

# S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom

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

**Leitlinie (Langversion)**

Das ist neu!  
Das hat sich geändert!

## Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie

**Familiäres Pankreaskarzinom** (S. [62](#)): Hier wird erstmals definiert, welchen Angehörigen von Patient\*innen mit familiärem Pankreaskarzinom welche genetischen Untersuchungen zur Abklärung eines erhöhten Karzinomrisikos angeboten werden sollen.

**Präoperative Ausbreitungsdiagnostik** (S. 79): Bei Vorliegen einer resezierbaren Tumorerkrankung wird empfohlen, präoperativ nach einem 2-phasigen Dünnschicht-CT auch ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung durchzuführen, um so evtl. vorhandene, aber in der CT nicht identifizierbare Lebermetastasen zu detektieren. Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist auch bei resektablem Primärtumor eine Resektion nicht indiziert. Alternativ zur Leber MRT kann ein FDG-PET durchgeführt werden.

**Chirurgische Therapie** (S. [89](#)):

- Da es bei der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms einen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Fallzahl auf der einen und Letalität auf der anderen Seite gibt, wird in der Leitlinie erstmals eine Mindestfallzahl für Krankenhäuser von  $\geq 20$  Pankreasresektionen (OPS-Codes: 5-524 und 5-525) pro Jahr empfohlen.
- **Kriterien der Resektabilität** (S. 95): Hinsichtlich der Resektabilität eines Pankreaskarzinoms geht die Leitlinie von der rein anatomischen Definition ab und berücksichtigt jetzt – entsprechend der Empfehlungen der International Association of Pancreatology - auch biologische Faktoren (z.B. ein CA19-9 Wert  $\geq 500$  IU/ml) sowie konditionale Voraussetzungen, d.h. den ECOG Performance Status der Patient\*innen. Um ferner eine optimale und vergleichbare Grundlage für die präoperative anatomische Beurteilung eines Pankreastumors zu schaffen, wird erstmals eine strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierten Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), empfohlen. Zudem wurde die Mindestanzahl zu resezierender Lymphknoten entsprechend der Empfehlungen der UICC auf 12 angepasst (S. [114](#)).

**Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie** (S. [126](#)):

- Hier wurde die adjuvante Therapie mit modifiziertem FOLFIRINOX bei Patient\*innen mit einem ECOG Performance Status von 0-1 aufgenommen. Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit Capecitabin sollte bei einem ECOG von  $>1$  bis 2 zum Einsatz kommen.
- Entsprechend einer Auswertung der ESPAC-3 Studie wird jetzt ein Zeitraum von bis zu 12 Wochen postoperativ als Zeitraum für den Beginn der adjuvanten Therapie wird empfohlen (S. [132](#)).
- **Neoadjuvante Therapien** (S. [136](#)): Patient\*innen mit einem borderline resektablen Pankreaskarzinom wird eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie empfohlen. Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätzten Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie erfolgen. Für die Systemtherapie eines initial als borderline resektabel oder lokal fortgeschritten eingestuftes Pankreaskarzinoms sollten wegen höherer

Effektivität Kombinationschemotherapien und zwar FOLFIRINOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel zum Einsatz kommen (S. 141). Für beide Entitäten wird deshalb auch empfohlen, nach einer neoadjuvanten Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration durchzuführen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können. Die Patienten sollten dazu in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung (gemessen an der Fallzahl behandelter Patienten) vorgestellt werden (S. 143).

#### **Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms (S. 145):**

- In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms soll sich die Wahl des optimalen Therapieregimes nach ECOG-Performance Status, Komorbidität und der Präferenz der Patient\*innen richten. Von Kombinationschemotherapien profitieren vor allem Patient\*innen mit einem ECOG Performance Status von 0-1. Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patient\*innen eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX nicht tolerieren oder nicht präferieren (S. 154). Die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel soll Patient\*innen mit einem ECOG Performance Status 0-1, relativ günstigem Komorbiditätsprofil und adäquater Supportivtherapie angeboten werden (S. 154).
- Patient\*innen mit einem ECOG Performance Status  $\geq 2$  sollten mit einer Monotherapie mit Gemcitabin behandelt werden (S. 149), während bei einem ECOG Performance Status  $\geq 3$  oder bei schlecht kontrollierter Komorbidität tumorspezifische Therapien Einzelfallentscheidungen sind.
- **Therapie in molekularen Subgruppen (S. 160):** Patient\*innen mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einer BRCA1/2 Keimbahnmutation profitieren von einer Platin-haltigen Kombinationschemotherapie. Daher sollten Patient\*innen, sofern sie grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie in Frage kommen, bzgl. des Vorliegens einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, um sie präferentiell mit einer Platin-basierten Erstlinientherapie zu behandeln. Ferner haben in dieser Patient\*innengruppe PARP-Inhibitoren, die in DNA Reparaturmechanismen eingreifen, einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Vortherapie (S. 162).
- **Immuntherapeutika in der palliativen Therapie (S. 164):** Immuncheckpoint-Inhibitoren sind dann besonders effektiv, wenn eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) im Tumor vorliegt. Die Bestimmung dieser Parameter ist daher die Voraussetzung für eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Wenn dMMR bzw. eine hochgradige MSI im Tumor vorliegt, können Checkpointinhibitoren nach Ausschöpfen aller therapeutischen Optionen beim Pankreaskarzinom eingesetzt werden.
- **Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie (S. 166):** Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) oder alternativ mit 5-FU und Oxaliplatin nach dem OFF Regime angeboten werden. Kriterien für das NAPOLI-Regime sind dabei: Karnofsky Performance Status  $\geq 70$  %, und relativ günstiges Komorbiditätsprofil. Kriterien für OFF

sind: ECOG  $\leq 2$ , periphere Polyneuropathie CTCAE Grad  $\leq 2$ , und ebenfalls relativ günstiges Komorbiditätsprofil. Auch die Patient\*innenpräferenz entscheidet über das einzusetzende Protokoll.

- **Weitere Folgetherapien bei Progress unter Erstlinientherapie** (S. 170): Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX ein Tumorprogress auftritt. Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil sollte als Zweitlinientherapie dann angeboten werden, wenn ein ECOG Performance Status von  $\geq 2$  oder Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet. Es gibt keine Daten, die den Nutzen einer Drittlinientherapie oder späteren Therapielinie zeigen. In dieser Situation steht die Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen vermehrt im Vordergrund.
- **Rolle der Strahlentherapie** (S. 171): Eine Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie kann Patient\*innen bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasierten Pankreaskarzinom zur Verbesserung der lokalen Kontrolle angeboten werden, wenn während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist. Hierzu wurden die radioonkologischen Bestrahlungskonzepte in der Leitlinie festgelegt.

# Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie .....	1
<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>9</b>
1.1. Herausgeber .....	9
1.2. Federführende Fachgesellschaft .....	9
1.3. Kontakt.....	9
1.4. Finanzierung der Leitlinie .....	9
1.5. Zitierweise.....	9
1.6. Besonderer Hinweis .....	10
1.7. Redaktioneller Hinweis .....	10
1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	11
1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	12
1.9.1. Koordination und Redaktion .....	12
1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	12
1.9.3. Patientenbeteiligung.....	16
1.9.4. Methodische Begleitung bei der 2. Aktualisierung.....	16
1.10. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	17
<b>2. Einführung.....</b>	<b>18</b>
2.1. Geltungsbereich und Zweck .....	18
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen.....	18
2.1.2. Adressaten .....	26
2.1.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie .....	26
2.1.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte .....	27
2.1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	27
2.2. Grundlagen der Methodik.....	29
2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford .....	29
2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung .....	34
2.2.3. Statements .....	36
2.2.4. Expertenkonsens (EK).....	36
2.2.5. Aktualität der Empfehlungen .....	37
2.3. Verwendete Abkürzungen.....	38
<b>3. Epidemiologie.....</b>	<b>45</b>
<b>4. Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen.....</b>	<b>46</b>
4.1. Risikofaktoren .....	46
4.1.1. Einleitung .....	46
4.1.2. Ernährung.....	46

4.1.3.	Lebensgewohnheiten .....	55
4.1.4.	Berufsbedingte Risikofaktoren .....	57
4.2.	Medikamentöse Prophylaxe .....	57
4.3.	Screening bei asymptomatischer Bevölkerung .....	58
4.4.	Risikogruppen – Identifikation und Überwachung .....	61
4.4.1.	Sporadisches Pankreaskarzinom in der Familie (sporadic pancreatic cancer: SPC) .....	61
4.4.2.	Familiäres Pankreaskarzinom (familial pancreatic cancer, FPC) .....	62
4.4.3.	Andere Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom einhergehen können .....	67
<b>5.</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>71</b>
5.1.	Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen .....	71
5.2.	Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik .....	74
5.3.	Histologie, Zytologie und Labordiagnostik .....	76
5.3.1.	Zytologische Diagnostik .....	76
5.3.2.	Laboruntersuchungen .....	76
5.3.3.	Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas .....	77
5.4.	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik .....	79
5.5.	Zystische Prozesse .....	83
5.6.	Therapieevaluation in der palliativen Situation .....	88
<b>6.</b>	<b>Chirurgische Therapie .....</b>	<b>89</b>
6.1.	Einleitung .....	89
6.1.1.	Mindestfallzahlen .....	90
6.2.	Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik .....	91
6.3.	Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom .....	94
6.3.1.	Kriterien der Resektabilität .....	95
6.3.2.	Resektion des Primärtumors bei Metastasierung .....	106
6.4.	Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen .....	108
6.5.	Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen .....	109
6.6.	Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe .....	110
6.7.	Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe .....	111
6.8.	Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom .....	111
6.8.1.	Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie .....	111
6.8.2.	Resektionsausmaß .....	112
6.8.3.	Lymphadenektomie .....	114
6.9.	Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats .....	120
6.10.	Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats .....	123

<b>7.</b>	<b>Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms</b>	<b>126</b>
7.1.	Adjuvante Therapien.....	126
7.2.	Neoadjuvante Therapien.....	136
7.3.	Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie.....	143
<b>8.</b>	<b>Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms</b>	<b>145</b>
8.1.	Einführung.....	145
8.2.	Indikation zur Chemotherapie.....	145
8.3.	Monochemotherapie .....	149
8.3.1.	Gemcitabin-Monotherapie.....	149
8.3.2.	5-FU-Monotherapie .....	151
8.4.	Kombinationstherapien.....	152
8.4.1.	5-FU-basierte Kombinationschemotherapien .....	152
8.4.2.	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien .....	154
8.5.	Molekularbiologisch gezielte Therapien .....	157
8.5.1.	Gemcitabin/Erlotinib.....	157
8.5.2.	Gemcitabin plus andere molekular gezielt wirkende Substanzen.....	159
8.6.	Therapie in molekularen Subgruppen .....	160
8.6.1.	BRCA1/2 Mutation .....	160
8.6.2.	Immuntherapeutika in der palliativen Therapie.....	164
8.7.	Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie .....	166
8.7.1.	Indikationsstellung .....	166
8.7.2.	Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie .....	166
8.7.3.	Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX .....	170
8.7.4.	Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status .....	170
8.7.5.	Behandlung in späteren (>2) Therapielinien .....	171
8.8.	Rolle der Strahlentherapie .....	171
8.8.1.	Indikation zur Strahlentherapie.....	171
8.8.2.	Strahlentherapeutische Konzepte.....	173
<b>9.</b>	<b>Supportive Therapie und Nachsorge</b>	<b>175</b>
9.1.	Schmerztherapie .....	175
9.2.	Ernährung und Tumorkachexie .....	180
9.2.1.	Enterale Ernährung .....	180
9.3.	Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms.....	183
9.3.1.	Maßnahmen bei Tumor-bedingter Cholestase .....	183
9.3.2.	Tumor-bedingte Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes .....	186
9.4.	Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom .....	189
9.5.	Nachsorge .....	190
9.5.1.	Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion .....	190

---

9.6.	Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms .....	190
<b>10.</b>	<b>Qualitätsindikatoren.....</b>	<b>191</b>
<b>11.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>194</b>
<b>12.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>195</b>
<b>13.</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>196</b>



# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom (1. Aktualisierung 2013).

## 1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH)

## 1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



## 1.3. Kontakt

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

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)

[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.4. Finanzierung der Leitlinie

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

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0, 2021, AWMF Registernummer: 032-0100L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>

## 1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

## 1.7. Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

## 1.8. 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 [1] und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1. Koordination und Redaktion

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

Leitliniensekretariat  
Pia Lorenz, M.Sc., DGVS Berlin

### 1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 1](#) 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 unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/> aufgeführt.

**Tabelle 1: Beteiligte Personen und Organisationen an der 2. Aktualisierung (2021)**

Autoren	Organisation
Benz, Stefan Rolf Prof. Dr.	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
Böck, Stefan Prof. Dr.	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
Brunner, Thomas Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Bruns, Christiane Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen (CALGP), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Caca, Karel Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV)
Dietrich, Christoph Frank Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
Djanani, Angela Oäin Dr.	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatology (ÖGGH) (Beobachterstatus)
Ellenrieder, Volker Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Esposito, Irene Univ. Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Ettrich, Thomas Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

<b>Autoren</b>	<b>Organisation</b>
Gerken, Michael Dr.	Tumorzentrum Regensburg, Bereich Registrierung
Grenacher, Lars Prof. Dr.	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)
Gress, Thomas Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Grützmann, Robert Prof. Dr.	Externer Experte
Gubler, Christoph PD Dr.	Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) (Beobachterstatus)
Hackert, Thilo Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
Heinemann, Volker Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG (AIO)
Herrmann, Ken Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Hornemann, Beate	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Keck, Tobias Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen (CALGP), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Kestler, Angelika Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Kunzmann, Volker Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Mayerle, Julia Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Michl, Patrick Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Neuendorf, Horst	Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. (AdP)
Ockenga, Johann Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
Oettle, Helmut Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Reinacher-Schick, Anke Prof. Dr. med.	Externe Expertin

<b>Autoren</b>	<b>Organisation</b>
Reudelsterz, Christine Dipl. Oec. Troph.	Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO)
Rückher, Johannes Dr.	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung
Rühling, Bernd	Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. (AdP)
Rüssel, Jörn Dr.	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)
Sadjadian, P. Dr.	Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)
Schmid, Roland M. Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Schreyer, Andreas Prof. Dr.	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG); Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)
Semrau, Sabine PD Dr.	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Seufferlein, Thomas Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Siebert, Reiner Prof. Dr.	Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Sinn, Marianne PD Dr.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG (AIO)
Tannapfel, Andrea Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP), Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Pathologie (AOP)
Uhl, Waldemar Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
Wedding, Ulrich PD Dr.	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Werner, Jens Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen (CALGP), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Zimmermann, Frank Prof. Dr.	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (ARO)

Die Leitliniengruppe der 2. Aktualisierung (2021) besteht aus Vertretern aller an der histopathologischen Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms im ambulanten und stationären Bereich beteiligten Fachgruppen, einschließlich der Selbsthilfegruppen. Die jeweiligen Fachgesellschaften bzw. Verbände wurden angeschrieben und gebeten, Vertreter ihrer Gruppierung in die Leitliniengruppe zu entsenden. Darüber hinaus konnten von den einzelnen Fachgruppen weitere interessierte Vertreter in die Leitliniengruppe entsandt werden.

