scheint von Vorteil zu sein, um eine schnellere Symptomlinderung zu erreichen [701], [705]. Nach Anlage einer Ablauf-PEG können Patienten in der Regel Flüssigkeit und unter Umständen auch kleinere Mengen Nahrung zu sich nehmen. Allerdings muss darauf geachtet werden, dass die Sonde nicht verstopft. Die Anlage der Ablauf-PEG erfolgt in der Regel endoskopisch. Aszites sollte vorher drainiert werden [706]. Kontraindikationen sind infragastrale Tumormassen bzw. perigastrale Peritonealkarzinose.

9.5 Primäre Antikoagulation

Prophylaktische Antikoagulation zur Vermeidung venöser thrombembolischer Ereignisse bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie

9.28	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer Chemotherapie unterziehen, kann eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin unter Nutzen-/Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutungsrisikos durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Vielzahl von Studien belegen, dass das Adenokarzinom des Pankreas mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse einhergeht [\[707\]](#).

Die therapeutische Antikoagulation und Sekundärprophylaxe von Patienten mit Pankreaskarzinom und einem akuten venösen thrombembolischen Ereignis sollte anhand der Empfehlung der S2k Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ erfolgen.

Die prophylaktische Antikoagulation zur Vermeidung venöser thrombembolischer Ereignisse bei stationären Patienten mit Pankreaskarzinom sollte anhand der Empfehlungen der S3 Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ erfolgen. Dies gilt sowohl für internistische als auch chirurgische Patienten und schließt die postoperative, auch nachstationäre Antikoagulation nach Pankreaskarzinomresektion mit ein.

Die Frage der prophylaktischen Antikoagulation zur Vermeidung (symptomatischer) venöser thrombembolischer Ereignisse bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer Chemotherapie unterziehen, wird von verschiedenen Leitlinien aktuell teils unterschiedlich bewertet [\[546\]](#), [\[708\]](#). Primäre Datenbasis sind 2 prospektive, randomisierte klinische Studien, die den Stellenwert einer zusätzlich zur Standard Gemcitabin-basierten Chemotherapie durchgeführten prophylaktischen Antikoagulation mit einem nieder-molekularen Heparin (LMWH) bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersucht haben [\[709\]](#), [\[710\]](#).

In der FRAGEM Studie konnte durch die Hinzunahme von Dalteparin (für 12 Wochen parallel zur Chemotherapie mit Gemcitabin) der primäre Studienendpunkt Inzidenz von „all-type VTE“ (vascular thromboembolism) in den ersten 100 Tagen nach Randomisierung von 23% auf 3.4% reduziert werden (Risk Ratio (RR) 0.145, 95% CI 0.035-0.612, p=0.002) [\[709\]](#). Letale VTE wurden in den ersten 100 Tagen nach Randomisierung nur im Kontrollarm berichtet (8.3% vs. 0%, p=0.057). Die Rate an nicht-schwerwiegenden Blutungskomplikationen war im LMWH Arm höher (9% vs. 3%), die Rate an schweren Blutungskomplikationen (definiert nach der International Society on Thrombosis and Haemostasis) aber identisch (3.4% vs. 3.2%). Sowohl das

Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Tumorprogression als auch die objektive bildgebende Ansprechrates waren zwischen den beiden Armen jedoch nicht signifikant verschieden.

Die CONKO-004 Studie untersuchte eine Primärprophylaxe mit Enoxaparin, welches parallel zur Gemcitabin-basierten Chemotherapie für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom verabreicht wurde. Enoxaparin wurde dabei innerhalb der ersten 3 Monate in einer Gewichts-adaptierten, halbtherapeutischen Dosis verabreicht, danach bis zur Progression mit einer fixen Dosis von 40 mg pro Tag. Der primäre Studienendpunkt, ein symptomatisches venöses thrombembolisches Ereignis innerhalb der ersten 3 Monate, trat bei 15 von 152 Patienten in der Beobachtungsgruppe und bei 2 von 160 Patienten der Enoxaparin Gruppe auf (HR 0.12, 95% CI 0.03-0.52, $p=0.001$) [710]. Zu „major bleeding events“ kam es bei 5 von 152 Patienten im Kontrollarm und bei 7 der 160 Patienten im Enoxaparin Arm (HR 1.4, 95% CI 0.35-3.72, $p=1.0$). Auch in dieser Studie hatte die begleitende LMWH Therapie keinen Einfluss auf das onkologische Therapieoutcome (gemessen am Progressions-freien und Gesamtüberleben).

In der kritischen Würdigung dieser Daten ist festzustellen, dass einige Autoren basierend auf den oben aufgeführten Erkenntnissen eine ambulante LMWH Prophylaxe für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie und niedrigem Blutungsrisiko empfehlen [711], [712], [713]. Dieses Vorgehen wird auch durch Daten einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2016 gestützt [714]: Hier wurde eine „number needed to treat“ von 11 Patienten errechnet um 1 symptomatisches venöses thrombembolisches Ereignis zu verhindern; die gepoolte „Risiko Ratio“ für ein „major bleeding event“ lag bei 1.25 (95% CI 0.48-3.3, $p=0.65$).

Das gewichtigste Gegenargument für eine LMWH Prophylaxe in der ambulanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom basiert auf der Tatsache, dass bisher keine Studie hierdurch einen Überlebensvorteil oder eine Verbesserung onkologischer Outcomeparameter (wie Ansprechrates oder PFS) zeigen konnte [715].

Wichtig bleibt zu betonen, dass diese Daten bei Pankreaskarzinom-Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren, die sich einer Chemotherapie unterzogen, erhoben wurden und als medikamentöse Primärprophylaxe hier LMWH eingesetzt wurden. Die durch diese Studien gewonnenen Erkenntnisse dürfen daher nicht auf andere klinische Szenarien, wie z. B. die adjuvante Therapiesituation, übertragen werden.

9.6 Rehabilitation und Nachsorge

9.6.1 Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms

9.29	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Eine postoperative Anschlussheilbehandlung sollte dem Patienten angeboten werden. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Im klinischen Alltag soll darauf geachtet werden, dass jedem Pankreaskarzinom-Patienten nach operativer Tumorthherapie eine Sozialberatung zur Erörterung der Möglichkeiten der Rehabilitation angeboten wird.

Inwiefern eine „Prähabilitation“ vor einem chirurgischen Eingriff beim Pankreaskarzinom (chirurgische & funktionelle) Outcomeparameter verbessert, ist Gegenstand laufender Studien [1].

9.6.2 Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion

9.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2023
EK	Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden.	
	Konsens	

9.31	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2023
EK	Eine strukturierte Nachbetreuung sollte dem Patienten angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt weiterhin keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass ein strukturiertes Nachsorgeprogramm im Sinne der Durchführung regelmäßiger bildgebender Staginguntersuchungen oder von Serum-Tumormarkermessungen zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Pankreaskarzinom führt.

Eine Vielzahl von anderen Leitlinien empfiehlt derzeit eine Symptom-orientierte Nachbetreuung der Patienten in zunächst 3- bis 6-Monatsintervallen. Dabei sollte das Augenmerk auf Therapie-bedingte Symptome wie eine mögliche exokrine oder endokrine Pankreas-Insuffizienz, den Ernährungsstatus sowie den psychosozialen Status gelegt werden. Hierfür ist eine Anamnese und körperliche Untersuchung erforderlich [\[716\]](#), [\[717\]](#), [\[715\]](#). Eine solche regelmäßige ärztliche Nachbetreuung sollte jedem Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms angeboten werden.

Es gibt Evidenz v. a. aus Populations-basierten Studien, dass durch den Einsatz von bildgebenden radiologischen Verfahren es zu einer früheren Rezidivdiagnose kommen kann, als wenn diese symptomatisch auftritt; inwiefern durch die frühere Rezidivdiagnose auch die Prognose der Patienten verbessert werden kann, ist aber noch unklar. Zu dieser Frage existieren Hypothesen-generierende meist retrospektive Erhebungen, jedoch bisher keine Daten aus prospektiv-randomisierten Studien [\[718\]](#), [\[719\]](#), [\[720\]](#).

Postoperative Tumormarkermessungen können einen Beitrag zur Prognoseabschätzung liefern; es ist jedoch wissenschaftlich nicht belegt, dass hierdurch ein Überlebensvorteil erreicht werden kann [\[721\]](#).

Die regelmäßige ärztliche Nachbetreuung kann beim Chirurgen, beim Internisten oder beim betreuenden Hausarzt stattfinden [\[722\]](#).

10 Qualitätsindikatoren

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

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [723]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Pankreaskarzinom 2013, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Pankreaskarzinom, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Pankreaskrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport siehe (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>) dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden zwei neue Qualitätsindikatoren (QI) angenommen, so dass das finale Set aus 7 QI besteht.

Basierend auf den Empfehlungen und Qualitätsindikatoren der Leitlinie und aufbauend auf den Vorarbeiten der Europäischen Joint Action Innovative Partnership for Action Against Cancer (iPAAC) wurde ein Patientenpfad über die Zertifizierungskommission der DKG e.V. entwickelt, der in den Pankreaskarzinomzentren genutzt werden sollte. Entsprechend den lokalen Gegebenheiten und dem gewünschten Grad der digitalen Unterstützung kann der Pfad adaptiert und technisch umgesetzt werden.

(<https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html> -> Viszeralonkologische Zentren).

Tabelle 22: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: R0-Resektion (seit 2013)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit R0-Resektion</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms und Resektion</p>	<p>Empfehlung 6.7</p> <p>Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).</p>	<p>a) Qualitätsziel Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen</p> <p>b) Evidenzgrundlage LoE 1a-</p>
QI 2: LK- Entfernung (seit 2013, modifiziert 2021)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Entfernung von mind. 12 LK</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms (ohne NEC/NET) und operativer Resektion</p>	<p>Empfehlung 6.29</p> <p>Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.</p>	<p>a) Qualitätsziel Mind. 12 regionäre LK im OP-Präparat</p> <p>b) Evidenzgrundlage EK</p> <p>Operative Resektion: Pankreaskopfresektion, Linksresektion, Pankreatektomie</p>
QI 3: Inhalt Pathologieberichte (modifiziert 2021)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> · pT, pN, M · Tumorgrading · Verhältnis von befallenen zu entfernten LK <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Pankreaskarzinom und Tumorresektion</p>	<p>Empfehlung 6.36</p> <p>Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.</p>	<p>a) Qualitätsziel Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte</p> <p>b) Evidenzgrundlage LoE 2b</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 4: Adjuvante Chemotherapie (modifiziert 2021)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III (ohne NET/NEC) und R0-Resektion</p>	<p><u>Empfehlung 7.1</u></p> <p>Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.</p>	<p>a) Qualitätsziel Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie</p> <p>b) Evidenzgrundlage LoE 1b</p>
QI 5: Palliative Chemotherapie (modifiziert 2021)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit palliativer Chemotherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten · mit Erstdiagnose Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, M0 und M1, ohne Tumorresektion und · mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, mit sekundärer Metastasierung (M1) ohne Metastasenresektion</p>	<p><u>Empfehlung 8.1</u></p> <p>Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 zur Verbesserung der Lebensqualität, des klinischen Benefits und der Überlebenszeit eine palliative Chemotherapie angeboten werden.</p>	<p>a) Qualitätsziel Möglichst häufig palliative Chemotherapie bei metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ECOG 0-2</p> <p>b) Evidenzgrundlage EK</p>
QI 6: Keine primäre Resektion bei metastasiertem Pankreaskarzinom (neu 2021)		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit primärer Resektion des Tumors</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose duktales Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC) mit Fernmetastasen (= Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen (M1) geltende Lymphknotenmetastasen)</p>	<p><u>Empfehlung 6.16</u></p> <p>Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.</p>	<p>a) Qualitätsziel Keine primäre Tumorresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit nachgewiesenen Fernmetastasen b) Evidenzgrundlage LoE 1 und 4</p>

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 7: Zweitlinientherapie (neu 2021)

<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Zweitlinientherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Patienten mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2 und Progress unter palliativer Erstlinientherapie</p>	<p><u>Empfehlung 8.24</u></p> <p>Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden.</p>	<p>a) Qualitätsziel Möglichst häufig Zweitlinientherapie bei Progress unter Erstlinientherapie und ECOG ≤ 2</p> <p>b) Evidenzgrundlage EK</p>
--	---	---

Konsultations-

11 Anhang

11.1 Änderungen in der Version 3

Tabelle 23: Änderungen in Version 3

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
4.1	4.1	modifiziert 2023
Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann derzeit nicht gegeben werden. Zur Risikoreduktion des Pankreaskarzinoms sollten aktuelle Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beachtet werden.	Eine <i>spezifische</i> Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht gegeben werden.	
4.26	4.2	modifiziert 2023
Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, wird eine gesunde Lebensweise empfohlen, hierzu gehören: Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum Verzicht auf Tabakkonsum	Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, soll auf hohen Alkohol- und jeglichen Tabakkonsum verzichtet werden.	
4.17	4.4	modifiziert 2023
Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert. Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, wird eine gesunde Lebensweise empfohlen. Aufgrund der vorliegenden Evidenzen sollte eine regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen werden.	Durch regelmäßige körperliche Aktivität wird das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, reduziert.	
	4.5	neu 2023
	Bestimmte Vorerkrankungen (Adipositas, Diabetes mellitus, PSC, Gallensteine / Cholezystektomie, Zystische Fibrose, Parodontitis / Zahnverlust, Systemischer Lupus Erythematodes, Psoriasis, Infektionen (Hepatitis, Tbc, Helicobacter	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	<p>pylori), Ovarialkarzinom, Nicht alkoholische Fettleber, Nierentransplantation) sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Pankreaskarzinomerkrankung assoziiert.</p> <p>Die Assoziation für diese Vorerkrankungen und das Auftreten eines Pankreaskarzinoms ist schwach.</p>	
4.29	4.8	modifiziert 2023
<p>Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden: Mitglieder von Familien mit einer bekannten, pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom prädisponiert (Tabelle 11). Bisläng nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte, hereditäre Syndrome erfüllen (Tabelle 11). Bisläng nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen, mit einem gemäß Empfehlung 4.26. familiär erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom.</p>	<p>Bisläng nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen mit einem – gemäß Statement 4.7 „familiäres Pankreaskarzinom“ familiär erhöhtem Risiko – sollen genetische Untersuchungen angeboten werden.</p>	
4.29	4.9	modifiziert 2023
<p>Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden: Mitglieder von Familien mit einer bekannten, pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom prädisponiert (Tabelle "Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome"). Bisläng nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte,</p>	<p>Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Mitglieder von Familien mit einer bekannten, wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom disponiert (