Die DGf Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), DGf Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) wurden ebenfalls zur Mitarbeit eingeladen, jedoch war eine Teilnahme für die DEGAM aufgrund personeller Engpässe nicht möglich. Die DGKL und GEKID meldeten sich nicht zurück.

Die Erarbeitung der Kapitel erfolgte in Arbeitsgruppen, deren Mitglieder in [Tabelle 2](#) aufgeführt sind. Weitere Informationen zu den Mitgliedern der Arbeitsgruppen können dem Leitlinienreport entnommen werden. Die AG-Leiter sind jeweils durch Hervorhebungen gekennzeichnet.

**Tabelle 2: Mitglieder der Arbeitsgruppen**

Kapitel	Mitglieder (alphabetisch, AG-Leiter fett markiert)
Risikofaktoren/Screening/Risikogruppen	Benz S., Caca K., <b>Gress T.</b> , Kestler A., Siebert R., Werner J.
Diagnostik	Dietrich C., Esposito I., <b>Grenacher L.</b> , Herrmann K., Keck T., <b>Mayerle J.</b> , Schmid R.
Chirurgische Therapie	Bruns C., Ettrich T., Michl P., Schreyer A., <b>Tannapfel A.</b> , <b>Uhl W.</b>
Neoadjuvante/adjuvante Therapie	<b>Brunner T.</b> , Grützmann R., <b>Hackert T.</b> , Oettle H., <b>Sinn M.</b>
Palliative Therapie	<b>Heinemann V.</b> , Kunzmann V., Reinacher-Schick A., Semrau S., Zimmermann F.
Supportive Therapie	<b>Böck S.</b> , Ellenrieder V., Hornemann B., Ockenga J., Reudelsterz C., Rüssel J., Sadjadian P., <b>Wedding U.</b>
AG übergreifend	Neuendorf H., Rühling B., Seufferlein T.
AG Qualitätsindikatoren	Brunner T., Grenacher L., Kestler A., Mayerle J., Seufferlein T., Uhl W., Blödt S., <b>Follmann M.</b> , Gerken M., <b>Rückher J.</b> , <b>Wesselmann S.</b>

Die Mitglieder der Steuergruppe ([Tabelle 3](#)) werden von den an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften im Einvernehmen mit den Leitlinienkoordinatoren benannt. Sie übernehmen jeweils Verantwortung für einen Themenkomplex des Updates. Die Steuergruppe legt die Schlüsselfragen (s. Kapitel [2.1.1](#)) für das Update der Leitlinie fest und priorisiert die Bearbeitung der Fragen zeitlich. Dabei werden bei Bedarf z.B. durch Vorhandensein neuer relevanter Daten, auch unterjährig Adjustierungen vorgenommen, die in der Steuergruppe erarbeitet und

beschlossen werden. Die Mitglieder der Steuergruppe fungieren zugleich als Leiter der jeweiligen Arbeitsgruppen. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen wurden von den an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften benannt und werden den Arbeitsgruppen unter dem Gesichtspunkt, dass dort eine möglichst breite Expertise für die zu bearbeitenden Fragestellungen sichergestellt ist, zugeordnet. Über eine Internet-basierte Plattform steht den einzelnen Arbeitsgruppen eine Kommunikations- und Arbeitsplattform zur Verfügung, die eine schnelle Bearbeitung und Abstimmung der einzelnen Fragen ermöglicht. Einmal pro Jahr wird eine Konsensuskonferenz, ggf. als Präsenztreffen, durchgeführt, in dem die von den Arbeitsgruppen erstellten Empfehlungen zu den einzelnen Themenkomplexen diskutiert und abgestimmt werden.

**Tabelle 3: Steuergruppe**

**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.

### 1.9.3. Patientenbeteiligung

Vertreter der Selbsthilfeorganisation Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP) waren an der 2. Aktualisierung der Leitlinie direkt beteiligt.

### 1.9.4. Methodische Begleitung bei der 2. Aktualisierung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr med. Monika Nothacker (AWMF), Berlin
- Dr. rer. medic. Susanne Blödt (AWMF), Berlin
- Dr. Markus Follmann, MPH, MSC (DKG), Berlin
- Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (DKG), Berlin

Durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten:

- PD Dr. Petra Lynen Jansen, Berlin
- Pia Lorenz, M.Sc., Berlin

Durch externe Auftragnehmer:

- Abteilung Wissensmanagement der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG):
  - Steffi Derenz, Berlin
  - Marie-Jolin Köster, Berlin
  - Dana Rütters, Berlin
- CGS Usergroup:
  - Torsten Karge, Berlin
- PD Dr. Simone Wesselmann, MBA und Dr. Johannes Rückher, MSc; Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Aktualisierung der Qualitätsindikatoren



## 1.10. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom (Version 2.01). Diese Leitlinie ist über die folgenden Seiten zugänglich:

- Homepage der DGVS ([www.dgvs.de](http://www.dgvs.de)),
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>),
- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net)),
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)).

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

- Kurzfassung der Leitlinie,
- Patientenleitlinie (Laienversion),
- Leitlinienreport.

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/>



## 2. Einführung

### 2.1. Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen

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

Aus dieser Situation heraus wurde 2006 mit der ersten Erstellung einer interdisziplinären S3-Leitlinie zum Exokrinen Pankreaskarzinom begonnen, um die vorhandene Evidenz zu Ursachen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge dieser Erkrankung zusammenzustellen und zu bewerten.

In der ersten Aktualisierung von 2013 wurden folgende Themenkomplexe aktualisiert:

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

Im zweiten Aktualisierungsverfahren 2020/2021 wurden folgende Themenkomplexe überarbeitet und lagen den beteiligten Fachgesellschaften zur Zustimmung vor:

- Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen (Kapitel 4)
- Diagnostik (Kapitel 5)
- Chirurgische Therapie (Kapitel 6)
- Adjuvante und neoadjuvante Therapie (Kapitel 7)
- Palliative Therapie (Kapitel 8)

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

Die Schlüsselfragen der Aktualisierung 2012/2013 und 2020/2021 sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt. Diese wurden jeweils zu Beginn der Aktualisierungen von den Leitliniengruppen priorisiert.

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

<b>Schlüsselfragen</b>	
<b>Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen</b>	
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
<b>Diagnostik</b>	
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
<b>Chirurgische Therapie (kurative Intention)</b>	
Gibt es Evidenz für einen Vorteil von Mindestfallzahlen bei der Chirurgie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021

Schlüsselfragen	
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"> <li>· Alter des/der Patienten/Patientin</li> <li>· ECOG/Performance Status</li> <li>· Komorbidität (Cardiopulmonal, Leberzirrhose + port. Hypertension, Nierenfunktion)</li> <li>· Weitere Faktoren?</li> </ul>	2020/2021
<p>Welches sind biologische Kriterien der Resektabilität von Seiten des/der Patienten/Patientin?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Regionale Lymphknotenmetastasen (Biopsie/CT/PET-CT)</li> <li>· Tumormarker CA19-9</li> </ul>	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"> <li>· Extrapankreatische Tumormanifestation</li> <li>· Infiltration des Truncus coeliacus</li> <li>· Infiltration der Art. mes. Sup</li> <li>· Infiltration der Pfortader</li> <li>· Infiltration der V. mes. sup.</li> </ul>	2020/2021
Soll trotz Nachweis von Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) der Primärtumor reseziert werden?	2020/2021
Soll eine Resektion von Metastasen eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden? Falls ja – unter welchen Voraussetzungen?	2020/2021
Welche minimale Resektionsgrenze vom makroskopischen Tumorrand kann empfohlen werden?	2012/2013
Nutzen der pyloruserhaltenden Operation bei Karzinomen des Pankreaskopfes?	2012/2013

<b>Schlüsselfragen</b>	
Welches Vorgehen kann bei Adhärenz des Tumors mit umgebenden Organen empfohlen werden?	2012/2013
Nutzen einer Lymphadenektomie bei der Resektion des Pankreaskarzinoms?	2012/2013
Gibt es eine Indikation für eine Tuschemarkierung der Resektionsränder bzw. wie soll das Resektionspräparat aufgearbeitet werden?	2012/2013
Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?	2012/2013
Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?	2020/2021
Nutzen der laparoskopischen Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?	2012/2013
Gibt es eine Indikation für die laparoskopische/robotische Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?	2020/2021
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
<b>Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie</b>	
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

Schlüsselfragen	
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, mFolfirinox)?	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 zum Downsizing des Tumors mit dem Ziel, eine sekundäre Resektabilität zu erreichen (Intention: Potentiell kurativ)?	2012/2013
Gibt es Indikationen zur neoadjuvanten Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?	2020/2021
Wann sollte neoadjuvant behandelt werden? · resektabel	2020/2021

Schlüsselfragen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>· borderline resektabel (IAP Definition, anatomisch arteriell vs. venös BR, biologisch / conditional BR)</li> <li>· lokal fortgeschritten</li> </ul>	
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"> <li>· Gemcitabin</li> <li>· Folfirinox</li> <li>· Gem &amp; nab-Paclitaxel</li> </ul>	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
<b>Palliative Therapie</b>	
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"> <li>· Gemcitabin (Konventionell (1000 mg/m<sup>2</sup> über 30 Min) oder Fixed dose rate Infusion)</li> <li>· Gemcitabin plus nab-Paclitaxel</li> <li>· FOLFIRINOX</li> <li>· Andere Therapien</li> </ul>	2020/2021

Schlüsselfragen	
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
Sollte eine weitere systemische palliative Behandlung nach Versagen der Erstlinientherapie durchgeführt werden? <ul style="list-style-type: none"> <li>· OFF</li> <li>· mFOLFOX</li> <li>· mFOLFIRINOX</li> <li>· 5-FU/nal-Iri</li> <li>· Andere Therapien</li> </ul>	2020/2021
Gibt es Evidenz, die eine bestimmte Sequenz in der Zweitlinientherapie nahelegt? a) Zweitlinientherapie nach Gem b) Zweitlinientherapie nach Gem/NabPaclitaxel c) Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX	2020/2021
Welchen Verlaufparameter 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



Schlüsselfragen	
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 nichtresektablem Tumor (Intention: Palliativ)?	2012/2013
Nutzen einer primär simultanen Radiochemotherapie ohne Chance auf sekundäre Resektabilität?	2012/2013
Haben zielgerichtete Therapien (Targeted Therapy 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

Schlüsselfragen	
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

### 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 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 Patienten/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.

### 2.1.3. Verbreitung und Implementierung der Leitlinie

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

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

#### **2.1.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte**

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel für die Aktualisierung der Kapitel 4 (Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen), Kapitel 5 (Diagnostik), Kapitel 6 (Chirurgische Therapie), Kapitel 7 (Adjuvante und neoadjuvante Therapie) und Kapitel 8 (Palliative Therapie) zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffungen, Erstellung von Evidenzberichten, Steuergruppentreffen (Verpflegung, Reisekosten der Teilnehmer) und die Konsensuskonferenz (Technik, Moderatoren, Honorare).

Auch bei der 1. Aktualisierung stellte die Deutsche Krebshilfe über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel für die Aktualisierung der Kapitel 6 (Chirurgische Therapie), Kapitel 7 (Adjuvante und neoadjuvante Therapie) und Kapitel 8 (Palliative Therapie) zur Verfügung. Die Erstellung der ersten Auflage dieser Leitlinie wurden von den beteiligten Fachgesellschaften finanziert (Reisekosten, Konsensuskonferenzen), wobei die Autor\*innen der Leitlinie ausschließlich ehrenamtlich tätig waren.

Die Erarbeitung der Leitlinie, sowie die 1. und 2. Aktualisierung erfolgten in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle Autoren der 2. Aktualisierung legten während des Leitlinienprozesses mindestens eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Eine Übersicht der offengelegten Interessenkonflikte befindet sich im Leitlinienreport zur Leitlinie.

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

#### **2.1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

S3-Leitlinie sollen kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeit der Leitlinie beläuft sich auf maximal 3 Jahre (Juli 2024).

Im zweiten Aktualisierungsverfahren 2020/2021 wurden folgende Themenkomplexe überarbeitet:

- Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen (Kapitel 4)
- Diagnostik (Kapitel 5)
- Chirurgische Therapie (Kapitel 6)
- Adjuvante und neoadjuvante Therapie (Kapitel 7)
- Palliative Therapie (Kapitel 8).

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 adressiert werden:

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

E-Mail: [pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 2.2. Grundlagen der Methodik

### 2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

In der Aktualisierung 2020/2021 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 analog zum Vorgehen der 1. Aktualisierung nicht abgewertet, sondern mit einem Minus-Zeichen versehen. Für in dieser Aktualisierung nicht bearbeitete Empfehlungen 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 2012/1013 aktualisierten Kapitel [6](#), [7](#) und [8](#) das in [Tabelle 5](#) 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 7](#))

**Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 (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	Systematic review of inception	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of	Case-series or case-control studies, or	n/a

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
add a therapy? (Prognosis)	cohort studies		randomized trial*	poor quality prognostic cohort study**	
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 patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	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 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
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	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)
			long term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**		
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

\* 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.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

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;	Validating cohort study with good reference standards; or	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		CDR validated in a single population	CDR tested within one clinical centre		including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity ) of cohort studies	SR (with homogeneity ) of either retrospective cohort studies or 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
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 splitsample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses



Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity ) of casecontrol studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity ) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual case-control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and 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	Expert opinion without explicit critical appraisal, or	Expert opinion without explicit critical appraisal, or	Expert opinion without explicit critical appraisal, or	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	based on physiology, bench research or "first principles"	based on physiology, bench research or "first principles"	based on physiology, bench research or "first principles"	based on physiology, bench research or "first principles"	

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

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

### 2.2.2. 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 Leitlinienebenen dem Design und der Qualität der zugrundeliegenden Studien folgende Aspekte berücksichtigt:

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

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

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

**Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013 und 2021**

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

**Tabelle 10: Konsensusstärke**

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

### 2.2.3. 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)

In der Aktualisierung der Leitlinie von 2021 wurde Good Clinical Practice (GCP) durch Expertenkonsens (EK) ersetzt.

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. Aktualität der Empfehlungen

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

Hierbei wurden einzelne Empfehlungen der aktualisierten Themenbereiche aus der Vorgängerversion übernommen. Im Leitlinienreport befindet sich eine Übersicht der Änderungen der Leitlinieempfehlungen im Rahmen der 1. Aktualisierung 2012/2013 und der 2. Aktualisierung 2021.