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
hereditäre Syndrome erfüllen (Tabelle "Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome"). Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen, mit einem gemäß Empfehlung 4.26 familiär erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom.		
	4.13	neu 2023
	Screening Untersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen ohne erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	4.14	neu 2023
	Screening Untersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen, für die ein erhöhtes Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom bekannt ist oder vermutet wird, nicht durchgeführt werden, da diese Faktoren das Risiko nur gering erhöhen.	
	4.15	neu 2023
	Surveillance Untersuchungen können Individuen angeboten werden, die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen (siehe Statement zum familiären Pankreaskarzinom).	
	4.16	neu 2023
	Surveillance-Untersuchungen sollen Individuen angeboten werden, die Träger einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante in einem der prädisponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 sind und mit mindestens einem am Pankreaskarzinom	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	erkrankten Angehörigen erstgradig verwandt sind.	
	4.17	neu 2023
	Surveillance-Untersuchungen sollen aufgrund des hohen Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken folgenden Individuen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> ·allen Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom oder Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Keimbahnvariante im STK11 Gen, ·allen Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante im CDKN2A Gen. 	
	4.18	neu 2023
	Surveillance-Untersuchungen können Individuen mit einer hereditären chronischen Pankreatitis unabhängig von der zu Grunde liegenden wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante angeboten werden.	
	4.19	neu 2023
	Bei der Erstuntersuchung von Hochrisiko-Individuen im Rahmen einer Surveillance sollte eine MRT/MRCP und/oder der Endoskopische Ultraschall als bildgebende Surveillance Untersuchungen eingesetzt werden.	
	4.20	neu 2023
	Screening/ Surveillance-Untersuchungen sollten mit folgendem Lebensalter erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> ·bei Hochrisiko Individuen für ein familiäres Pankreaskarzinom ohne bekannte Keimbahnmutation: Ab 50-55 Jahren oder einem Alter 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie. 	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	<p>·bei Individuen mit wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen CDKN2A-Keimbahnvarianten oder Peutz-Jeghers Syndrom (wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten STK11 Gen): Ab 40 Jahren oder 10 Jahre vor jüngsten Erkrankungsalter in der Familie.</p> <p>·bei Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante in der Keimbahn in einem der disponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 und mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten, erstgradig verwandten Angehörigen: Ab 50 Jahren oder 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie.</p> <p>·bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis: ab dem Alter von 40 Jahren bei unbekanntem Krankheitsbeginn oder 20 Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn dieser Zeitpunkt vor dem Alter von 40 Jahren liegt.</p>	
6.6	6.6	modifiziert 2023
Die Staging-Laparoskopie kann bei als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen fakultativ eingesetzt werden, insbesondere bei klinischem V. a. Peritonealkarzinose oder bei Vorliegen von signifikantem Aszites.	<p>Eine diagnostische Laparoskopie sollte bei resektablen Pankreaskarzinomen bei folgenden Konstellationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) wenn nach der Bildgebung ein großer Tumor (s. Hintergrund) vorliegt oder ii) Aszites besteht oder iii) ein erhöhter Tumormarker-Wert vorliegt (CA 19-9 > 500 U/ml, ohne Cholestase). <p>Bei diesen Situationen besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer okkulten Organmetastasierung (Lebermetastasierung und/oder Peritonealkarzinose).</p>	
6.31	6.28	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt werden. Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	modifiziert 2023
	9.1	neu 2023
	Alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben. EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.1.)	
	9.2	neu 2023
	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
	9.3	neu 2023
	Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung ein Bedarfsassessment durch ein SPV-Team (Team der spezialisierten Palliativversorgung) angeboten werden.	
	9.4	neu 2023
	Patienten mit einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	
9.19	9.5	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
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.	Supportive Therapie soll in allen Phasen der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom eingesetzt werden.	modifiziert 2023
	9.6	neu 2023
	Alle Patienten mit Pankreaskarzinom sollen ein Screening auf typische belastende Symptome erhalten. Ein Symptomscreening soll frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.	
9.32	9.7	modifiziert 2023
Zur Messung der Lebensqualität steht mit dem QLQ-C30 und dem zugehörigen spezifischen Pankreasmodul QLQ-PAN 26 ein geeignetes Instrument zur Verfügung.	Zur Erfassung der Symptome sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden.	
	9.8	neu 2023
	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.2)	
	9.9	neu 2023

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	<p>Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden.</p> <p>Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen.</p> <p>Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden.</p> <p>EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.3)</p>	
9.1	9.10	modifiziert 2023
<p>9.1. 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.</p> <p>9.2. 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).</p> <p>9.3. Diese Empfehlung gilt auch für den Einsatz und die Auswahl von Opioiden. Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz.</p> <p>9.4. Beim Pankreaskarzinom sind keine bestimmten Applikationswege (oral oder transdermal) für die Opioid-</p>	<p>Schmerzanamnese und schmerzbezogene klinische Untersuchung sollen Bestandteil jeder klinischen Vorstellung sein.</p> <p>EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (9.1)</p>	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
<p>Gabe zu bevorzugen. Mögliche gastrointestinale Probleme, insbesondere Obstipation, die auf Grund von Motilitätsstörungen entstehen können, sind zu berücksichtigen. 9.5. Der Einsatz von Adjuvantien sollte nach dem WHOStufenschema erfolgen. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz von Adjuvantien wie z. B. Antiemetika beim Pankreaskarzinom vor.</p> <p>9.6. 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.</p> <p>9.8. Ausreichende Studien zum optimalen Zeitpunkt einer Coeliacusblockade liegen nicht vor.</p> <p>9.9. Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.</p> <p>9.10. Der Stellenwert einer thorakoskopischen Splanchniektomie zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom kann nicht abschließend beurteilt werden. Es handelt sich wegen seiner Invasivität um ein Reserveverfahren.</p> <p>9.11. Die Indikation für eine Strahlentherapie mit dem alleinigen Ziel einer Schmerztherapie bildet beim Pankreaskarzinom die Ausnahme.</p> <p>9.12. Pankreasenzyme sind zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom nicht geeignet.</p> <p>9.13. Eine psychoonkologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein.</p>		
	9.11	neu 2023
	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom sollte ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährung (z.B. Nutritional Risk	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	Screening (NRS) oder Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)) erfolgen.	
9.14	9.12	modifiziert 2023
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.	Bei Ernährungsproblemen soll ein individuelles Ernährungsassessment und eine entsprechende Beratung durchgeführt werden. Diese sollte durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft* erfolgen.	
9.15	9.13	modifiziert 2023
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“.	Bei anhaltender unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme trotz Ernährungsberatung kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung oder parenterale Ernährung erwogen werden. Ziel ist der Erhalt bzw. Verbesserung des Ernährungszustandes und der Lebensqualität unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung.	
9.16	9.14	modifiziert 2023
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.	Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz bei Pankreaskarzinom sollen eine Pankreasenzymtherapie erhalten.	
9.17	9.15	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
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.	Patienten mit Pankreaskarzinom sollen vor und nach einer onkologischen Pankreasresektion eine individualisierte Ernährungsintervention erhalten.	modifiziert 2023
	9.22	neu 2023
	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomerkrankung und einer inkompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese eingesetzt werden.	
	9.23	neu 2023
	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomerkrankung und mit einer kompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese nicht eingesetzt werden.	
9.26	9.24	modifiziert 2023
Bei einer tumorbedingten funktionellen Magenausgangsstenose ist ein medikamentöser Therapieversuch gerechtfertigt, wobei die Medikamente Metoclopramid und Erythromycin im Vordergrund stehen. Eine endoskopische Stentanlage und eine	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumorbedingten Obstruktion im Magenausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stentanlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden.	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
chirurgische Intervention sind nicht empfehlenswert.	Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)	
9.27	9.25	modifiziert 2023
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.	Die Indikation zur endoskopischen Stentanlage bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO) sollte interdisziplinär mit dem endoskopierenden Gastroenterologen und dem Viszeralchirurgen gestellt werden. Das Aufklärungsgespräch mit dem Patienten sollte dabei auch mögliche Konsequenzen des Versagens der endoskopischen Therapie bzw. damit verbundener Komplikationen beinhalten. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.34.)	
	9.26	neu 2023
	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen ein operatives Vorgehen nicht mehr möglich ist, kann zur Erleichterung von Übelkeit und Erbrechen zeitweilig eine nasogastrale Sonde gelegt werden, wenn die symptomatische Therapie nicht zufriedenstellend ist. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)	
	9.27	neu 2023
	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen eine nasogastrale Sonde Linderung von Übelkeit und Erbrechen verschafft, sollte die Anlage einer Ablauf-PEG geprüft werden.	

Version 2.0	Version 3.01	Änderung
	Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)	
	9.28	neu 2023
	Bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer Chemotherapie unterziehen, kann eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin unter Nutzen-/Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutungsrisikos durchgeführt werden.	
9.34	9.29	modifiziert 2023
Eine Anschlussheilbehandlung kann unter bestimmten Umständen in Einzelfällen sinnvoll sein. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	Eine postoperative Anschlussheilbehandlung sollte dem Patienten angeboten werden. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	
	9.31	neu 2023
	Eine strukturierte Nachbetreuung sollte dem Patienten angeboten werden.	

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas	92
Abbildung 2: Anatomische Einteilung der Pankreasregionen mit den direkt am Pankreas liegenden Lymphknoten (Modifiziert nach TNM-Atlas (5. Auflage; Herausgeber: Wittekind, Ch., Klimpfinger, M., Sobin, L.H.), Springer Verlag 2005)	121
Abbildung 3: Regionäre Lymphknotenstationen (Modifiziert nach TNM-Atlas (5. Auflage; Herausgeber: Wittekind, Ch., Klimpfinger, M., Sobin, L.H.), Springer Verlag 2005) ...	121
Abbildung 4: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat.....	128
Abbildung 5: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom.....	131

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	12
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	15
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis	17
Tabelle 4: Schlüsselfragen Aktualisierung 2012/2013 und 2020/2021	24
Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 und 2021-2023 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence)	33
Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2012/2013 (Oxford-Schema)	35
Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006	38
Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006	39
Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2013-2023	40
Tabelle 10: Konsensusstärke	40
Tabelle 11: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von einzelnen Nahrungsmitteln	47
Tabelle 12: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit vom Genussmittelkonsum	53
Tabelle 13: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Lebensgewohnheiten	56
Tabelle 14: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Vorerkrankungen	60
Tabelle 15: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO]	69
Tabelle 16: Alters- und verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen.	79
Tabelle 17: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms. [199]	87
Tabelle 18: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN.	91
Tabelle 19: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.) [245]	101
Tabelle 20: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	107

Tabelle 21: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) [297]	109
Tabelle 22: Qualitätsindikatoren	199
Tabelle 23: Änderungen in Version 3	202

Konsultationssfassung

14 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien", 2. Auflage. 2020; URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>
2. ZfKD, GEKID. Krebs in Deutschland. Bauchspeicheldrüse. 2016; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c25_bauchspeicheldruese.pdf?__blob=publicationFile
3. ZfKD. Krebsarten. 2019; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html
4. Glade MJ. 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;15:523-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10378216/>
5. (WCRF) WCRF, Research AfC. Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer. Revised 2018.; URL: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/pancreatic-cancer-report.pdf>.
6. Morze J, Danielewicz A, Przybylowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. European Journal of Nutrition. 2021;60:1561-1586. URL: https://www.springer.com/journal/394https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7987633/pdf/394_2020_Article_2346.pdf
7. Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, et al. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. Nutrition Reviews. 2017;75:405-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969358/>
8. Lu P, Shu L, Shen S, Chen X, Zhang X. Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis. Nutrients. 2017;9(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067765/>
9. Zheng J, Guinter M, Merchant A, Wirth M, Zhang J, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: a systematic review. Nutr Rev. 2017;75(11):883-908. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025004/>
10. Gao Y, Ma Y, Yu M, Li G, Chen Y, Li X, et al. Poultry and Fish Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrition & Cancer. 2021;1-13
11. Zhao Z, Yin Z, Pu Z, Zhao Q. Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15:486-493.e10. URL: [http://www.elsevier.com/inca/publications/store/6/7/2/7/4/3/index.htmhttps://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30854-0/pdf](http://www.elsevier.com/inca/publications/store/6/7/2/7/4/3/index.htmhttps://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30854-0/pdf)
12. Mossine VV, Mawhinney TP, Giovannucci EL. Dried Fruit Intake and Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. Advances in nutrition (Bethesda, Md.). 2020;11:237-250. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442373/pdf/nmz085.pdf>
13. Wu QJ, Wu L, Zheng LQ, Xu X, Ji C, Gong TT. Consumption of fruit and vegetables reduces risk of pancreatic cancer: Evidence from epidemiological studies. European Journal of Cancer Prevention. 2016;25:196-205. URL: <http://journals.lww.com/eurjancerprev/pages/default.aspxhttps://www.ingentaconnect.com/content/wk/cej/2016/00000025/00000003/art00005;jsessionid=2b1s8p6lu1j.x-ic-live-03>

14. Zhao Z, Yu P, Feng X, Yin Z, Wang S, Qiu Z, et al. No associations between fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 2018;9:32250-32261. URL: <http://www.oncotarget.com/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=download&path%5B%5D=23128&path%5B%5D=72931> <https://www.oncotarget.com/article/23128/pdf/>
15. Darooghegi Mofrad M, Mozaffari H, Askari MR, Amini MR, Jafari A, Surkan PJ, et al. Potato Consumption and Risk of Site-Specific Cancers in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Advances in Nutrition*. 2021;16:16. URL: <https://academic.oup.com/advances/article-abstract/12/5/1705/6228237?redirectedFrom=fulltext>
16. Zhang D, Dai C, Zhou L, Li Y, Liu K, Deng YJ, et al. Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality. *Aging*. 2020;12:10772-10794. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346045/pdf/aging-12-103292.pdf>
17. Gaesser GA. Whole grains, refined grains, and cancer risk: A systematic review of meta-analyses of observational studies. *Nutrients*. 2020;12:1-23. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3756/pdf> https://mdpi-res.com/d_attachment/nutrients/nutrients-12-03756/article_deploy/nutrients-12-03756.pdf
18. McRae MP. The Benefits of Dietary Fiber Intake on Reducing the Risk of Cancer: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2018;17:90-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112064/pdf/main.pdf>
19. Llahi F, Gil-Lespinaud M, Unal P, de Villasante I, Castaneda J, Zamora-Ros R. Consumption of sweet beverages and cancer risk A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2021;13:1-35. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/516/pdf> https://mdpi-res.com/d_attachment/nutrients/nutrients-13-00516/article_deploy/nutrients-13-00516-v3.pdf
20. Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Sweetened Beverages Consumption and Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrition & Cancer*. 2019;71:375-384. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1578390>
21. Ghadirian P, Baillargeon J, Simard A, Perret C. Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone community in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4:895-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8634663/>
22. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1293-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208894/>
23. Silvera SA, Rohan TE, Jain M, Terry PD, Howe GR, Miller AB. Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control*. 2005;16:431-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15953985/>
24. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol*. 2002;155:783-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978580/>
25. Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1458-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204695/>

26. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ohno Y. Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *J Gastroenterol*. 2005;40:297-301. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15830290/>
27. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2003;157:1115-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796048/>
28. Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia S, Moerman CJ. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer*. 1991;48:540-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1646177/>
29. Chen J, Jiang W, Shao L, Zhong D, Wu Y, Cai J. Association between intake of antioxidants and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition*. 2016;67:744-753. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2016.1197892>
30. Wang L, Wang J, Liu X, Liu Q, Zhang G, Liang L. Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *Bioscience Reports*. 2016;36:10
31. Hua YF, Wang GQ, Jiang W, Huang J, Chen GC, Lu CD. Vitamin C Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Case-Control and Cohort Studies. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2016;11:e0148816. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747545/pdf/pone.0148816.pdf>
32. Liu Y, Wang X, Sun X, Lu S, Liu S. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2018;97:e0114. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895396/pdf/medi-97-e0114.pdf>
33. Huang X, Gao Y, Zhi X, Ta N, Jiang H, Zheng J. Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies. *Scientific Reports*. 2016;6:38936. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5150257/pdf/srep38936.pdf>
34. Zhang T, Chen H, Qin S, Wang M, Wang X, Zhang X, et al. The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies. *Bioscience Reports*. 2016;36:12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756825/>
35. Fu H, Zeng J, Liu C, Gu Y, Zou Y, Chang H. Folate Intake and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66:2368-2379. URL: <http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0163-2116https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-020-06525-7.pdf>
36. Liu W, Zhou H, Zhu Y, Tie C. Associations between dietary folate intake and risks of esophageal, gastric and pancreatic cancers: An overall and dose-response meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:86828-86842. URL: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=download&path%5B%5D=18775&path%5B%5D=60299https://www.oncotarget.com/article/18775/pdf/>
37. DGE. 13 DGE-Ernährungsbericht. 2016
38. Wei DH, Mao QQ. Vitamin B6, vitamin B12 and methionine and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2020;19:111. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534168/pdf/12937_2020_Article_628.pdf
39. Peng YF, Han MM, Huang R, Dong BB, Li L. Vitamin B6 Intake and Pancreatic Carcinoma Risk: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*. 2019;71:1061-1066. URL:

- <http://www.tandfonline.com/toc/hnuc20/currenthttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1598562>
40. Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B6 and cancer risk: A field synopsis and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376200/>
 41. Zhang X, Huang XZ, Chen WJ, Wu J, Chen Y, Wu CC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:64395-64406. URL: <https://www.oncotarget.com/article/18888/pdf/>
 42. Li L, Gai X. The association between dietary zinc intake and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2017;37:30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428431/>
 43. Abbasalizad Farhangi M, Vajdi M. Dietary Total Antioxidant Capacity (TAC) Significantly Reduces the Risk of Site-Specific Cancers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*. 2021;73:721-739. URL: <http://www.tandfonline.com/toc/hnuc20/currenthttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2020.1771385>
 44. Guo Z, Hong Y, Cheng Y. Dietary inflammatory index and pancreatic cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2021;1-9. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/abs/dietary-inflammatory-index-and-pancreatic-cancer-risk-a-systematic-review-and-doseresponse-metaanalysis/F09C050021A2B14072043B74E84D2FFD>
 45. Xie L, Mo M, Jia HX, Liang F, Yuan J, Zhu J. Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: Evidence from observational studies. *Oncotarget*. 2016;7:56915-56932. URL: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=download&path%5B%5D=10917&path%5B%5D=34570https://www.oncotarget.com/article/10917/pdf/>
 46. Gao Y, Ma Y, Yu M, Li G, Chen Y, Li X, et al. Poultry and Fish Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2022;74(1):55-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432844/>
 47. Mills PK, Beeson WL, Abbey DE, Fraser GE, Phillips RL. Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists. *Cancer*. 1988;61:2578-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3365678/>
 48. Wang Y, Gou Y, Jin W, Xiao M, Fang H. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968702/>
 49. Lugo A, Peveri G, Bosetti C, Bagnardi V, Crippa A, Orsini N, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;104:117-126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347287/>
 50. Gupta S, Gupta R, Sinha D, Mehrotra R. Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review. *Indian J Med Res*. 2018;148(1):56-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264755/>
 51. Ordóñez-Mena J, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med*. 2016;14:62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044418/>

52. Lee PN, Thornton AJ, Hamling JS. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*. 2016;80:134-63
53. Li TD, Yang HW, Wang P, Song CH, Wang KJ, Dai LP, et al. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition*. 2019;70:519-529. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2018.1551337>
54. Ran HQ, Wang JZ, Sun CQ. Coffee consumption and pancreatic cancer risk: An update meta-analysis of cohort studies. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2016;32:253-259. URL: <http://www.pjms.com.pk/index.php/pjms/article/download/8761/4012><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794517/pdf/PIMS-32-253.pdf>
55. Alguacil J, Pollan M, Gustavsson P. Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population. *Occup Environ Med*. 2003;60:570-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883017/>
56. Alguacil J, Porta M, Benavides FG, Malats N, Kogevinas M, Fernandez E, et al. Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based on job titles PANKRAS II Study Group. *Int J Epidemiol*. 2000;29:1004-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11101541/>
57. Laakkonen A, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer risk among Finnish food industry workers. *Int J Cancer*. 2006;118:2567-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380992/>
58. Fryzek JP, Garabrant DH, Harlow SD, Severson RK, Gillespie BW, Schenk M, et al. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan. *Int J Cancer*. 1997;72:62-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9212224/>
59. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med*. 2001;39:92-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148019/>
60. Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2000;57:316-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10769297/>
61. Ojajarvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2001;153:841-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323314/>
62. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med*. 2003;45:305-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12661188/>
63. Yassi A, Tate RB, Routledge M. Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study. *Am J Ind Med*. 2003;44:58-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12822136/>
64. Ji J, Hemminki K. Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden. *J Occup Environ Med*. 2006;48:283-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531832/>
65. Dun A, Zhao X, Jin X, Wei T, Gao X, Wang Y, et al. Association between night-shift work and cancer risk: Updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1-15. URL: <http://www.frontiersin.org/Oncology/about>

66. Xie F, You Y, Huang J, Guan C, Chen Z, Fang M, et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(1):4-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010525/>
67. fSolans M, Chan DSM, Mitrou P, Norat T, Romaguera D. A systematic review and meta-analysis of the 2007 WCRF/AICR score in relation to cancer-related health outcomes. *Annals of Oncology.* 2020;31:352-368. URL: [https://www.journals.elsevier.com/annals-of-oncologyhttps://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)31921-9/pdf](https://www.journals.elsevier.com/annals-of-oncologyhttps://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)31921-9/pdf)
68. Luo AJ, Feng RH, Wang XW, Wang FZ. Older age at first birth is a risk factor for pancreatic cancer: A meta-analysis. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International.* 2016;15:125-130. URL: <http://www.hbpdint.com/>
69. Prizment A, Anderson K, Hong C, Folsom A. Pancreatic cancer incidence in relation to female reproductive factors: Iowa Women's Health Study. *JOP.* 2007;8(1):16-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228129/>
70. Silveira EA, Kliemann N, Noll M, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. *Obesity Reviews.* 2021;22: URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.13088?download=true](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.13088?download=true)
71. Hidayat K, Du X, Shi BM. Body fatness at a young age and risks of eight types of cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity Reviews.* 2018;19:1385-1394. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.12705?download=true](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.12705?download=true)
72. Seo MS, Yeo J, Hwang IC, Shim JY. Risk of pancreatic cancer in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology.* 2019;38:3109-3116. URL: <https://link.springer.com/journal/10067https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10067-019-04660-9.pdf>
73. Zhang JJ, Jia JP, Shao Q, Wang YK. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies. *Primary Care Diabetes.* 2019;13:276-282. URL: [https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918\(18\)30091-3/fulltext](https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918(18)30091-3/fulltext)
74. Aune D, Sen A, Norat T, Riboli E, Folseraas T. Primary sclerosing cholangitis and the risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific reports.* 2021;11:10646. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137938/pdf/41598_2021_Article_90175.pdf
75. Fan Y, Hu J, Feng B, Wang W, Yao G, Zhai J, et al. Increased risk of pancreatic cancer related to gallstones and cholecystectomy a systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2016;45:503-509. URL: <http://journals.lww.com/pancreasjournal>
76. Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of Psoriasis with the Risk of Developing or Dying of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology.* 2019;155:1390-1403. URL: http://archderm.jamanetwork.com/issues.aspxhttps://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2753127/jamadermatology_trafford_2019_oi_190054.pdf
77. Arafa A, Eshak ES, Abdel Rahman TA, Anwar MM. Hepatitis C virus infection and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology.* 2020;65:101691
78. Leung CY, Huang HL, Rahman MM, Nomura S, Krull Abe S, Saito E, et al. Cancer incidence attributable to tuberculosis in 2015: global, regional, and national estimates. *BMC Cancer.* 2020;20:412. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218646/pdf/12885_2020_Article_6891.pdf

79. Liu H, Chen YT, Wang R, Chen XZ. Helicobacter pylori infection, atrophic gastritis, and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Medicine*. 2017;96:e7811. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571714/pdf/medi-96-e7811.pdf>
80. Liu SS, Ma XF, Zhao J, Du SX, Zhang J, Dong MZ, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health & Disease*. 2020;19:118. URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-020-01288-6.pdf>
81. Liu X, Zhang ZH, Jiang F. Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021;56:252-258. URL: <http://www.tandfonline.com/loi/igas20https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2020.1868568>
82. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28:985-995. URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32001-0/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32001-0/pdf)
83. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Epidemiologic Reviews*. 2017;39:49-58. URL: <http://epirev.oxfordjournals.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868279/pdf/mxx006.pdf>
84. Shi J, Leng W, Zhao L, Deng C, Xu C, Wang J, et al. Tooth loss and cancer risk: a dose-response meta analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2018;9:15090-15100. URL: <https://www.oncotarget.com/article/23850/pdf/>
85. Wang L, Bierbrier R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and Cutaneous Cancer Risk in Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156:158-171. URL: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2757273/jamadermatology_wang_2019_oi_190064.pdf
86. Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, Bragg F, Yang L, Bian Z, et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of pancreatic cancer: A prospective study of 05 million Chinese adults and a meta-analysis of 22 cohort studies. *Int J Cancer*. 2017;140(8):1781-1788. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063165/>
87. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2016;42:1-8. URL: <http://www.elsevier.com>
88. Kaleru T, Vankeshwaram VK, Maheshwary A, Mohite D, Khan S. Diabetes Mellitus in the Middle-Aged and Elderly Population (>45 Years) and Its Association With Pancreatic Cancer: An Updated Review. *Cureus*. 2020;12:e8884. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388804/pdf/cureus-0012-00000008884.pdf>
89. Sona MF, Myung SK, Park K, Jargalsaikhan G. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2018;48:426-433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635473/>
90. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS, Feng Z, Hoos W, Petersen GM, et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology*. 2018;155:730-739.e3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775599/>

91. Chari S, Maitra A, Matrisian L, Shrader E, Wu B, Kambadakone A, et al. Early Detection Initiative: A randomized controlled trial of algorithm-based screening in patients with new onset hyperglycemia and diabetes for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Contemp Clin Trials*. 2022;113:106659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34954100/>
92. Hatami Marbini M, Amiri F, Sajadi Hezaveh Z. Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, insulin load and risk of diabetes-related cancers: A systematic review of cohort studies. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;42:22-31. URL: [http://www.journals.elsevier.com/clinical-nutrition-espenhttps://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577\(21\)00077-2/fulltext](http://www.journals.elsevier.com/clinical-nutrition-espenhttps://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577(21)00077-2/fulltext)
93. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells LM, Morrison A, Issa E, et al. Risk of cancer incidence and mortality associated with diabetes: A systematic review with trend analysis of 203 cohorts. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31:14-22. URL: [http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/704955/description#descriptionhttps://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(20\)30410-5/fulltext](http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/704955/description#descriptionhttps://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(20)30410-5/fulltext)
94. Fang HJ, Shan SB, Zhou YH, Zhong LY. Diabetes mellitus and the risk of gastrointestinal cancer in women compared with men: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2018;18:422. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902961/pdf/12885_2018_Article_4351.pdf
95. Soltani S, Abdollahi S, Aune D, Jayedi A. Body mass index and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Scientific reports*. 2021;11:2479. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7844243/pdf/41598_2021_Article_81671.pdf
96. Pergolini I, Schorn S, Jager C, Gos R, Novotny A, Friess H, et al. Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2021;169:411-418. URL: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(20\)30448-7/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(20)30448-7/fulltext)
97. Wang Y, Yan P, Fu T, Yuan J, Yang G, Liu Y, et al. The association between gestational diabetes mellitus and cancer in women: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes and Metabolism*. 2020;46:461-471. URL: http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/709654/description#description
98. Guo Y, Liu W, Wu J. Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer risk: A meta-Analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2016;12:C229-C232. URL: <http://www.cancerjournal.nethttps://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2016;volume=12;issue=8;spage=229;epage=232;aulast=Guo>
99. Zhang Y, Sun C, Song EJ, Liang M, Shi T, Min M, et al. Is periodontitis a risk indicator for gastrointestinal cancers? A meta-analysis of cohort studies. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47:134-147. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1600-051Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13217](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1600-051Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13217)
100. Beyer G, Hoffmeister A, Michl P, Gress T, Huber W, Algül H, et al. *Z Gastroenterol*. 2022;60(3):419-521. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263785/>
101. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2018;19:758-767. URL: [http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-oncologyhttps://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30188-8/fulltext](http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-oncologyhttps://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30188-8/fulltext)
102. Heydari K, Rismantab S, Alizadeh-Navaei R, Shamshirian A, Shadmehri N, Lotfi P, et al. Risk of secondary malignancies in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis.

- European Journal of Gynaecological Oncology. 2021;42:234-243. URL: <https://ejgo.imrpress.com/EN/10.31083/j.ejgo.2021.02.2238>
103. Wang Y, Lan GB, Peng FH, Xie XB. Cancer risks in recipients of renal transplants: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 2018;9:15375-15385. URL: <https://www.oncotarget.com/article/23841/pdf/>
104. Wang G, Xu Z, Zhu J, Ren J, Chen M, He G, et al. Decreased Risk in the Pancreatic Cancer With History of Hay Fever: A Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*. 2020;8:551490. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7574341/pdf/fpubh-08-551490.pdf>
105. Karim AF, Westenberg LEH, Eurelings LEM, Otten R, Gerth van Wijk R. The association between allergic diseases and cancer: a systematic review of the literature. *Netherlands Journal of Medicine*. 2019;77:42-66
106. Cui Y, Hill AW. Atopy and Specific Cancer Sites: a Review of Epidemiological Studies. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2016;51:338-352. URL: <http://www.springer.com/humana+press/journal/12016https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12016-016-8559-2.pdf>
107. Pang Y, Holmes MV, Kartsonaki C, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Young adulthood and adulthood adiposity in relation to incidence of pancreatic cancer: a prospective study of 05 million Chinese adults and a meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71:1059-1067. URL: <https://jech.bmj.com/content/jech/71/11/1059.full.pdf>
108. Tan J, You Y, Guo F, Xu J, Dai H, Bie P. Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncology Letters*. 2017;13:1247-1255. URL: <http://www.spandidos-publications.com/ol/13/3/1247/downloadhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403376/pdf/ol-13-03-1247.pdf>
109. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:442-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9091646/>
110. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017610/>
111. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2008;40:78-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18059268/>
112. Witt H, Beer S, Rosendahl J, Chen JM, Chandak GR, Masamune A, et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet*. 2013;45:1216-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955596/>
113. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013;144:1292-302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622139/>
114. Tamura K, Yu J, Hata T, Suenaga M, Shindo K, Abe T, et al. Mutations in the pancreatic secretory enzymes CPA1 and CPB1 are associated with pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:4767-4772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669919/>
115. National Institute for Health and Care Excellence. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management NICE Guideline NG85. 2018; URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85>