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

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

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

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

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

geprüft 2021 = Die Empfehlung bzw. das Statement gab es bereits in der Version von 2013. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden durch die Leitliniengruppe in 2020/ 2021 ohne Änderungen erneut konsentiert.

modifiziert 2021 = Die Empfehlung bzw. das Statement war Bestandteil der Aktualisierung 2020/2021. Die Empfehlung bzw. das Statement wurden im Vergleich zur vorherigen Version von 2013 modifiziert.

neu 2021 = Die Empfehlung bzw. das Statement wurde im Rahmen der Aktualisierung /2021 neu erstellt.

## 2.3. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie
ACS-NSQIP	American College of Surgeons Nationales chirurgisches Qualitätsverbesserungsprogramm (Engl.: 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
ALP	Alkaline phosphatase
AOP	Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Pathologie
APM	Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin
AMS	Arteria mesenterica superior
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie (Engl.: 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)

Abkürzung	Erläuterung
BRCA 1/2	Brustkrebsgen1/2 (Engl.: Breast Cancer Associated Gene 1/2)
BRPC	Borderline-resezierbarer Bauchspeicheldrüsenkrebs (Engl.: Borderline resectable pancreatic cancer)
CA19-9	Kohlenhydrat-Antigen 19-9 (Engl.: 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 (Engl.: Carcinoembryonic antigen)
CGS	Clinical Guideline Service
CONKO	Charité Onkologie
CR	Vollständiges Ansprechen (Engl.: Complete Response)
CRM	Zirkumferentieller Resektionsrand (Engl.: Circumferential resection margin)
CT	Computertomographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Engl.: 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

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC	Ductus hepatocholedochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	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 Melanoma
FANCC/ FANCG	Fanconi-Anämie-Gruppe-C-Protein (Engl.: Fanconi anemia group C protein)
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis



Abkürzung	Erläuterung
FDA	Staatliche Überwachungsbehörde der USA für Lebensmittel und Arzneimittel (Engl.: US Food and Drug Administration)
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie
FFCD/SFRO	Französische Föderation für Tumorerkrankungen der Verdauungsorgane / Französische Gesellschaft für Radioonkologie (Franz.: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive / Société Française de Radiothérapie Oncologique)
FPC	Familial pancreatic cancer
FU	Fluorouracil
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Engl.: Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID)
Gem	Gemcitabin
GERCOR	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie
GfH	Gesellschaft für Humangenetik
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HDR	Homologe Rekombinationsreparatur (Engl.: Homology Directed Repair)
HNPCC	Hereditäres Dickdarm-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 Analyse
JPS	Japanische Pankreas-Gesellschaft (Engl.: Japan Pancreas Society)
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Erläuterung
KM	Kontrastmittel
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Lokal fortgeschritten (Engl.: locally advanced)
LAPC	LoLokal 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 (Akronym einer klinischen Studie)
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-h	Hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
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	Objektive Ansprechrate (Engl: Objective response rate)

Abkürzung	Erläuterung
OS	Gesamtüberleben (Engl.: 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	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Engl.: Progression free survival)
PICO	Patient Intervention Comparison Outcome)
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PMS	Mismatch Repair Endonuklease
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PR	Partielles Ansprechen (Engl.: Partial response)
PRIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie
PS	Performance Status
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PV	Pfortader (Engl.: Confluens venosum)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
R	Resektabel (resectable)
R0	Resektion im Gesunden
RCT	Randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SGG	Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (Société Suisse de Gastroentérologie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPC	Sporadic pancreatic cancer
SR	Systematischer Review
STK11	Serine/Threonin-Kinase 11
TC	Truncus coeliacus
TMB	Tumormutationslast (Engl.: Tumor mutational burden)
TNM	Tumor-/Nod[ul]us-/Metastase
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Engl.: Union for International Cancer Control)
US	Ultraschall
USA	United States of America
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VCI	Vena cava inferior
VMS	Vena mesenterica superior
WBC	Zahl weisser Blutkörperchen (white blood count)
WOPN	Walled-off pancreatic necrosis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

### 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](http://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 / Screening / Risikogruppen

### 4.1. Risikofaktoren

#### 4.1.1. Einleitung

„Als gesicherte Riskofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms gelten:

- Rauchen
- Starker / exzessiver Alkoholkonsum
- Adipositas

Bestimmte Erkrankungen (Diabetes mellitus, chronische Pankreatiden) 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.

#### 4.1.2. Ernährung

Aufgrund der vorliegenden Publikationen wird der Ernährung eine Rolle bei der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms eingeräumt. Konkrete Empfehlungen zu einer Risikoreduktion durch Ernährungsmaßnahmen können anhand der Datenlage nicht ausgesprochen werden.

##### 4.1.2.1. Diät

4.1.	Evidenzbasiertes Statement/ Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann derzeit nicht gegeben werden. Zur Risikoreduktion des Pankreaskarzinoms sollten aktuelle Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beachtet werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [4-12]	
	starker Konsens	

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006 aus 2006, siehe Tabelle 8.

### Hintergrund

In einer ausführlichen Literaturübersicht des World Cancer Research Funds im Jahr 1997 wurden einige Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und dem Pankreaskarzinom als wahrscheinlich angesehen, jedoch wurde keine der Assoziationen als überzeugend eingestuft [9]. In Originalpublikationen der letzten 12 Jahre fanden sich wiederholt Assoziationen zwischen Ernährungsfaktoren und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms, die mit Evidenzstärke 2b bis 3b zu bewerten sind [4-8]. Allerdings gibt es auch eine Arbeitsgruppe, die in ihren Kohortenstudien keine Assoziationen von Ernährungsfaktoren und Pankreaskarzinom fanden [10, 11]. Nichtsdestotrotz wird eine Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos als indiziert betrachtet, zumal ein solcher Zusammenhang auch aus biologischer Sicht plausibel erscheint [12].

#### 4.1.2.2. Ballaststoffzufuhr

4.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [5, 13, 14]	
	starker Konsens	

### Hintergrund

Die Studienlage zur Ballaststoffzufuhr ist widersprüchlich. In zwei Fall-Kontroll-Studien wurde eine protektive Wirkung durch erhöhte Ballaststoffzufuhr beschrieben [5, 13], dies wurde jedoch in einer anderen Fall-Kontroll-Studie für Männer nicht bestätigt [14]. Aufgrund der insgesamt unzureichenden Studienlage mit widersprüchlichen Ergebnissen kann keine positive Empfehlung ausgesprochen werden.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

**4.1.2.3. Hülsenfrüchte**

4.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Eine erhöhte Aufnahme von Hülsenfrüchten zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [15, 16]	
	starker Konsens	

**Hintergrund**

In zwei Kohortenstudien, die in spezifischen Bevölkerungsgruppen (Adventisten) durchgeführt wurden, fand sich ein protektiver Effekt von Hülsenfrüchten auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms [15, 16]. Da es sich jedoch in beiden Publikationen um eine sehr spezielle Studienpopulation handelt, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen und deshalb eine allgemeine Empfehlung nicht ausgesprochen werden.

**4.1.2.4. Obst und Gemüse**

4.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Ein Vorteil durch erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme zur Reduktion des Risikos eines Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht eindeutig belegt.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [4, 5, 17-20]	
	starker Konsens	

**Hintergrund**

In mehreren Fall-Kontroll-Studien wurde eine risikosenkende Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos durch vermehrten Obst- und Gemüseverzehr beobachtet [4, 5, 17, 18]. Allerdings wurde in einer Kohortenstudie, die im Vergleich zur Fall-Kontroll-Studie als relevanter erachtet wird, kein Zusammenhang zwischen Obst- und Gemüseverzehr und Pankreaskarzinomrisiko gefunden [19]. Dennoch wird eine Empfehlung zu einer Förderung des Obst- und Gemüsekonsums als wünschenswert eingestuft, da regelmäßiger Obst- und Gemüsekonsum das Krebsrisiko generell senkt [20].