116. Raimondi S, Lowenfels A, Morselli-Labate A, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):349-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510834/>
117. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64:2634-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15059921/>
118. Bartsch DK, Slater EP, Carrato A, Ibrahim IS, Guillen-Ponce C, Vasen HF, et al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2016;65:1314-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222532>
119. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69:7-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672839>
120. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, Howes N, Neoptolemos JP, Kress R, et al. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut.* 2006;55:252-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972300/>
121. Grover S, Syngal S. Hereditary pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1076-80, 1080.e1-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727885/>
122. Brune K, Lau B, Palmisano E, Canto M, Goggins M, Hruban R, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(2):119-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068195/>
123. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, Canto M, Goggins M, Moravek C, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37:153-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589608/>
124. Park W, Chen J, Chou J, Varghese A, Yu K, Wong W, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clinical Cancer Research.* 2020;26: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444418/>
125. Jahn A, Rump A, Widmann T, Heining C, Horak P, Hutter B, et al. Comprehensive cancer predisposition testing within the prospective MASTER trial identifies hereditary cancer patients and supports treatment decisions for rare cancers. *Ann Oncol.* 2022;33(11):1186-1199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988656/>
126. Daly M, Pal T, Berry M, Buys S, Dickson P, Domchek S, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406487/>
127. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, Bondy ML, Brand R, Gallinger S, et al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6:166-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658419/>
128. Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, Majithia N, Allen BA, Kidd J, et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genetics in Medicine.* 2018;20:119-127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726808/>
129. Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharakizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A, et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:3382-3390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767289/>

130. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, Lee JW, Kemel Y, Vijai J, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110:djy024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506128/>
131. Wood LD, Yurgelun MB, Goggins MG. Genetics of Familial and Sporadic Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2019;156:2041-2055. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660730/>
132. Yurgelun MB, Chittenden AB, Morales-Oyarvide V, Rubinson DA, Dunne RF, Kozak MM, et al. Germline cancer susceptibility gene variants, somatic second hits, and survival outcomes in patients with resected pancreatic cancer. *Genetics in Medicine*. 2019;21:213-223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961768/>
133. Bannon SA, Montiel MF, Goldstein JB, Dong W, Mork ME, Borrás E, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes and Outcomes in Adults with Early-Onset Pancreatic Cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018;11:679-686. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30274973>
134. Lucas AL, Frado LE, Hwang C, Kumar S, Khanna LG, Levinson EJ, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations are frequently demonstrated in both high-risk pancreatic cancer screening and pancreatic cancer cohorts. *Cancer*. 2014;120:1960-1967. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737347/>
135. Abe T, Blackford A, Tamura K, Ford M, McCormick P, Chuidian M, et al. Deleterious Germline Mutations Are a Risk Factor for Neoplastic Progression Among High-Risk Individuals Undergoing Pancreatic Surveillance. *J Clin Oncol*. 2019;37(13):1070-1080. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883245/>
136. Konings ICAW, Harinck F, Poley JW, Aalfs CM, van Rens A, Krak NC, et al. Prevalence and Progression of Pancreatic Cystic Precursor Lesions Differ Between Groups at High Risk of Developing Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2017;46:28-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846136/>
137. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Glud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:1219-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464182/>
138. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:119-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10667472/>
139. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. 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;13:559-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15756426/>
140. Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Thun MJ. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:524-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15069114/>
141. Hart PA, Chari ST. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand?. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:36-38. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30268560>
142. Homma T, Tsuchiya R. 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;9:119-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1744437/>

143. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:182-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14731128/>
144. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Jama.* 2019;322:438-444. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386141/>
145. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>
146. Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M, Levink IJM, Koopmann BDM, Chuidian M, et al. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals. *Gastroenterology.* 2022;162:772-785.e4
147. Bartsch D, Matthäi E, Mintziras I, Bauer C, Figiel J, Sina-Boemers M, et al. The German National Case Collection for Familial Pancreatic Carcinoma (FaPaCa)—Knowledge Gained in 20 Years. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(Forthcoming): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531114/>
148. Vasen H, Ibrahim I, Ponce C, Slater E, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2010-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114589/>
149. Antwi S, Fagan S, Chaffee K, Bamlet W, Hu C, Polley E, et al. Risk of Different Cancers Among First-degree Relatives of Pancreatic Cancer Patients: Influence of Proband's Susceptibility Gene Mutation Status. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(3):264-271. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982661/>
150. Overbeek K, Levink I, Koopmann B, Harinck F, Konings I, Ausems M, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut.* 2022;71(6):1152-1160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820756/>
151. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, Yeo CJ, Klein A, Blackford A, et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology.* 2018;155:740. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803839/>
152. Rebours V, Boutron-Ruault M, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* 2009;58(1):97-103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18755888/>
153. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:606-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15224285/>
154. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:766-81; quiz 665. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682259/>
155. Brentnall TA. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6:437-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107246>
156. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, Brentnall TA. Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:S82-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12297755/>

157. Canto M, Hruban R, Fishman E, Kamel I, Schulick R, Zhang Z, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology*. 2012;142(4):796-804; quiz e14-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245846/>
158. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742109/>
159. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62:339-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135763>
160. Corral JE, Mareth KF, Riegert-Johnson DL, Das A, Wallace MB. Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17:41-53. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.065>
161. Lowenfels A, Maisonneuve P, Whitcomb D, Lerch M, DiMagno E. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA*. 2001;286(2):169-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11448279/>
162. rBjornsson E, Ismael S, Nejdet S, Kilander A. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:86-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12608470/>
163. Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, Wilson JH. Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology*. 1996;43:1190-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908550/>
164. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas*. 2004;28:160-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028948/>
165. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma Study Group Participants. *Pancreas*. 2000;21:329-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075985/>
166. Balthazar EJ. Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation. *Pancreatology*. 2005;5:330-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16015017/>
167. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet*. 2000;356:190-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963196/>
168. Hanninen EL, Ricke J, Amthauer H, Rottgen R, Bohmig M, Langrehr J, 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;46:117-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15902884/>
169. Nazli O, Bozdog AD, Tansug T, Kir R, Kaymak E. The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1750-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149048/>
170. Ritts RE, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski VR. 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;9:707-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7846013/>
171. Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *Am J Surg*. 2006;191:191-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442944/>
172. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas*. 1994;9:731-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7846016/>
173. Varadarajulu S, Wallace MB. Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control*. 2004;11:15-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749619/>
174. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:844-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128348/>
175. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2658-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16393216/>
176. David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H, et al. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol*. 1998;19:423-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839131>
177. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, 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;29:438-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012297>
178. James PD, Meng ZW, Zhang M, Belletrutti PJ, Mohamed R, Ghali W, et al. The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0173687. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319148/>
179. Krishna S, Rao B, Ugbarugba E, Shah Z, Blaszczyk A, Hinton A, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2017;31:4558-4567. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378082/>
180. D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich CF, Kitano M, Numata K, Sofuni A, et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). *Eur J Radiol*. 2012;81:630-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466935>
181. D'Onofrio M, de Sio I, Mirk P, Vidili G, Bertolotto M, Cantisani V, et al. SIUMB recommendations for focal pancreatic lesions. *J Ultrasound*. 2020;23:599-606. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32886345>
182. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36:2545-2556. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791286/>
183. Sohal DP, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:3217-3230. URL: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.20.01364>

184. Chew C, O'Dwyer PJ. The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography. *Singapore Med J.* 2016;57:334-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353741>
185. Ito T, Sugiura T, Okamura Y, Yamamoto Y, Ashida R, Aramaki T, et al. The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2017;17:451-456. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298257/>
186. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Lee DH, Ahn SJ, Woo H, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *European Radiology.* 2018;28:3484-3493. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352379/>
187. Kim HJ, Park MS, Lee JY, Han K, Chung YE, Choi JY, et al. Incremental Role of Pancreatic Magnetic Resonance Imaging after Staging Computed Tomography to Evaluate Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat.* 2019;51:24-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397657/>
188. Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim YH, Yoon YS, et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. *Surgery (United States).* 2017;161:1579-1587. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237643/>
189. Wang L, Dong P, Wang WG, Tian BL. Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery.* 2017;46:119-125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890410/>
190. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, Lancaster G, Plumpton C, Lloyd-Williams H, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess.* 2018;22:1-114. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402376>
191. Yoneyama T, Tateishi U, Endo I, Inoue T. Staging accuracy of pancreatic cancer: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced PET/CT. *European Journal of Radiology.* 2014;83:1734-1739. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043494/>
192. Santhosh S, Mittal BR, Bhasin DK, Rana SS, Gupta R, Das A, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography performs better than contrast-enhanced computed tomography for metastasis evaluation in the initial staging of pancreatic adenocarcinoma. *Annals of Nuclear Medicine.* 2017;31:575-581. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689356/>
193. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, Van Eijck CHJ. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology.* 2014;40:794-804. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24755095/>
194. Kim MJ, Lee KH, Lee KT, Lee JK, Ku BH, Oh CR, et al. The value of positron emission tomography/computed tomography for evaluating metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *Pancreas.* 2012;41:897-903. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699202/>
195. Kim HR, Seo M, Nah YW, Park HW, Park SH. Clinical impact of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with resectable pancreatic cancer: Diagnosing lymph node metastasis and predicting survival. *Nuclear Medicine Communications.* 2018;39:691-698. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893751/>

196. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, Liu D, Gareen IF, Hunt E, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: Findings of the national oncologic PET registry. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49:1928-1935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997054/>
197. Einersen P, Epelboym I, Winner MD, Leung D, Chabot JA, Allendorf JD. Positron emission tomography (PET) has limited utility in the staging of pancreatic adenocarcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2014;18:1441-1444. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928186/>
198. Buchs NC, Buhler L, Bucher P, Willi JP, Frossard JL, Roth AD, et al. Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:657-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21155879>
199. Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2017;92:17-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624015/>
200. Schachter PP, Avni Y, Shimonov M, Gvirtz G, Rosen A, Czerniak A. The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2000;135:1303-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074885/>
201. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg*. 2002;235:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753036/>
202. European Study Group on Cystic Tumours of the P. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789-804. URL: <https://gut.bmj.com/content/67/5/789.long>
203. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:383-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111956/>
204. Gillis A, Cipollone I, Cousins G, Conlon K. Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review. *HPB (Oxford)*. 2015;17:377-86. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428782>
205. Ngamruengphong S, Lennon AM. Analysis of Pancreatic Cyst Fluid. *Surg Pathol Clin*. 2016;9:677-684. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926366/>
206. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17:738-753. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735806/>
207. Marchegiani G, Andrianello S, Borin A, Dal Borgo C, Perri G, Pollini T, et al. Systematic review, meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas. *Surgery*. 2018;163:1272-1279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454468/>
208. Han Y, Lee H, Kang JS, Kim JR, Kim HS, Lee JM, et al. Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size. *Gastroenterology*. 2018;154:576-584. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074452>
209. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a

- randomized multi-institutional trial. *Surg Today*. 2008;38:1021-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18958561/>
210. Ahola R, Siiki A, Vasama K, Vornanen M, Sand J, Laukkarinen J. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104:1532-1538. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28517236>
211. Alsfasser G, Leicht H, Gunster C, Rau BM, Schillinger G, Klar E. Volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2016;103:136-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505976>
212. Amini N, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:1581-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794484>
213. Lidsky ME, Sun Z, Nussbaum DP, Adam MA, Speicher PJ, Blazer DG. Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers. *Ann Surg*. 2017;266:333-338. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429020>
214. Stella M, Bissolati M, Gentile D, Arriciati A. Impact of surgical experience on management and outcome of pancreatic surgery performed in high- and low-volume centers. *Updates Surg*. 2017;69:351-358. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215039>
215. van der Geest LG, van Rijssen LB, Molenaar IQ, de Hingh IH, Groot Koerkamp B, Busch OR, et al. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. *HPB (Oxford)*. 2016;18:317-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037200>
216. Kutlu OC, Lee JE, Katz MH, Tzeng CD, Wolff RA, Varadhachary GR, et al. Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis. *Ann Surg*. 2018;267:552-560. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045744/>
217. Guller U, Warschkow R, Ackermann CJ, Schmied B, Cerny T, Ess S. Lower hospital volume is associated with higher mortality after oesophageal, gastric, pancreatic and rectal cancer resection. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14473. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28750418>
218. Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG, Busch OR, Bonsing BA, Molenaar IQ, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg*. 2014;101:1000-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844590>
219. Derogar M, Blomberg J, Sadr-Azodi O. Hospital teaching status and volume related to mortality after pancreatic cancer surgery in a national cohort. *Br J Surg*. 2015;102:548-57; discussion 557. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711855>
220. Coupland VH, Konfortion J, Jack RH, Allum W, Kocher HM, Riaz SP, et al. Resection rate, hospital procedure volume and survival in pancreatic cancer patients in England: Population-based study, 2005-2009. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:190-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705143>
221. Brahmhatt B, Bhurwal A, Lukens FJ, Buchanan MA, Stauffer JA, Asbun HJ. Pancreatic Surgery in the Older Population: A Single Institution's Experience over Two Decades. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2016;2016:8052175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28018428>
222. Bliss LA, Yang CJ, Chau Z, Ng SC, McFadden DW, Kent TS, et al. Patient selection and the volume effect in pancreatic surgery: unequal benefits?. *HPB (Oxford)*. 2014;16:899-906. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905343>

223. Bateni SB, Olson JL, Hoch JS, Canter RJ, Bold RJ. Drivers of Cost for Pancreatic Surgery: It's Not About Hospital Volume. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:3804-3811. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30218244>
224. Balzano G, Capretti G, Callea G, Cantu E, Carle F, Pezzilli R. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer A nationwide analysis in Italy. *HPB (Oxford)*. 2016;18:470-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27154812>
225. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2002;346:1128-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>
226. Ansari D, Williamsson C, Tingstedt B, Andersson B, Lindell G, Andersson R. Pancreaticoduodenectomy-the transition from a low- to a high-volume center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;49:481-484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24255988/>
227. Healy MA, Krell RW, Abdelsattar ZM, McCahill LE, Kwon D, Frankel TL, et al. Pancreatic Resection Results in a Statewide Surgical Collaborative. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22:2468-2474. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820999/>
228. Mehta HB, Parmar AD, Adhikari D, Tamirisa NP, Dimou F, Jupiter D, et al. Relative impact of surgeon and hospital volume on operative mortality and complications following pancreatic resection in Medicare patients. *Journal of Surgical Research*. 2016;204:326-334. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27565068/>
229. Capretti G, Balzano G, Gianotti L, Stella M, Ferrari G, Baccari P, et al. Management and Outcomes of Pancreatic Resections Performed in High-Volume Referral and Low-Volume Community Hospitals Lead by Surgeons Who Shared the Same Mentor: The Importance of Training. *Dig Surg*. 2018;35:42-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278493>
230. Nimptsch U, Mansky T. Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: Observational study using complete national data from 2009 to 2014. *BMJ Open*. 2017;7:e016184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882913/>
231. Krautz C, Nimptsch U, Weber GF, Mansky T, Grutzmann R. Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany. *Annals of surgery*. 2018;267:411-417. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379871/>
232. Mamidanna R, Ni Z, Anderson O, Spiegelhalter SD, Bottle A, Aylin P, et al. Surgeon volume and cancer esophagectomy, gastrectomy, and pancreatectomy: A population-based study in England. *Annals of surgery*. 2016;263:727-732. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501701/>
233. Miura F, Yamamoto M, Gotoh M, Konno H, Fujimoto J, Yanaga K, et al. Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 2 - Pancreatoduodenectomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016;23:353-363. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=610915010>
234. van der Geest LG, Besselink MG, Busch OR, de Hingh IH, van Eijck CH, Dejong CH, et al. Elderly Patients Strongly Benefit from Centralization of Pancreatic Cancer Surgery: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2002-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795767>
235. Schwarz RE. Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9:93-7. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12021902
236. Gerke H, White R, Byrne MF, Stiffier H, Mitchell RM, Hurwitz HI, et al. Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage. *Dig Liver Dis.* 2004;36:412-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248382>
237. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2005;92:356-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15672425/>
238. Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L, Redaelli CA, Friess H, Buchler MW. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 2001;181:52-9; discussion 87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248177/>
239. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:258-67; discussion 267-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10769088/>
240. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362:129-37. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071702>
241. Allen V, Gurusamy K, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson B. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD009323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383694/>
242. De Rosa A, Cameron I, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2016;18(1):13-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776846/>
243. Levy J, Tahiri M, Vanounou T, Maimon G, Bergman S. Diagnostic Laparoscopy with Ultrasound Still Has a Role in the Staging of Pancreatic Cancer: A Systematic Review of the Literature. *HPB Surg.* 2016;2016:8092109. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27122655//>
244. Ta R, O'Connor D, Sulistijo A, Chung B, Conlon K. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg.* 2019;36(3):251-260. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649825/>
245. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernandez-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology.* 2018;18:2-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191513>
246. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2004;91:586-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122610/>
247. Fusai G, Warnaar N, Sabin CA, Archibong S, Davidson BR. Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:1309-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325723>
248. Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, Szoke R, Liersch T, Becker H, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:451-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418067>

249. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg.* 2011;254:311-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606835>
250. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1651-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18351300>
251. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;246:52-60. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592291>
252. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2855-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398572>
253. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology.* 2009;55:277-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723142>
254. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, Going JJ, Glen P, Dickson EJ, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatico-duodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2010;251:1003-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485150>
255. Diener Markus K, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler Christoph M, Antes G, Knaebel H, 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; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563148/>
256. Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248633/>
257. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?. *Histopathology.* 2008;52:787-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18081813/>
258. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer.* 2009;115:3483-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536900/>
259. Gajda M, Kenig J. Treatment outcomes of pancreatic cancer in the elderly - literature review. *Folia Med Cracov.* 2018;58:49-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521511>
260. Kim SY, Weinberg L, Christophi C, Nikfarjam M. The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2017;19:475-482. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292633>
261. Sukharamwala P, Thoens J, Szuchmacher M, Smith J, DeVito P. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. *HPB (Oxford).* 2012;14:649-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954000>
262. van der Geest LG, Besselink MG, van Gestel YR, Busch OR, de Hingh IH, de Jong KP, et al. Pancreatic cancer surgery in elderly patients: Balancing between short-term harm and long-term

- benefit A population-based study in the Netherlands. *Acta Oncol.* 2016;55:278-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552841/>
263. Sho M, Murakami Y, Kawai M, Motoi F, Satoi S, Matsumoto I, et al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23:188-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763744>
264. Shirai Y, Shiba H, Horiuchi T, Saito N, Furukawa K, Sakamoto T, et al. Assessment of Surgical Outcome After Pancreatic Resection in Extremely Elderly Patients. *Anticancer Res.* 2016;36:2011-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069195>
265. Sahakyan MA, Edwin B, Kazaryan AM, Barkhatov L, Buanes T, Ignjatovic D, et al. Perioperative outcomes and survival in elderly patients undergoing laparoscopic distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24:42-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794204>
266. Renz BW, Khalil PN, Mikhailov M, Graf S, Schiergens TS, Niess H, et al. Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: A Retrospective Cohort Study. *Int J Surg.* 2016;28:118-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906329/>
267. Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, Kageyama Y, Takahashi A, Ohkohchi N, et al. Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature. *Biosci Trends.* 2016;10:300-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396698/>
268. Hsu CC, Wolfgang CL, Laheru DA, Pawlik TM, Swartz MJ, Winter JM, et al. Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:753-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311282>
269. He W, Zhao H, Chan W, Lopez D, Shroff RT, Giordano SH. Underuse of surgical resection among elderly patients with early-stage pancreatic cancer. *Surgery.* 2015;158:1226-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138347/>
270. Ansari D, Aronsson L, Fredriksson J, Andersson B, Andersson R. Safety of pancreatic resection in the elderly: a retrospective analysis of 556 patients. *Ann Gastroenterol.* 2016;29:221-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065736>
271. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford).* 2014;16:46-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461663/>
272. Lyu HG, Sharma G, Brovman E, Ejiofor J, Repaka A, Urman RD, et al. Risk Factors of Reoperation After Pancreatic Resection. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1666-1675. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341868/>
273. Turrini O, Paye F, Bachellier P, Sauvanet A, Sa CA, Le Treut YP, et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: Postoperative outcomes and long term results: A study of the French Surgical Association. *European Journal of Surgical Oncology.* 2013;39:171-178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999411/>
274. Tas F, Sen F, Odabas H, Kilic L, Keskin S, Yildiz I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:839-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996141>

275. Kleeff J, Costello E, Jackson R, Halloran C, Greenhalf W, Ghaneh P, et al. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016;115:887-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27584663/>
276. Feyko J, Hazard H, Cardinal J, Thomay A, Cho S. Pancreatectomy in Patients with Impaired Renal Function: How Risky Is It?. *Am Surg*. 2016;82:16-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802844>
277. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:2541-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247221/>
278. Katz MHG, Crane CH, Varadhachary G. Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. 2014;24:105-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635867/>
279. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, Basturk O, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2017;265:185-191. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163957>
280. National Comprehensive Cancer N. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 12020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2020; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845462/>
281. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, Muzikansky A, Fernandez-delCastillo C, Warshaw AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:2897-902. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929>
282. Barton JG, Bois JP, Sarr MG, Wood CM, Qin R, Thomsen KM, et al. Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:2050-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756875>
283. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2188-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247983>
284. Bergquist JR, Puig CA, Shubert CR, Groeschl RT, Habermann EB, Kendrick ML, et al. Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;223:52-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049786/>
285. Michelakos T, Pergolini I, Castillo CFD, Honselmann KC, Cai L, Deshpande V, et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX. *Annals of surgery*. 2019;269:733-740. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227344/>
286. Reni M, Zanon S, Balzano G, Nobile S, Pircher CC, Chiaravalli M, et al. Selecting patients for resection after primary chemotherapy for non-metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2017;28:2786-2792. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=619305107>
287. Nikfarjam M, Sehbey M, Kimchi ET, Gusani NJ, Shereef S, Avella DM, et al. Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity

- and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:915-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198960/>
288. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, Cusack JC, Charnsangavej C, Cleary KR, 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;223:154-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8597509/>
289. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, Cleary KR, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg.* 1998;85:611-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9635805/>
290. Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA, Kagan SA, Pingpank JF, Eisenberg BL. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile?. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:147-57; discussion 157-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992799/>
291. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg.* 2006;30:976-82; discussion 983-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736324/>
292. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:118-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066229>
293. Burdelski CM, Reeh M, Bogoevski D, Gebauer F, Tachezy M, Vashist YK, et al. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors. *World J Surg.* 2011;35:2756-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21938586/>
294. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Buchler MW, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome. *Ann Surg.* 2009;250:81-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561478/>
295. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner TB, Cataldo I, Campbell F, et al. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2016;16:14-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699808/>
296. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, Fishman EK, Hough DM, Lu DS, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Radiology.* 2014;270:248-260. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355035/>
297. Persigehl T, Baumhauer M, Baessler B, Beyer LP, Bludau M, Bruns C, et al. Structured Reporting of Solid and Cystic Pancreatic Lesions in CT and MRI: Consensus-Based Structured Report Templates of the German Society of Radiology (DRG). *Rofo.* 2020;192:641-656. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615626>
298. Wittel UA, Lubgan D, Ghadimi M, Belyaev O, Uhl W, Bechstein WO, et al. Consensus in determining the resectability of locally progressed pancreatic ductal adenocarcinoma – results of the Conko-007 multicenter trial. *BMC Cancer.* 2019;19:979. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640628/>
299. Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, Dervenis C. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. *HPB (Oxford).* 2016;18:633-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485057/>

300. Cao F, Li J, Li A, Li F. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: A systemic review and metaanalysis. *Oncotarget*. 2017;8:15004-15013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122342/>
301. Gebauer F, Damanakis AI, Bruns C. [Oligometastasis in pancreatic cancer : Current state of knowledge and spectrum of local therapy]. *Chirurg*. 2018;89:510-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29557488>
302. Michalski CW, Erkan M, Huser N, Muller MW, Hartel M, Friess H, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg*. 2008;25:473-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212120>
303. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy?. *European Journal of Surgical Oncology*. 2016;42:1533-1539. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423449/>
304. Hempel S, Plodeck V, Mierke F, Distler M, Aust DE, Saeger HD, et al. Para-aortic lymph node metastases in pancreatic cancer should not be considered a watershed for curative resection. *Scientific reports*. 2017;7:7688. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=626324641>
305. Kim Y, Kim SC, Song KB, Kim J, Kang DR, Lee JH, et al. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB*. 2016;18:325-331. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037201/>
306. Klaiber U, Schnaidt ES, Hinz U, Gaida MM, Heger U, Hank T, et al. Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer. *Annals of surgery*. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921051/>
307. Lowder CY, Metkus J, Epstein J, Kozak GM, Lavu H, Yeo CJ, et al. Clinical Implications of Extensive Lymph Node Metastases for Resected Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25:4004-4011. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225835/>
308. Philips P, Dunki-Jacobs E, Agle SC, Scoggins C, McMasters KM, Martin RCG. The role of hepatic artery lymph node in pancreatic adenocarcinoma: prognostic factor or a selection criterion for surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16:1051-1055. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123504/>
309. Shi HJ, Jin C, Fu DL. Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastasis: Diagnosis and assessment of unresectability. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22:10024-10037. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018110/>
310. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery (United States)*. 2016;160:136-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048934/>
311. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM, et al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?. *Cancer*. 2007;110:2484-2492. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17941009/>
312. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Uchida T. Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:567-73. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9164539

313. Massucco P, Ribero D, Sgotto E, Mellano A, Muratore A, Capussotti L. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3323-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777195>
314. Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Wada M, et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. *World J Surg*. 2007;31:147-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171496>
315. Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, Sahin TT, et al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2011;40:951-955. URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51335124>, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182148342>
316. Cordera F, Arciero CA, Li T, Watson JC, Hoffman JP. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2330-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334>
317. Yamada S, Nakao A, Fujii T, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, et al. Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?. *Pancreas*. 2009;38:e13-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18797422/>
318. Tao L, Yuan C, Ma Z, Jiang B, Xiu D. Surgical resection of a primary tumor improves survival of metastatic pancreatic cancer: A population-based study. *Cancer Management and Research*. 2017;9:471-479. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29056856/>
319. Liu X, Fu Y, Chen Q, Wu J, Gao W, Jiang K, et al. Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400836/>
320. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Yuasa Y, Sueda T. Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2010;34:1900-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376442>
321. Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:358-363. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856064>
322. Yang J, Zhang J, Lui W, Huo Y, Fu X, Yang M, et al. Patients with hepatic oligometastatic pancreatic body/tail ductal adenocarcinoma may benefit from synchronous resection. *HPB (Oxford)*. 2020;22:91-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262486/>
323. Damanakis AI, Ostertag L, Waldschmidt D, Kutting F, Quaas A, Plum P, et al. Proposal for a definition of "Oligometastatic disease in pancreatic cancer". *BMC Cancer*. 2019;19:1261. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31888547>
324. Kandel P, Wallace MB, Stauffer J, Bolan C, Raimondo M, Woodward TA, et al. Survival of Patients with Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treated with Combined Modality Treatment Including Surgical Resection: A Pilot Study. *Journal of Pancreatic Cancer*. 2018;4:88-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631861/>
325. Antoniou E, Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Polychronidis G, Pawlik TM, et al. Is resection of pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? A review of current literature. *ANZ journal of surgery*. 2016;86:973-977. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=614761362>
326. Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End

- Results database analysis. World J Gastroenterol. 2017;23:1872-1880. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348494/>
327. Lovecek M, Skalicky P, Chudacek J, Szkorupa M, Svebisova H, Lemstrova R, et al. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: Retrospective study and review of the literature. World Journal of Gastroenterology. 2017;23:6420-6428. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=618507189>
328. Liu K, Hung C, Hsueh S, Chang P, Chen Y, Lu C, et al. Lung Metastases in Patients with Stage IV Pancreatic Cancer: Prevalence, Risk Factors, and Survival Impact. Journal of clinical medicine. 2019;8:1402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500146/>
329. Ilmer M, Schiergens TS, Renz BW, Schneider C, Sargut M, Waligora R, et al. Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: Safety and outcome of resection. Surgical Oncology. 2019;31:16-21. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096074041930074X>
330. Liu Q, Zhang R, Michalski CW, Liu B, Liao Q, Kleeff J. Surgery for synchronous and metachronous single-organ metastasis of pancreatic cancer: a SEER database analysis and systematic literature review. Sci Rep. 2020;10:4444. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32157155>
331. Sakaguchi T, Valente R, Tanaka K, Sato S, Del Chiaro M. Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A review of current literature. Pancreatology. 2019;19:672-680. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31285145>
332. Schwarz M, Isenmann R, Thomsen J, Gaus W, Beger HG. Efficacy of oral ofloxacin for single-dose perioperative prophylaxis in general surgery--a controlled randomized clinical study. Langenbecks Arch Surg. 2001;386:397-401. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11735011>
333. Targarona EM, Garau J, Munoz-Ramos C, Roset F, Lite J, Matas E, 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;107:327-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106732/>
334. Kujath P, Bouchard R, Scheele J, Esnaashari H. [Current perioperative antibiotic prophylaxis]. Chirurg. 2006;77:490, 492-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773347/>
335. Barnett SP, Hodul PJ, Creech S, Pickleman J, Arahna GV. Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy. Am Surg. 2004;70:222-6; discussion 227. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15055845>
336. Friess H, Buchler MW. Efficacy of somatostatin and its analogues in pancreatic surgery and pancreatic disorders. Digestion. 1996;57 Suppl 1:97-102. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813484>
337. Gouillat C, Chipponi J, Baulieux J, Partensky C, Saric J, Gayet B. Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg. 2001;88:1456-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683740>
338. Hesse UJ, DeDecker C, Houtmeyers P, Demetter P, Ceelen W, Pattyn P, et al. Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreatico-jejunostomy. World J Surg. 2005;29:1325-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132406>

339. Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery*. 1995;117:26-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7809832>
340. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery Italian Study Group. *Br J Surg*. 1994;81:265-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156354>
341. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, 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;232:419-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973392/>
342. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2005;92:1059-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044410>
343. Konishi M, Kinoshita T, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, Takahashi S. Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2002;137:475-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926958/>
344. Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M, Matsuno Y, Kosuge T, Hirohashi S. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2002;89:573-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11972546/>
345. Heeckt P, Safi F, Binder T, Buchler M. [Free intraperitoneal tumors cells in pancreatic cancer--significance for clinical course and therapy]. *Chirurg*. 1992;63:563-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1380421/>
346. Kinoshita T, Ozaki H, Kosuge T, Shimada K. [Effectiveness of intraoperative cytological examination of peritoneal washings for patients with pancreatic cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1992;93:1410-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448048/>
347. Makary MA, Warsaw AL, Centeno BA, Willet CG, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management. *Arch Surg*. 1998;133:361-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9565114/>
348. Nakao A, Oshima K, Takeda S, Kaneko T, Kanazumi N, Inoue S, et al. Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2974-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10576385/>
349. Warsaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg*. 1991;161:26-9; discussion 29-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824810/>
350. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?. *Am J Surg*. 2001;182:120-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574081>
351. Bassi C, Stocken DD, Olah A, Friess H, Buckels J, Hickey H, et al. Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Dig Surg*. 2005;22:353-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293966>
352. Capussotti L, Massucco P, Ribero D, Vigano L, Muratore A, Calgaro M. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg*. 2003;138:1316-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662531>

353. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery*. 2005;138:618-28; discussion 628-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269290>
354. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg*. 1995;130:295-9; discussion 299-300. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887797>
355. Hartel M, Niedergethmann M, Farag-Soliman M, Sturm JW, Richter A, Trede M, et al. Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg*. 2002;168:707-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362580>
356. Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Furukawa H, Nakamori S, et al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy. *Surgery*. 1997;121:244-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9068665>
357. Jurowich C, Meyer W, Adamus R, Kaiser A. [Portal vein resection in the framework of surgical therapy of pancreatic head carcinoma: clarification of indication by improved preoperative diagnostic procedures?]. *Chirurg*. 2000;71:803-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986602>
358. Kawarada Y, Yokoi H, Isaji S, Naganuma T, Tabata M, Machishi H, et al. Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer. *Digestion*. 1999;60 Suppl 1:120-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026445>
359. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R. Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis. *Oncology*. 1996;53:47-53. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8570131>
360. Klinkenbijn JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg*. 1992;216:142-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1354435>
361. Kremer B, Vogel I, Luttges J, Kloppel G, Henne-Bruns D. Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:252-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436834>
362. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1601-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16201125>
363. Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, et al. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:427-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086174>
364. Mu DQ, Peng SY, Wang GF. Extended radical operation of pancreatic head cancer: appraisal of its clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2467-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832419>
365. Nakao A, Takeda S, Sakai M, Kaneko T, Inoue S, Sugimoto H, et al. Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection. *Pancreas*. 2004;28:289-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084973>
366. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, 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;228:508-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9790340/>
367. Roher HD, Heise JW, Goretzki PE. [Stomach saving duodenopancreatectomy Indications and contraindications The most important surgical steps]. *Zentralbl Chir.* 2000;125:961-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190613>
368. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2002;236:137-48. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12170018>
369. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Ando H. Results of a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure. *Hepatogastroenterology.* 1997;44:1536-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427018>
370. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, 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;240:738-45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492552>
371. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:935-49; discussion 949-50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381>
372. Zerbi A, Balzano G, Patuzzo R, Calori G, Braga M, Di Carlo V. Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 1995;82:975-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7648124/>
373. Diener MK, Knaebel HP, Heukaufers C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg.* 2007;245:187-200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17245171/>
374. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, Nagorney DM, Farnell MB. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:922-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137585>
375. Gebhardt C, Meyer W, Jurowich C. [Is resection of left-sided ductal pancreatic carcinoma of value?]. *Zentralbl Chir.* 2000;125:966-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190614>
376. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Kitagawa H, Arakawa H, et al. Distal pancreatectomy - does it have a role for pancreatic body and tail cancer. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:827-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684142>
377. Mayumi T, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, 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;22:15-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9387020>
378. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery.* 2006;139:288-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16546491/>
379. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified?. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:946-52; discussion 952. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14675703

380. Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba 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;388:101-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684805>
381. Choi S, Han H, Park P, Kim W, Song T, Choi S. Systematic review of the clinical significance of lymph node micrometastases of pancreatic adenocarcinoma following surgical resection. *Pancreatology.* 17(3):342-349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336226/>
382. Dasari B, Pasquali S, Vohra R, Smith A, Taylor M, Sutcliffe R, et al. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(9):1725-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055135/>
383. Elshaer M, Gravante G, Kosmin M, Riaz A, Al-Bahrani A. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99(2):101-106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869496/>
384. Karjol U, Chandranath A, Jonnada P, Cherukuru S, Annavarjula V, Morla S. Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Pancreatic Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2020;12(8):e9597. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789099/>
385. Ke K, Chen W, Chen Y. Standard and extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head: a meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):453-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164704/>
386. Kotb A, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Satyadas T. Meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials comparing standard versus extended lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of pancreas. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(3):547-561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978673/>
387. Orci L, Meyer J, Combesure C, Bühler L, Berney T, Morel P, et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2015;17(7):565-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913578/>
388. Pedrazzoli S. Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(7):577-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045226/>
389. Staerkle R, Vuille-Dit-Bille R, Soll C, Troller R, Samra J, Puhan M, et al. Extended lymph node resection versus standard resection for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1:CD011490. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471373/>
390. Svoronos C, Tsoulfas G, Katsourakis A, Noussios G, Chatzitheoklitos E, Marakis N. Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2014;84(10):706-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165093/>
391. Wang W, He Y, Wu L, Ye L, Yao L, Tang Z. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma An update meta-analysis. *Pancreatology.* 2019;19(8):1074-1080. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668841/>
392. Franceschilli M, Vinci D, Di Carlo S, Sensi B, Siragusa L, Guida A, et al. Central vascular ligation and mesentery based abdominal surgery. *Discov Oncol.* 2021;12(1):24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201479/>

393. Bhatti I, Peacock O, Awan AK, Semeraro D, Larvin M, Hall RI. Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg.* 2010;34:768-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052471/>
394. Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:892-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398060/>
395. Hellan M, Sun CL, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JD, et al. The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer. *Pancreas.* 2008;37:19-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580439/>
396. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1549-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786531/>
397. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, Wargo JA, Fernandez-del Castillo C, Thayer SP, et al. Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma?. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:261-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937477/>
398. La Torre M, Cavallini M, Ramacciato G, Cosenza G, del Monte SR, Nigri G, et al. Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma Impact on patient stratification and prognosis. *Journal of Surgical Oncology.* 2011; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21713779/>
399. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Yuasa Y, Sueda T. Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg.* 2010;34:1900-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20376442/>
400. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, 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;211:196-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670857/>
401. Pai RK, Beck AH, Mitchem J, Linehan DC, Chang DT, Norton JA. 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;35:228-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263243/>
402. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery.* 2007;141:610-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17462460/>
403. Prenzel KL, Holscher AH, Vallbohmer D, Drebber U, Gutschow CA, Monig SP, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:993-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20594789/>
404. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1337-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19418101/>
405. Sahin TT, Fujii T, Kanda M, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, et al. Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas. *Pancreas.* 2011; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705947/>
406. Showalter TN, Winter KA, Berger AC, Regine WF, Abrams RA, Safran H, 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; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934270/>
407. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, 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;15:165-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896141/>
408. Chen S, Zhan Q, Jin JB, Wu ZC, Shi Y, Cheng DF, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open middle pancreatectomy: short-term results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2017;31:962-971. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402095>
409. Xourafas D, Ashley SW, Clancy TE. Comparison of Perioperative Outcomes between Open, Laparoscopic, and Robotic Distal Pancreatectomy: an Analysis of 1815 Patients from the ACS-NSQIP Procedure-Targeted Pancreatectomy Database. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:1442-1452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573358/>
410. Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Minimally invasive surgical approaches offer earlier time to adjuvant chemotherapy but not improved survival in resected pancreatic cancer. *Surg Endosc.* 2018;32:2387-2396. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101568/>
411. Kauffmann EF, Napoli N, Menonna F, Iacopi S, Lombardo C, Bernardini J, et al. A propensity score-matched analysis of robotic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer based on margin status. *Surgical Endoscopy.* 2019;33:234-242. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943061/>
412. Boggi U, Napoli N, Costa F, Kauffmann EF, Menonna F, Iacopi S, et al. Robotic-Assisted Pancreatic Resections. *World J Surg.* 2016;40:2497-506. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206401>
413. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Pappas T, Roman SA, Sosa JA. Defining a Hospital Volume Threshold for Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg.* 2017;152:336-342. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030713>
414. Abu Hilal M, Hamdan M, Di Fabio F, Pearce NW, Johnson CD. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study. *Surg Endosc.* 2012;26:1670-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179475/>
415. Raoof M, Ituarte PHG, Woo Y, Warner SG, Singh G, Fong Y, et al. Propensity score-matched comparison of oncological outcomes between laparoscopic and open distal pancreatic resection. *The British journal of surgery.* 2018;105:578-586. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=625133363>
416. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, Boerma D, van den Boezem P, Daams F, et al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019;269:2-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30080726>
417. de Rooij T, van Hilst J, Boerma D, Bonsing BA, Daams F, van Dam RM, et al. Impact of a Nationwide Training Program in Minimally Invasive Distal Pancreatectomy (LAELAPS). *Ann Surg.* 2016;264:754-762. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741008>
418. Klompmaker S, de Rooij T, Koerkamp BG, Shankar AH, Siebert U, Besselink MG, et al. International Validation of Reduced Major Morbidity After Minimally Invasive Distal Pancreatectomy Compared With Open Pancreatectomy. *Ann Surg.* 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756173/>

419. Plotkin A, Ceppa EP, Zarzaur BL, Kilbane EM, Riall TS, Pitt HA. Reduced morbidity with minimally invasive distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2017;19:279-285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161217/>
420. Tran Cao HS, Lopez N, Chang DC, Lowy AM, Bouvet M, Baumgartner JM, et al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis. *JAMA Surgery*. 2014;149:237-243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402232/>
421. Bauman MD, Becerra DG, Kilbane EM, Zyromski NJ, Schmidt CM, Pitt HA, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic cancer is safe and effective. *Surgical Endoscopy*. 2018;32:53-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643065/>
422. Huang B, Feng L, Zhao J. Systematic review and meta-analysis of robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy for benign and malignant pancreatic lesions. *Surgical Endoscopy*. 2016;30:4078-4085. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743110/>
423. Zhao W, Liu C, Li S, Geng D, Feng Y, Sun M. Safety and efficacy for robot-assisted versus open pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2018;27:468-478. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217304/>
424. Lyman WB, Passeri M, Sastry A, Cochran A, Iannitti DA, Vrochides D, et al. Robotic-assisted versus laparoscopic left pancreatectomy at a high-volume, minimally invasive center. *Surgical Endoscopy*. 2018; URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=624876156>
425. Kornaropoulos M, Moris D, Beal E, Makris M, Mitrousias A, Petrou A, et al. Total robotic pancreaticoduodenectomy: a systematic review of the literature. *Surgical Endoscopy*. 2017;31:4382-4392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389798/>
426. McMillan MT, Zureikat AH, Hogg ME, Kowalsky SJ, Zeh HJ, Sprys MH, et al. A propensity score-matched analysis of robotic vs open pancreatoduodenectomy on incidence of pancreatic fistula. *JAMA Surgery*. 2017;152:327-335. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030724/>
427. Nickel F, Haney CM, Kowalewski KF, Probst P, Limen EF, Kalkum E, et al. Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2020;271:54-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973388/>
428. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Srivatsan Gurumurthy S, Anand Vijai N, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg*. 2017;104:1443-1450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895142/>
429. Poves I, Burdío F, Morató O, Iglesias M, Radosevic A, Ilzarbe L, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018;268:731-739. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138162/>
430. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, Brinkman DJ, van Dieren S, Dijkgraaf MG, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:199-207. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685489/>

431. Pędziwiatr M, Małczak P, Pisarska M, Major P, Wysocki M, Stefura T, et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy-systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402:841-851. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488004/>
432. Nassour I, Choti MA, Porembka MR, Yopp AC, Wang SC, Polanco PM. Robotic-assisted versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy: oncological outcomes. *Surgical Endoscopy.* 2018;32:2907-2913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280014/>
433. Schmidt CM, Glant J, Winter JM, Kennard J, Dixon J, Zhao Q, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery.* 2007;142:572-8; discussion 578-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950350/>
434. Hernandez J, Mullinax J, Clark W, Toomey P, Villadolid D, Morton C, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Ann Surg.* 2009;250:76-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561479/>
435. Munding J, Uhl W, Tannapfel A. [R classification and pancreatic ductal adenocarcinoma--R 0 is R 0]. *Z Gastroenterol.* 2011;49:1423-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21964897/>
436. C W, HJ M. TNM Klassifikation maligner Tumore. 2010
437. Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N. Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas.* 2011;40:464-468. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21289526/>
438. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Neuville A, Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:350-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17458610/>
439. Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, et al. Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: Should we include grade in AJCC staging?. *Annals of Surgical Oncology.* 2010;17:2312-2320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422460/>
440. Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M, 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:e48-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910836/>
441. Bosman FT. WHO Classification of Tumours, Volume 3. 2010;3
442. Lee SE, Jang JY, Kim MA, Kim SW. Clinical implications of immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis in resectable pancreatic cancer. *J Korean Med Sci.* 2011;26:881-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738340>
443. Kanda M, Fujii T, Sahin TT, Kanzaki A, Nagai S, Yamada S, 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;251:483-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101172>
444. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery.* 2009;146:869-881. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744432/>
445. Fatima J, Schnelltdorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk TC, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg.* 2010;145:167-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157085/>

446. Kurahara H, Takao S, Maemura K, Shinchi H, Natsugoe S, Aikou T. Impact of lymph node micrometastasis in patients with pancreatic head cancer. *World J Surg.* 2007;31:483-90; discussion 491-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17219277/>
447. Menon KV, Gomez D, Smith AM, Anthony A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP). *HPB (Oxford).* 2009;11:18-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19590619/>
448. Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, 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;31:1636-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18059219/>
449. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:511-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627216>
450. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:267-77. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227978>
451. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer.* 2009;101:908-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690548>
452. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15028824
453. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1372-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812554/>
454. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1073-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>
455. Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, Ito H, Shimizu H, Yoshidome H, et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer.* 2008;113:2448-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823024/>
456. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;(no pagination): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129987/>
457. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379:2395-5406. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575490/>
458. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected

- pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA: Journal of the American Medical Association. 2013;310:1473-1481. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24104372/>
459. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009;27:2231-2237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307500/>
460. Sinn M, Liersch T, Riess H, Gellert K, Stübs P, Waldschmidt D, et al. CONKO-006: A randomised double-blinded phase IIb-study of additive therapy with gemcitabine + sorafenib/placebo in patients with R1 resection of pancreatic cancer - Final results. Eur J Cancer. 2020;138:172-181. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890813/>
461. Sinn M, Liersch T, Gellert K, Riess H, Stübs P, Waldschmidt DT, et al. LBA18 - Conko-006: a Randomized Double-Blinded Phase Iib-Study of Adjuvant Therapy with Gemcitabine + Sorafenib/Placebo for Patients with R1-Resection of Pancreatic Cancer. Annals of Oncology. 2014;25:v1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890813/>
462. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:4000-4000. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4000
463. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018;36:1714-1768. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540>
464. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2017;35:3330-3337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817370/>
465. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:504-512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419109/>
466. Saeed H, Hnoosh D, Huang B, Durbin EB, McGrath PC, Desimone P, et al. Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer registry analysis. Journal of Surgical Oncology. 2016;114:451-455. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238300/>
467. American Society of Clinical O, Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology. 2017;2324-2328. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398845/>
468. Sun W, Leong CN, Zhang Z, Lu JJ. Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence. Radiat Oncol. 2010;5:28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398316/>
469. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg. 1985;120:899-903. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=4015380>

470. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, Erdmann J, Tran KC, Debois M, 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;246:734-40. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17968163
471. Morak MJ, van der Gaast A, Incrocci L, van Dekken H, Hermans JJ, Jeekel 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;248:1031-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092348/>
472. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358:1576-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716884/>
473. Carter R, Stocken DD, Ghaneh P, Bramhall SR, Olah A, Kelemen D, 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;124:2960-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330830>
474. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahnoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, 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;230:776-82; discussion 782-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615932/>
475. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, 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;28:4450-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20837948/>
476. Regine WF, Winter KA, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the US Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1319-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499862/>
477. Reni M, Balzano G, Aprile G, Cereda S, Passoni P, Zerbi A, et al. Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pancreatic cancer: A randomized phase II trial. *Annals of Surgical Oncology.* 2012;19:2256-2263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237835/>
478. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, Manton G, Pelissier E, Schraub S. Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study. *Radiother Oncol.* 1992;24:191-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1357725>
479. Brunner TB, Merkel S, Grabenbauer GG, Meyer T, Baum U, Papadopoulos T, 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;62:1021-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990004>
480. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival A prospective, single-institution experience. *Ann Surg.* 1997;225:621-33; discussion 633-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193189/>
481. Abrams RA, Winter KA, Safran H, Goodman KA, Regine WF, Berger AC, et al. Results of the NRG Oncology/RTOG 0848 Adjuvant Chemotherapy Question-Erlotinib+Gemcitabine for Resected

- Cancer of the Pancreatic Head: A Phase II Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Oncol*. 2020;43:173-179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985516/>
482. Goodman KA, Regine WF, Dawson LA, Ben-Josef E, Haustermans K, Bosch WR, 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;83:901-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483737>
483. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, 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;26:3503-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18640931>
484. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijnl JH, Bakkevold KE, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008;143:75-83; discussion 83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209156>
485. Andriulli A, Festa V, Botteri E, Valvano MR, Koch M, Bassi C, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1644-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012027>
486. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150:466-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878232>
487. Bradley A, Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9:4354. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867522>
488. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med*. 2010;7:e1000267. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030>
489. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2088-96. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298>
490. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2020;JCO1902274. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105518>
491. Barbier L, Turrini O, Gregoire E, Viret F, Le Treut YP, Delpero JR. Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival. *HPB (Oxford)*. 2011;13:64-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159106>
492. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kobayashi T, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011;18:567-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331805>

493. Chun YS, Cooper HS, Cohen SJ, Konski A, Burtness B, Denlinger CS, et al. Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3601-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947697>
494. Heinrich S, Schafer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC, 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;248:1014-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092346>
495. Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, Wang CH, Liederbach E, Stocker SJ, et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. *Surgery (United Kingdom)*. 2016;160:714-724. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422328/>
496. Czosnyka NM, Borgert AJ, Smith TJ. Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes - an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review. *HPB (Oxford)*. 2017;19:927-932. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747265>
497. de Geus SW, Eskander MF, Bliss LA, Kasumova GG, Ng SC, Callery MP, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resected pancreatic adenocarcinoma: A nationwide propensity score matched analysis. *Surgery*. 2017;161:592-601. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341441>
498. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: A Prospective Cohort Study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. *International Journal of Surgery*. 2016;34:96-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573691/>
499. Dhir M, Zenati MS, Hamad A, Singhi AD, Bahary N, Hogg ME, et al. FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel for Neoadjuvant Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Head Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:1896-1903. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29761331>
500. Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Iacobuzio-Donahue CA, Michor F. Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. *Cell*. 2012;148:362-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265421>
501. Zhao Q, Rashid A, Gong Y, Katz MH, Lee JE, Wolf R, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis. *Ann Diagn Pathol*. 2012;16:29-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050964/>
502. Estrella JS, Rashid A, Fleming JB, Katz MH, Lee JE, Wolf RA, et al. Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Cancer*. 2012;118:268-77. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735446>
503. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *The British journal of surgery*. 2018;105:946-958. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=625681595>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033157/pdf/BJs-105-946.pdf>
504. Mokdad AA, Minter RM, Hong Z, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:515-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621388/>

505. Matoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019;49:190-194. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608598/>
506. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein WO, Bruns C, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol*. 2015;191:7-16. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252602>
507. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Annals of surgery*. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946090/>
508. de Geus SW, Evans DB, Bliss LA, Eskander MF, Smith JK, Wolff RA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1552-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27570116>
509. Franko J, Hsu HW, Thirunavukarasu P, Frankova D, Goldman CD. Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:351-357. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863846>
510. Fisher AV, Abbott DE, Venkatesh M, Levenson GE, Campbell-Flohr SA, Ronnekleiv-Kelly SM, et al. The Impact of Hospital Neoadjuvant Therapy Utilization on Survival Outcomes for Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2661-2668. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30003452>
511. Oba A, Croce C, Hosokawa P, Meguid C, Torphy RJ, Al-Musawi MH, et al. Prognosis Based Definition of Resectability in Pancreatic Cancer: A Road Map to New Guidelines. *Annals of surgery*. 2020; URL: <http://europepmc.org/abstract/MED/32149822>, <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003859>
512. Ghaneh P, Palmer DH, Cicconi S, Halloran C, Psarelli EE, Rawcliffe CL, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:4505-4505. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4505
513. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2016;315:1844-1853. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27139057/>
514. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Annals of surgery*. 2018;268:215-222. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462005/>
515. Chen X, Liu G, Wang K, Chen G, Sun J. Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: a propensity score matched analysis. *Oncotarget*. 2017;8:47831-47840. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599299>

516. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Annals of surgery*. 2018; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596120/>
517. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016;264:457-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355262>
518. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610555/>
519. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon JM, Hentic O, Coriat R, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26:109-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362063/>
520. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561347/>
521. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:1691-1703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131140/>
522. Macarulla T, Pazo-Cid R, GuillÇ, n-Ponce C, LÇüpez R, Vera R, Reboredo M, et al. Phase I/II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Combination With Gemcitabine in Patients With Pancreatic Cancer and an ECOG Performance Status of 2. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:230-238. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523758/>
523. Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, Schumpelick V. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. 1995;82:1259-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7552013>
524. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:651-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395232>
525. Yamaguchi K, Nakamura K, Kobayashi K, Nakano K, Konomi H, Mizumoto K, et al. ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1244-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001672/>
526. Messick C, Hardacre JM, McGee MF, Siegel CT, Stellato TA, Sanabria JR, et al. Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2008;195:308-11; discussion 312. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18207129
527. Showalter TN, Rao AS, Rani Anne P, Rosato FE, Rosato EL, Andrel J, et al. Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2116-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437078>
528. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2008;87:318-25. URL:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18199514
529. Zygogianni GA, Kyrgias G, Kouvaris J, Antypas C, Skarlatos J, Armpilia C, et al. Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature. *Minerva Chir.* 2011;66:361-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873971/>
530. Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, Nemoto K, Matsuno S, Nishimura Y, et al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol.* 2008;87:326-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342968/>
531. Nagai S, Fujii T, Kodera Y, Kanda M, Sahin TT, Kanzaki A, et al. Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2011;11:68-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525774/>
532. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncology.* 2016;17:801-810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160474/>
533. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:128-138. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338442/>
534. Bernard V, Kim DU, San Lucas FA, Castillo J, Allenson K, Mulu FC, et al. Circulating Nucleic Acids Are Associated With Outcomes of Patients With Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2019;156:108-118 e4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30240661>
535. Tsai S, George B, Wittmann D, Ritch PS, Krepline AN, Aldakkak M, et al. Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2020;271:740-747. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312198/>
536. Akita H, Takahashi H, Ohigashi H, Tomokuni A, Kobayashi S, Sugimura K, et al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1061-1067. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389044/>
537. Aldakkak M, Christians KK, Krepline AN, George B, Ritch PS, Erickson BA, et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2015;17:942-952. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255895/>
538. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M, Sato S, Honda G, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer.* 2019;19:252. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898101>
539. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, Ryan DP, Deshpande V, McDonnell EI, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2015;261:12-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599322>
540. Reni M, Zanon S, Pircher C, Chiaravalli M, Macchini M, Peretti U, et al. Randomized phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine, 6 capecitabine, cisplatin (PAXG regimen) in metastatic

- pancreatic adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2017;28:v252. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220407/>
541. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J*. 1980;281:1589-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7004559/>
542. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. 1994;81:882-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8044610/>
543. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996;7:593-600. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879373/>
544. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD002093. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855985/>
545. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>
546. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:2784-2796. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247222/>
547. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:2607-2615. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17577041/>
548. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561347>
549. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, 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;23:3509-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908661/>
550. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3946-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921047/>
551. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. 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;20:3270-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149301/>
552. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:1430-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084616/>
553. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, Voi M, Rothenberg ML, Schilsky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with

- pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1999;85:1261-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10189130/>
554. Herrmann R, Bodoky G, Rushstaller T, 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:A4010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538165/>
555. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:1960-1966. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452677/>
556. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373843>
557. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638248>
558. Gargiulo P, Dietrich D, Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Scheithauer W, et al. Predicting mortality and adverse events in patients with advanced pancreatic cancer treated with palliative gemcitabine-based chemotherapy in a multicentre phase III randomized clinical trial: the APC-SAKK risk scores. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835918818351. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30636977>
559. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;5513-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858379/>
560. Romanus D, Kindler HL, Archer L, Basch E, Niedzwiecki D, Weeks J, et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012;43:205-217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104618/>
561. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581537/>
562. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, 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;28:1645-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194854>
563. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the*

- American Society of Clinical Oncology. 2007;22:12-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538165/>
564. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest oncology group-directed intergroup trial S0205. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:3605-3610. URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361304545>, <http://jco.ascopubs.org/content/28/22/3605.full.pdf+html>, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7550>
565. Okusaka T, Miyakawa H, Fujii H, Nakamori S, Satoh T, Hamamoto Y, et al. Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017;143:1053-1059. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28210843/>
566. Yamaue H, Shimizu A, Hagiwara Y, Sho M, Yanagimoto H, Nakamori S, et al. Multicenter, randomized, open-label Phase II study comparing S-1 alternate-day oral therapy with the standard daily regimen as a first-line treatment in patients with unresectable advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2017;79:813-823. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28251282/>
567. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:23-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213101>
568. Thibodeau S, Voutsadakis IA. FOLFIRINOX chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of retrospective and phase II studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7:7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300345/>
569. Stein SM, James ES, Deng Y, Cong X, Kortmansky JS, Li J, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2016;114:737-743. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27022826/>
570. Maisey N, Chau I, Cunningham D, Norman A, Seymour M, Hickish T, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3130-3136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118027/>
571. Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, Bonetto E, Oliani C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:369-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925814/>
572. Ducreux M, Rougier P, Pignon JP, Douillard JY, Seitz JF, Bugat R, et al. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol*. 2002;13:1185-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181240>
573. Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, Mitry E, Gasmi M, Raoul JL, et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut*. 2010;59:1527-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947887>
574. Tu C, Zheng F, Wang JY, Li YY, Qian KQ. An Updated Meta-analysis and System Review: is Gemcitabine+Fluoropyrimidine in Combination a Better Therapy Versus Gemcitabine Alone for Advanced and Unresectable Pancreatic Cancer?. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2015;16:5681-5686. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320435/>

575. Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomised phase II study (FIRGEM). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50:3116-3124. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454414/>
576. Bachet JB, Hammel P, Desrame J, Meurisse A, Chibaudel B, Andre T, et al. Nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil as first-line therapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma (AFUGEM GERCOR): a non-comparative, multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:337-346. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397697>
577. Zhang S, Xie W, Zou Y, Xie S, Zhang J, Yuan W, et al. First-line chemotherapy regimens for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma: A Bayesian analysis. *Cancer Management and Research*. 2018;10:5965-5978. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30538546/>
578. Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrill L, Biankin AV, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011044. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29557103>
579. Li Q, Yan H, Liu W, Zhen H, Yang Y, Cao B. Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2014;9:e104346. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25093849/>
580. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, Mattioli R, Iop A, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer*. 2005;93:185-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986036>
581. Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol*. 2003;14:97-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488300/>
582. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer*. 2012;106:1934-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555398/>
583. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, Ohkawa S, Yanagimoto H, Boku N, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:1640-1648. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547081/>
584. Sudo K, Ishihara T, Hirata N, Ozawa F, Ohshima T, Azemoto R, et al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73:389-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322377/>
585. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol*. 2004;22:3776-3783. URL: [PM:15365074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365074/)
586. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, Polyzos A, Papakotoulas P, Fountzilias G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G)

- monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2006;95:587-592. URL: [PM:16909140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16909140/), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360678/pdf/95-6603301a.pdf>
587. Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2005;16:1639-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087696/>
588. Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, Modiano M, Hurwitz H, Tchekmedyan NS, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:4441-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983112/>
589. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Kindler HL, Cusnir M, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol*. 2009;27:5506-5512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858396/>
590. Hu J, Zhao G, Wang HX, Tang L, Xu YC, Ma Y, et al. A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Hematology and Oncology*. 2011;4: URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51343155>, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-4-11>
591. Wang Y, Hu GF, Zhang QQ, Tang N, Guo J, Liu LY, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016;10:1961-1972. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358556/>
592. Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Marten A, Winkelmann C, et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). *Gut*. 2013;62:751-759. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773551/>
593. Haas M, Siveke JT, Schenk M, Lerch MM, Caca K, Freiberg-Richter J, et al. Efficacy of gemcitabine plus erlotinib in rash-positive patients with metastatic pancreatic cancer selected according to eligibility for FOLFIRINOX: A prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie-T. *European Journal of Cancer*. 2018;94:95-103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549862/>
594. Eltawil KM, Renfrew PD, Molinari M. Meta-analysis of phase III randomized trials of molecular targeted therapies for advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2012;14:260-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404265>
595. Ciliberto D, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2013;49:593-603. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989511>
596. Tong M, Wang J, Zhang H, Xing H, Wang Y, Fang Y, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus anti-angiogenesis therapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical randomized phase III trials. *Journal of Cancer*. 2019;10:968-978. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854103/>

597. Ciliberto D, Staropoli N, Chiellino S, Botta C, Tassone P, Tagliaferri P. Systematic review and meta-analysis on targeted therapy in advanced pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2016;16:249-58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852170>
598. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2002;87:161-167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12107836/>
599. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol*. 2010;28:3617-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606091>
600. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Letourneau R, Okusaka T, 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;12:256-262. URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51266088>, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70004-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70004-3)
601. Goncalves A, Gilabert M, Francois E, Dahan L, Perrier H, Lamy R, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2012;23:2799-2805. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771827>
602. Rougier P, Riess H, Manges R, Karasek P, Humblet Y, Barone C, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*. 2013;49:2633-2642. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642329/>
603. Fuchs CS, Azevedo S, Okusaka T, Van Laethem JL, Lipton LR, Riess H, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26:921-927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609246/>
604. Deplanque G, Demarchi M, Hebbar M, Flynn P, Melichar B, Atkins J, et al. A randomized, placebo-controlled phase III trial of masitinib plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2015;26:1194-1200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858497>
605. Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, Bendell JC, Beck JT, Wade Iii SM, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:4039-4047. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351344/>
606. Yamaue H, Tsunoda T, Tani M, Miyazawa M, Yamao K, Mizuno N, et al. Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study. *Cancer Science*. 2015;106:883-890. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867139/>
607. Middleton G, Palmer DH, Greenhalf W, Ghaneh P, Jackson R, Cox T, et al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2017;(no pagination): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259610/>
608. Schultheis B, Reuter D, Ebert MP, Siveke J, Kerkhoff A, Berdel WE, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype

- patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28:2429-2435. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961832/>
609. Evans TRJ, Van Cutsem E, Moore MJ, Bazin IS, Rosemurgy A, Bodoky G, et al. Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine for patients with locally-advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:354-361. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998964>
610. Melisi D, Garcia-Carbonero R, Macarulla T, Pezet D, Deplanque G, Fuchs M, et al. Galunisertib plus gemcitabine vs gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2018;119:1208-1214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318515/>
611. Schwartzberg LS, Arena FP, Bienvenu BJ, Kaplan EH, Camacho LH, Campos LT, et al. A randomized, open-label, safety and exploratory efficacy study of Kanglaite Injection (KLTi) plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Cancer*. 2017;8:1872-1883. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819385/>
612. Golan T, Geva R, Richards D, Madhusudan S, Lin BK, Wang HT, et al. LY2495655, an antityrosine kinase antibody, in pancreatic cancer: a randomized, phase 2 trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:871-879. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30051975>
613. Reni M, Cereda S, Milella M, Novarino A, Passardi A, Mambrini A, et al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2013;49:3609-3615. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899530/>
614. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38:1378-1388. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31976786>
615. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317-327. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157963>
616. Holter S, Borgida A, Dodd A, Grant R, Semotiuk K, Hedley D, et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33:3124-3129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940717/>
617. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy?. *Gynecologic Oncology*. 2015;137:343-350. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725131/>
618. Bao Z, Cao C, Geng X, Tian B, Wu Y, Zhang C, et al. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:7629-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399274>
619. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
620. Humphris JL, Patch AM, Nones K, Bailey PJ, Johns AL, McKay S, et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. 2017;152:68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856273/>
621. Johansson H, Andersson R, Bauden M, Hammes S, Holdenrieder S, Ansari D. Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22:9457-9476. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920468/>

622. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol*. 2020;38:214-222. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31765263>
623. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015;373:1490-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348216/>
624. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK, Varghese AM, Capanu M, Salo-Mullen E, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: Challenges and recommendations. *Clinical Cancer Research*. 2018;24:1326-1336. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=622381571>, <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/24/6/1326.full.pdf>
625. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520. URL: [PM:26028255, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136/pdf/nihms698054.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136/pdf/nihms698054.pdf)
626. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38:1-10. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>
627. Wang M, Shi SB, Qi JL, Tang XY, Tian J. S-1 plus CIK as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2013;30:747. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122257/>
628. Middleton G, Silcocks P, Cox T, Valle J, Wadsley J, Propper D, et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2014;15:829-840. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954781/>
629. Nishida S, Ishikawa T, Egawa S, Koido S, Yanagimoto H, Ishii J, et al. Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase II randomized study. *Cancer Immunology Research*. 2018;6:320-331. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358173/>
630. Le DT, Picozzi VJ, Ko AH, Wainberg ZA, Kindler H, Wang-Gillam A, et al. Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126960/>
631. Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, Schüll B, Schmid K, Haider K, et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *British journal of cancer*. 2003;88:1180-1184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12698181>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747555/>
632. Ciuleanu TE, Pavlovsky AV, Bodoky G, Garin AM, Langmuir VK, Kroll S, et al. A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. *Eur J Cancer*. 2009;45:1589-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188061>
633. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011;47:1676-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565490/>

634. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:2423-2429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982456/>
635. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:3914-3920. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621395/>
636. Wang-Gillam A, Chung-Pin L, Bodoky G, Dean A, Yan-Shen S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387 North American Edition:545-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615328/>
637. Macarulla T, Blanc JF, Wang-Gillam A, Chen LT, Siveke JT, Mirakhur B, et al. Liposomal irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in older patients with metastatic pancreatic cancer" A subgroup analysis of the pivotal NAPOLI-1 trial. *Journal of Geriatric Oncology*. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842038/>
638. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, Von Hoff DD, Belanger B, de Jong FA, et al. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *European Journal of Cancer*. 2019;108:78-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654298/>
639. Chen LT, Siveke JT, Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean AP, et al. Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2018;105:71-78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414528>
640. Hubner RA, Cubillo A, Blanc JF, Melisi D, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, et al. Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin. *European Journal of Cancer*. 2019;106:24-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458340/>
641. Berk V, Ozdemir N, Ozkan M, Aksoy S, Turan N, Inal A, et al. XELOX vs FOLFOX4 as second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2012;59:2635-2639. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534542/>
642. Bodoky G, Timcheva C, Spigel D, Stella P, Ciuleanu T, Pover G, et al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy[corrected] [published erratum appears in INVEST NEW DRUGS 2012; 30(3):1273-3]. *Investigational New Drugs*. 2012;30:1216-1223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21594619/>
643. Minimally invasive test may detect early pancreatic cancer. *AORN Journal*. 2007;86:1053-1053
644. Chung V, McDonough S, Philip PA, Cardin D, Wang-Gillam A, Hui L, et al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:516-522. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978579>
645. Ioka T, Ueno M, Ueno H, Park JO, Chang HM, Sasahira N, et al. TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised,

- open-label, phase 3 study (GRAPE trial). *European Journal of Cancer*. 2019;106:78-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471651/>
646. Hurwitz H, Van CE, Bendell J, Hidalgo M, Li CP, Salvo MG, et al. Ruxolitinib + capecitabine in advanced/metastatic pancreatic cancer after disease progression/intolerance to first-line therapy: JANUS 1 and 2 randomized phase III studies. *Investigational New Drugs*. 2018;36:683-695. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508247/>
647. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* (0008543X). 2015;121:1128-1137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538019/>
648. Loehrer PJ, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:4105-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969502/>
649. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol*. 2008;19:1592-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467316>
650. Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffe S, Mahipal A. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:284-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018826>
651. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, et al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94:755-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972648/>
652. Ma SJ, Prezzano KM, Hermann GM, Singh AK. Dose escalation of radiation therapy with or without induction chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol*. 2018;13:214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400962/>
653. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2013;86:516-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562768/>
654. de Geus SWL, Eskander MF, Kasumova GG, Ng SC, Kent TS, Mancias JD, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review. *Cancer*. 2017;123:4158-4167. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28708929>
655. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Mukherjee S, Crane CH, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:2654-2668. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247216/>
656. Palta M, Godfrey D, Goodman KA, Hoffe S, Dawson LA, Dessert D, et al. Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9:322-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474330/>
657. Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2011;99:108-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571383/>

658. Hurt CN, Falk S, Crosby T, McDonald A, Ray R, Joseph G, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017;116:1264-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376080/>
659. Stiel S, Matthes M, Bertram L, Ostgathe C, Elsner F, Radbruch L. [Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)]. *Schmerz*. 2010;24(6):596-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20882300/>
660. Bruera E, Kuehn N, Miller M, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1714502/>
661. Schildmann E, Groeneveld E, Denzel J, Brown A, Bernhardt F, Bailey K, et al. Discovering the hidden benefits of cognitive interviewing in two languages: The first phase of a validation study of the Integrated Palliative care Outcome Scale. *Palliat Med*. 2016;30(6):599-610. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26415736/>
662. Velikova G, Booth L, Smith A, Brown P, Lynch P, Brown J, et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):714-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14966096/>
663. Mackay T, Latenstein A, Sprangers M, van der Geest L, Creemers G, van Dieren S, et al. Relationship Between Quality of Life and Survival in Patients With Pancreatic and Periampullary Cancer: A Multicenter Cohort Analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(10):1354-1363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022643/>
664. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-2913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946039/>
665. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637832/>
666. Hendifar A, Petzel M, Zimmers T, Denlinger C, Matrisian L, Picozzi V, et al. Pancreas Cancer-Associated Weight Loss. *Oncologist*. 2019;24(5):691-701. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591550/>
667. Roeland E, Bohlke K, Baracos V, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2438-2453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432946/>
668. Schuetz P, Seres D, Lobo D, Gomes F, Kaegi-Braun N, Stanga Z. Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital. *Lancet*. 2021;398(10314):1927-1938. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656286/>
669. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, Geiser M, Deiss M, Gomes F, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2019;393(10188):2312-2321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030981/>
670. Kaegi-Braun N, Schuetz P, Mueller B, Kutz A. Association of Nutritional Support With Clinical Outcomes in Malnourished Cancer Patients: A Population-Based Matched Cohort Study. *Front Nutr*. 2020;7:603370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777987/>
671. Pathanki A, Attard J, Bradley E, Powell-Brett S, Dasari B, Isaac J, et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management. *World J*

- Gastrointest Pathophysiol. 2020;11(2):20-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318312/>
672. Roberts K, Schrem H, Hodson J, Angelico R, Dasari B, Coldham C, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB (Oxford)*. 2017;19(10):859-867. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711377/>
673. Bruno M, Haverkort E, Tijssen G, Tytgat G, van Leeuwen D. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut*. 1998;42(1):92-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9505892/>
674. Woo S, Joo J, Kim S, Park S, Han S, Kim T, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. *Pancreatology*. 16(6):1099-1105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27618657/>
675. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, et al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(7):800-806. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851751/>
676. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1115-1125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631175/>
677. Gianotti L, Besselink M, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-1048. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029989/>
678. Marimuthu K, Varadhan K, Ljungqvist O, Lobo D. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg*. 2012;255(6):1060-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549749/>
679. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD004200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437477/>
680. Hausegger KA, Thurnher S, Bodendorfer G, Zollikofer CL, Uggowitz M, Kugler C, et al. Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:403-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9456954/>
681. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut*. 2004;53:729-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082593/>
682. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet*. 1987;2:57-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2439854/>
683. Aranha GV, Prinz RA, Greenlee HB. Biliary enteric bypass for benign and malignant disease. *Am Surg*. 1987;53:403-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605859/>
684. DiFronzo LA, Egrari S, O'Connell TX. Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg*. 1998;133:820-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9711954/>

685. Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL, Hansen PD. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2003;237:86-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496534/>
686. Baron T. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1681-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11386268/>
687. Camúñez F, Echenagusia A, Simó G, Turégano F, Vázquez J, Barreiro-Meiro I. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology.* 2000;216(2):492-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924576/>
688. Law W, Choi H, Lee Y, Chu K. Palliation for advanced malignant colorectal obstruction by self-expanding metallic stents: prospective evaluation of outcomes. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(1):39-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14719149/>
689. Lowe A, Beckett C, Jowett S, May J, Stephenson S, Scally A, et al. Self-expandable metal stent placement for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction: experience in a large, single, UK centre. *Clin Radiol.* 2007;62(8):738-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17604761//>
690. Nassif T, Prat F, Meduri B, Fritsch J, Choury A, Dumont J, et al. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expandable metallic stents: results of a multicenter study. *Endoscopy.* 2003;35(6):483-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783345//>
691. Telford J, Carr-Locke D, Baron T, Tringali A, Parsons W, Gabbrielli A, et al. Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcomes from a multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(6):916-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15605006//>
692. Watt A, Faragher I, Griffin T, Rieger N, Maddern G. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg.* 2007;246(1):24-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17592286//>
693. Espinel J, Sanz O, Vivas S, Jorquera F, Muñoz F, Olcoz J, et al. Malignant gastrointestinal obstruction: endoscopic stenting versus surgical palliation. *Surg Endosc.* 2006;20(7):1083-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16703436//>
694. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, Paparelli C, Cavallaro G, et al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures Gastroenterostomy vs endoscopic stenting A randomized prospective trial. *Anticancer Res.* 24(1):269-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15015607//>
695. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, Chauvenet L, Copel L, Durand A, et al. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(1):75-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798105//>
696. Shaw C, Bassett R, Fox P, Schmeler K, Overman M, Wallace M, et al. Palliative venting gastrostomy in patients with malignant bowel obstruction and ascites. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):497-505. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965572//>
697. Rath K, Loseth D, Muscarella P, Phillips G, Fowler J, O'Malley D, et al. Outcomes following percutaneous upper gastrointestinal decompressive tube placement for malignant bowel

- obstruction in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):103-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369942//>
698. DeEulis T, Yennurajalingam S. Venting Gastrostomy at Home for Symptomatic Management of Bowel Obstruction in Advanced/Recurrent Ovarian Malignancy: A Case Series. *J Palliat Med*. 2015;18(8):722-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218581//>
699. Dittrich A, Schubert B, Kramer M, Lenz F, Kast K, Schuler U, et al. Benefits and risks of a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for decompression in patients with malignant gastrointestinal obstruction. *Support Care Cancer*. 2017;25(9):2849-2856. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434096//>
700. Issaka R, Shapiro D, Parikh N, Mulcahy M, Komanduri S, Martin J, et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc*. 2014;28(5):1668-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366189//>
701. Lilley E, Scott J, Goldberg J, Cauley C, Temel J, Epstein A, et al. Survival, Healthcare Utilization, and End-of-life Care Among Older Adults With Malignancy-associated Bowel Obstruction: Comparative Study of Surgery, Venting Gastrostomy, or Medical Management. *Ann Surg*. 2018;267(4):692-699. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151799//>
702. Pinard K, Goring T, Egan B, Koo D. Drainage Percutaneous Endoscopic Gastrostomy for Malignant Bowel Obstruction in Gastrointestinal Cancers: Prognosis and Implications for Timing of Palliative Intervention. *J Palliat Med*. 2017;20(7):774-778. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437204//>
703. Teriaky A, Gregor J, Chande N. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement for end-stage palliation of malignant gastrointestinal obstructions. *Saudi J Gastroenterol*. 18(2):95-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421713//>
704. Campagnutta E, Cannizzaro R, Gallo A, Zarrelli A, Valentini M, De Cicco M, et al. Palliative treatment of upper intestinal obstruction by gynecological malignancy: the usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gynecol Oncol*. 1996;62(1):103-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8690280//>
705. Laval G, Arvieux C, Stefani L, Villard M, Mestrallet J, Cardin N. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: a prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(6):502-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793490//>
706. Campagnutta E, Cannizzaro R. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in palliative treatment of non-operable intestinal obstruction due to gynecologic cancer: a review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(4):397-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11055494//>
707. Frere C, Bournet B, Gourgou S, Fraisse J, Canivet C, Connors J, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Newly Diagnosed Pancreatic Cancer and Factors Associated With Outcomes. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1346-1358.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843588//>
708. Tempero M, Malafa M, Al-Hawary M, Behrman S, Benson A, Cardin D, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439-457. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845462//>

709. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*. 2012;48:1283-1292. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.017>
710. Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G, Stauch M, Reitzig PC, Hahnfeld S, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:2028-2034. URL: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.55.1481>
711. Farge D, Frere C, Connors J, Ay C, Khorana A, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566-e581. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492632/>
712. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:496-520. URL: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.01461>
713. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Advances*. 2021;5:927-974. URL: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
714. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2016;27:270-274. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000413>
715. Tempero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, Ben-Josef E, Benson AB, Casper ES, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:703-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22679115/>
716. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v56-v68. URL: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
717. Khorana AA, McKernin SE, Berlin J, Hong TS, Maitra A, Moravek C, et al. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:2082-2088. URL: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.00946>
718. Elmi A, Murphy J, Hedgire S, McDermott S, Abtahi S, Halpern E, et al. Post-Whipple imaging in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: association with overall survival: a multivariate analysis. *Abdominal Radiology*. 2017;42:2101-2107. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1099-2>
719. Groot VP, Daamen LA, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Use of imaging during symptomatic follow-up after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Surgical Research*. 2018;221:152-160. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2017.08.023>
720. Daamen LA, Groot VP, Besselink MG, Bosscha K, Busch OR, Cirkel GA, et al. Detection, Treatment, and Survival of Pancreatic Cancer Recurrence in the Netherlands. *Annals of Surgery*. 2020;275:769-775. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0000000000004093>
721. Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB*. 2018;20:297-304. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.009>

722. Samawi HH, Yin Y, Lim HJ, Cheung WY. Primary Care Versus Oncology-Based Surveillance Following Adjuvant Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2017;49:429-436. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s12029-017-9988-8>
723. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 21. 2017; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>

Konsultationssfassung