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.



**4.1.2.5. Vitamin C**

4.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	Eine Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrung ist möglicherweise förderlich zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [5, 21]	
	mehrheitliche Zustimmung	

**Hintergrund**

Zwei Fall-Kontroll-Studien deuten auf einen protektiven Zusammenhang zwischen höherer Vitamin C-Zufuhr aus der Nahrung und dem Pankreaskarzinom hin [5, 21]. Die Empfehlungsstärke wird allerdings eingeschränkt durch Limitationen, die beide Studien aufweisen. In der Arbeit von Lin et al. [21] sind Größen wie Alter und Rauchen unzureichend berücksichtigt und die Fallzahlen klein. In der Studie von Ji et al. [5] konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin C-haltiger Nahrung und Pankreaskarzinomrisiko nur bei Männern beschrieben werden.

**4.1.2.6. Fettreduktion**

4.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Fettreduktion in der Nahrung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [5, 8, 22, 23]	
	Konsens	

**Hintergrund**

In einer Kohortenstudie bei männlichen Rauchern war die erhöhte Zufuhr gesättigter Fette mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [22]. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer ökologischen Untersuchung [23]. Jedoch wurde in anderen Kohortenstudien kein Zusammenhang [8] bzw. in einer asiatischen Population sogar ein inverser Zusammenhang beschrieben [5].

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

**4.1.2.7. Cholesterin**

4.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Eine cholesterinarme Ernährung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [10, 21]	
	starker Konsens	

**Hintergrund**

In einer Fall-Kontroll-Studie fand sich ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko in der Gruppe mit hoher Cholesterinzufuhr [21], jedoch konnte diese Beobachtung in einer Kohortenstudie nicht bestätigt werden [10].

**4.1.2.8. Rotes Fleisch**

4.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [5, 8, 10, 24]	
	starker Konsens	

**Hintergrund**

Die Studienlage zu dieser Thematik ist widersprüchlich. In einer Kohortenstudie war der Verzehr von rotem Fleisch mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [8]. Allerdings blieb unklar, ob das rote Fleisch selbst oder die Zubereitungsart des Fleisches für diese Risikoassoziation verantwortlich ist [24]. In zwei anderen Studien, davon eine Kohortenstudie von Michaud et al. [10], konnte kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von rotem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko gefunden werden [5]. Somit muss angenommen werden, dass die von Nothlings [8] beschriebene positive Assoziation am ehesten durch die Zubereitungsart und weniger wahrscheinlich durch Genuß des roten Fleisches selbst verursacht war. Dies führt zu der Gesamtbewertung, dass die Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch nicht mit einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos assoziiert ist.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

**4.1.2.9. Weißes Fleisch**

4.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Ein Zusammenhang zwischen bevorzugter Aufnahme von weißem Fleisch und Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht beschrieben werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [8, 24]	
	starker Konsens	

**Hintergrund**

Zu dieser Thematik liegen zwei Studien vor, die beide keine Assoziation für den Verzehr von weißem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko gefunden haben [8, 24].

**4.1.2.10. Geräucherte/gegrillte Speisen**

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen kann mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sein.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [24-26]	
	Mehrheitliche Zustimmung	

**Hintergrund**

Drei Studien zeigen, dass der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko verbunden ist, allerdings handelt es sich bei allen drei Studien lediglich um Fall-Kontroll-Studien [24-26], so dass nur eine Evidenzstärke von 3b ausgesprochen werden kann.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

**4.1.2.11. Fisch**

4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Eine vermehrte Aufnahme von Fisch zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos sollte nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [6, 8, 10, 27]	
	Konsens	

**Hintergrund**

In zwei Kohortenstudien [8, 10] wurde kein Zusammenhang zwischen Fischkonsum und Pankreaskarzinomrisiko gefunden. In dieser Hinsicht sind zwei Fall-Kontroll-Studien, die einen protektiven Effekt berichteten, von nachgeordneter Bedeutung [6, 27].

**4.1.2.12. Zuckerzufuhr**

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Eine allgemeine Empfehlung zur Reduktion der Zuckerzufuhr kann nicht ausgesprochen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [26, 28-30]	
	Konsens	

**Hintergrund**

Es gibt Hinweise, dass ein hoher Zuckerkonsum mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinoms assoziiert ist [26, 28, 29]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde jedoch nur für Frauen berichtet [30].

**4.1.2.13. Milch**

4.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Eine erhöhte Aufnahme von Milch und Milchprodukten führt nicht zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [8, 13]	
	Konsens	

**Hintergrund**

Ein Zusammenhang zwischen Milch- bzw. Käsekonsum und dem Risiko für ein Pankreaskarzinom konnte ausgeschlossen werden [8]. Allerdings wurde eine protektive Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos für fermentierte Milchprodukte beschrieben [13]. Da diese Daten aber nur für bestimmte Milchprodukte und nicht insgesamt für Milch und alle Milchprodukte zutreffen, kann keine generelle Empfehlung für diese Gruppe von Nahrungsmitteln ausgesprochen werden. Die protektive Wirkung von fermentierten Milchprodukten ist bislang nur durch eine Einzelstudie belegt.

**4.1.2.14. Alkohol**

4.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [31-36]	
	starker Konsens	

**Hintergrund**

In zahlreichen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen moderatem Alkoholkonsum und Pankreaskarzinomrisiko festgestellt [31-34]. Allerdings weisen einzelne Studien darauf hin, dass sehr hoher Alkoholkonsum bzw. Binge drinking mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sein kann [34-36]. Daraus resultiert die Empfehlung, dass der Alkoholkonsum auf ein moderates Maß beschränkt werden sollte, zumal ein erhöhter Alkoholkonsum auch im Zusammenhang mit der

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

Pathogenese anderer Krebserkrankungen diskutiert wird und chronische Pankreas- und Lebererkrankungen zur Folge haben kann.

#### 4.1.2.15. Kaffee

4.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Ein allgemeiner Verzicht auf Kaffee kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [31, 32, 37-42]	
	Konsens	

#### Hintergrund

In einigen Fall-Kontroll-Studien war hoher Kaffeekonsum (mehr als drei Tassen pro Tag) mit einer Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos assoziiert [37-39]. Dies konnte mit zwei Ausnahmen [40, 41] in mehreren anderen Kohortenstudien nicht bestätigt werden [31, 32, 42].

#### 4.1.2.16. Tee

4.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [5, 40, 43, 44]	
	Konsens	

#### Hintergrund

Generell besteht zwischen Teekonsum und Pankreaskarzinomrisiko kein Zusammenhang [40, 43]. Möglicherweise hat der Konsum grünen Tees eine protektive Wirkung hinsichtlich der Pankreaskarzinomentstehung [5]. Dagegen fand sich in einer Kohortenstudie, die in Japan durchgeführt wurde, kein derartiger Zusammenhang [44], wobei diese Daten möglicherweise nur beschränkt auf Europa übertragbar sind.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

### 4.1.3. Lebensgewohnheiten

4.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [45-47]	
	Konsens	

#### Hintergrund

Ergebnisse aus Familienstudien zeigen, dass neben einer genetischen Komponente auch bestimmte Lebensgewohnheiten mit dem Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, assoziiert sind [45, 46]. Insbesondere Rauchen und Übergewicht sind als Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gut belegt [47], worauf im Folgenden näher eingegangen wird.

4.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert, deshalb wird eine Vermeidung von Übergewicht empfohlen.	
Level of Evidence <b>2a</b>	Literatur: [48-54]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

In einer Metaanalyse [48] sowie in fünf Kohortenstudien [49-53] und einer Fall-Kontroll-Studie [54] fand sich in verschiedenen Populationen mit Adipositas (BMI > 30) ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko. Insofern ist hier von einem eindeutigen Zusammenhang auszugehen.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

4.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Eine allgemeine Empfehlung zur Förderung der Bewegung vor dem Hintergrund der Gewichtsregulierung kann gegeben werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [49, 50, 53, 55, 56]	
	Konsens	

### Hintergrund

Die Ergebnisse aus Kohortenstudien [49, 53, 55] und einer Fall-Kontroll-Studie [56] deuten auf eine protektive Wirkung von körperlicher Bewegung auf das Pankreaskarzinomrisiko hin. Übergewichtige Personen scheinen von körperlicher Bewegung besonders zu profitieren [49]. Es können jedoch keine differenzierten Empfehlungen zur Bewegungsförderung ausgesprochen werden, da auch widersprüchliche Ergebnisse gefunden wurden [50], und nicht alle Beobachtungen und Zusammenhänge signifikant [53] bzw. konsistent [49] waren.

4.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [41, 52, 57-65]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Tabakkonsum in Form von Zigaretten- oder Zigarrenrauchen verdoppelt das Risiko für das Pankreaskarzinom. Dieser Zusammenhang ist konsistent durch Kohortenstudien [41, 52, 57-59] und Fall-Kontroll-Studien [60, 61] belegt. Individuelle genetische Faktoren scheinen den Grad der Assoziationen zu beeinflussen [62-64]. Selbst zwischen Passivrauchen und Pankreaskarzinomrisiko wurde ein Zusammenhang gefunden [65].

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8..



#### 4.1.4. Berufsbedingte Risikofaktoren

4.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Der Kontakt mit Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden könnte möglicherweise das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen. Weitere potenzielle Risikofaktoren können chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chrom und Chromverbindungen, elektromagnetische Felder und Kraftstoffdämpfe sein.	
Level of Evidence <b>2b-3</b>	Literatur: [66-75]	
	Konsens	

##### Hintergrund

Einige Berufs- und Arbeitsfelder scheinen mit einem geringfügig erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein [66-68]. Besondere Risikofaktoren stellen möglicherweise die o. g. Chemikalien dar [69-75].

#### 4.2. Medikamentöse Prophylaxe

4.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt.	
Level of Evidence <b>2a</b>	Literatur: [76-79]	
	Konsens	

##### Hintergrund

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

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

### 4.3. Screening bei asymptomatischer Bevölkerung

4.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Ein Screening asymptomatischer Personen mit CA19-9 zur Frühdiagnose sollte nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [80-82]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

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

4.24.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>4</b> <sup>2011</sup>	Bildgebende Screeninguntersuchungen der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.	
	Literatur: [80, 82]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Aufgrund der niedrigen Prävalenz des Pankreaskarzinoms erscheint ein Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung zum Scheitern verurteilt. Folgende Überlegungen zu einem hypothetischen Screeningtest mit exzellenter Sensitivität und Spezifität für das Pankreaskarzinom verdeutlichen die Problematik [83]: Die altersbereinigte Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Individuen im Alter von 50 Jahren oder darüber liegt bei 37 pro 100.000 Einwohnern [84]. 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 ein Screening der asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt ist [80, 81]. Ferner wurde geschlossen, dass keine wissenschaftliche Evidenz vorlag, die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit bildgebenden Untersuchungsverfahren rechtfertigte [80].

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 Benefit gering ist. Schaden kann durch falsch positive Screening-Befunde, sowie durch die Behandlung entstehen [5].

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 (USPSTF Empfehlungsgrad D: Definition: Die USPSTF rät von diesen Screeninguntersuchungen ab. Mit moderater oder hoher Sicherheit haben diese Screeninguntersuchungen keinen Netto-Benefit oder der Schaden überwiegt dem Nutzen.

Empfehlung für die Praxis: Von der Nutzung dieser Screeninguntersuchungen wird abgeraten [85]. Insgesamt kommt auch die deutsche Leitlinie zum Schluss, dass ein Pankreaskarzinom-Screening mittels Laboruntersuchungen oder bildgebenden Verfahren in einer erwachsenen, asymptomatischen Bevölkerung nicht empfohlen werden kann.

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 [85, 86].

Zu der Durchführung von Screening-Untersuchungen bei Personen mit einem familiär / hereditär bedingten Risiko für das Pankreaskarzinom oder mit einem neu aufgetretenen Diabetes (New Onset Diabetes: NOD), soll erst im nächsten Update der Deutschen Leitlinie Stellung genommen werden.

4.25.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2021
<b>EK</b>	Molekularbiologische Screeningmethoden wie z. B. die Mutationsanalyse zum Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz, die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit molekularbiologischen Untersuchungsverfahren rechtfertigt. Die Daten wurden überprüft und es haben sich zur Version von 2013 keine Neuerungen ergeben. Aufgrund des fehlenden Änderungsbedarfs wurde empfohlen, das Statement unverändert zu belassen.

## 4.4. Risikogruppen – Identifikation und Überwachung

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

4.26.	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2021
Level of Evidence <b>2b</b> <sup>2009</sup>	<p>Unabhängig vom Status pathogener Genvarianten liegt bei einem Individuum ein deutlich erhöhtes Risiko vor, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	
	Literatur: [87-89]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die CAPS-Leitlinie 2019 empfiehlt Personen, in deren Familien ein sporadisches Pankreaskarzinom nach oben genannter Definition auftrat, zur Durchführung von Screeninguntersuchungen. Ausgesprochen wurde ein Beginn des Screenings ab dem 50 Lebensjahr oder 10 Jahre vor dem Auftreten des jüngsten Pankreaskarzinomfalls in der Familie. Empfohlen wurde die Durchführung einer MRT/ MRCP-Untersuchung oder einer Endosonografie. Bislang zeigte sich in den berücksichtigten Studien der MRT-Untersuchungen kein eindeutiger Hinweis auf die Überlegenheit eines bestimmten (bildgebenden) Verfahrens [88, 89].

Die Anzahl von erst- und zweitgradig verwandten Familienmitgliedern und deren Erkrankungsalter kann genutzt werden, um das Pankreaskarzinomrisiko abzuschätzen: Für erstgradige Verwandte eines Pankreaskarzinompatienten ist das Risiko selbst zu erkranken um das 2-fache erhöht. Bei einem frühen Erkrankungsalter des Patienten (unter 60 Jahren) erhöht sich das Risiko weiter und liegt dann beim 3-fachen im Vergleich zur Normalbevölkerung [87]. Das geschätzte Lebenszeitrisko für eine Pankreaskarzinomerkrankung liegt für Individuen mit zwei erstgradigen pankreaskarzinomerkrankten Verwandten bei ungefähr 8 % [87, 90].

4.27.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	
Level of Evidence <b>5<sup>2009</sup></b>		
	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.

#### 4.4.2. Familiäres Pankreaskarzinom (familial pancreatic cancer, FPC)

Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko wurde in einer Reihe von hereditären Syndromen beobachtet, bei denen das Pankreaskarzinom nicht zu den führenden klinischen/ phänotypischen Ausprägungen gehört (siehe unten). Von diesen Syndromen wird heute das familiäre Pankreaskarzinom (FPC) abgegrenzt.

##### Kriterien für ein FPC

Ein FPC wird immer dann angenommen, wenn in einer Familie mindestens zwei erstgradig Verwandte (unabhängig vom Alter der Erkrankten) an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, ohne dass die Familie die klinischen bzw. familienanamnestischen Kriterien eines anderen erblichen Syndroms (siehe unten) erfüllt.

FPC-Tumoren lassen sich histologisch nicht von sporadischen Tumoren unterscheiden. Eine prospektive Studie aus Deutschland konnte zeigen, dass 1-3 % aller Pankreaskarzinompatienten die FPC-Kriterien erfüllen. Das FPC ist damit ähnlich häufig wie andere erbliche Tumorerkrankungen [91]. Das mittlere FPC-Erkrankungsalter unterscheidet sich nicht signifikant vom Alter der sporadischen Fälle ( $\pm$  62. Lebensjahre). Allerdings scheinen erste Daten darauf hinzuweisen, dass Kinder von FPC-Patienten möglicherweise bis zu 10 Jahre früher am Pankreaskarzinom erkranken können (Antizipation) [92]. Wie bei allen erblichen Erkrankungen sollte auch Angehörigen von FPC-Familien eine genetische Beratung empfohlen werden. Ein spezifischer Gendefekt für das FPC konnte nur in einer kleinen Subgruppe (ca. 10 %) der FPC-Familien nachgewiesen werden, weshalb eine prädiktive Gendiagnostik derzeit außerhalb von Studien ebenfalls nicht empfohlen werden kann.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

4.28.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2021
Level of Evidence <b>2b</b> <sup>2009</sup>	Familienangehörige mit mindestens zwei erstgradig Verwandten (unabhängig vom Alter der Erkrankten) mit Pankreaskarzinom, haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	
	Literatur: [93]	
	Konsens	

### Hintergrund

Laut einer prospektiven Studie ist das Risiko eines erstgradig Verwandten, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, bei zwei Erkrankten in der Familie 18-fach erhöht. Das Risiko kann auf das 57-fache ansteigen, wenn drei und mehr Familienmitglieder an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind. Da diese Zahlen jedoch auf nur einer Studie basieren, müssen sie – bis zu einer Bestätigung durch weitere Studien - zurückhaltend interpretiert werden [93].

4.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 ( <a href="#">Tabelle 11</a> ).  Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte, hereditäre Syndrome erfüllen ( <a href="#">Tabelle 11</a> ).  Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen, mit einem gemäß Empfehlung <a href="#">4.26</a> familiär erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation ASCO 2019 [94]	
	Konsens	

### Hintergrund

In ihrer ersten Version lehnten die CAPS-Empfehlungen [95] Screeninguntersuchungen der Gesamtbevölkerung aufgrund der niedrigen Prävalenz des Pankreaskarzinoms ab. Im Gegensatz dazu werden Screeninguntersuchungen bei Individuen empfohlen, die ein hohes Risiko haben, die Erkrankung zu entwickeln (insbesondere bei > 5 % Lebenszeitrisko, oder 5-fach erhöhtem Risiko). An diesen Empfehlungen hat sich im Update der CAPS-Empfehlungen von 2020 nichts geändert. Weitere Empfehlungen zum Screening werden ausgesprochen für Individuen, die Kriterien für das familiäre Pankreaskarzinom erfüllen (siehe Statement [4.26](#) oben), sowie für Individuen mit den

in [Tabelle 11](#) zusammengefassten pathogenen Keimbahnvarianten, abhängig vom Vorhandensein und der Zahl von Pankreaskarzinomen in der Familie [89].

4.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Reihe von Genen wurden mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom assoziiert ( <a href="#">Tabelle 11</a> ). Bis auf Fälle, in denen eine genetische Diagnose zuvor bei einem Familienmitglied gestellt wurde, sollten bei den in Empfehlung <a href="#">4.29.</a> aufgeführten Individuen genetische Keimbahn-Untersuchungen mit einem Multigen-Panel durchgeführt werden, der die Gene enthält, die in <a href="#">Tabelle 11</a> aufgeführt sind.	
Level of Evidence <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: ASCO 2019 [94]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Laut CAPS-2020 ist das Pankreaskarzinomrisiko bei Trägern der in [Tabelle 11](#) zusammengefassten Keimbahn-Genvarianten so hoch, dass ein Screening empfohlen wird [89]. Dazu gehören Keimbahnvarianten folgender Gene, die für Krebserkrankungen prädisponieren: ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH, PALB2, STK11 [96-99].

CAPS-2020 empfiehlt ein Pankreaskarzinomscreening auch für Patienten mit einer hereditären Pankreatitis, wobei die meisten Experten sich für einen Beginn der Überwachung ab dem 40. Lebensjahr oder 20 Jahre nach dem ersten Pankreatitisschub aussprechen [89]. Gene, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis einhergehen, umfassen PRSS1, CPA1, und CTRC [100-102]. Varianten in CPA1 und CPB1 können mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko einhergehen, ohne dass zuerst Pankreatitisschübe beobachtet werden [103]. Im Gegensatz dazu sehen die UK-NICE Leitlinien [104] das Pankreaskarzinomrisiko nur bei hereditärer Pankreatitis-Patienten mit einer PRSS1 Mutation als so stark erhöht an, dass Screening-Untersuchungen z.B. mittels Computertomographie gerechtfertigt sind. Mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko assoziierte Keimbahn-Genvarianten sind aber 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 11](#)). Keimbahn-Varianten in den bekannten, zu Krebs prädisponierenden Genen, sind für etwa 10-20 % der familiären Häufungen von Pankreaskarzinomen verantwortlich [99, 105, 106]. 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, so dass voraussichtlich zusätzliche, gemeinsame epigenetische-, genetische- oder Umweltfaktoren zu dem Pankreaskarzinomrisiko beitragen“ [94]. 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 [107-111]. Da diese Keimbahn-Varianten auch mit einem erhöhten Risiko für andere Krebsarten einhergehen [112], wird angeregt, genetische Untersuchungen bei allen erstgradig



Verwandten durchzuführen, die für eine Pankreaskarzinom-Überwachung in Frage kommen [113, 114]. Da zudem ein Teil der Keimbahn-Varianten für mögliche Therapie-Entscheidungen relevant sind (z.B. BRCA2/ BRCA1 Mutationen und Therapie mit Platinderivaten oder PARP-Inhibitoren), empfehlen sowohl die National Comprehensive Cancer Network-Leitlinien (NCCN Guidelines Version 1.2020) als auch ASCO-PCO (Empfehlungen 1.2 und 2.4, [94], jedem Patienten mit einem neu diagnostizierten Pankreaskarzinom, eine Analyse der in [Tabelle 11](#) zusammengefassten Keimbahn-Varianten anzubieten.

CAPS-2020 konnte diese Empfehlung nicht unterstützen, die aktuelle Deutsche Leitlinie wird im Kapitel 4.41 auf Empfehlungen zur Durchführung von Mutationsanalysen bei PDAC-Patienten mit einem sporadischen Pankreaskarzinom eingehen.

Keimbahnanalysen bei Risikopersonen sollen nach den Vorgaben des deutschen Gendiagnostik-Gesetzes nach einer genetischen Beratung erfolgen. Keimbahn-Analysen der in [Tabelle 11](#) 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 11: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO] [94, 115, 116]**

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

4.31.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence <b>3</b>	Patienten mit zystischer Fibrose haben wahrscheinlich kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	
	Konsens	

#### Hintergrund

Es gibt dazu in der Literatur keine konkreten Angaben.

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

#### 4.4.3.1. von-Hippel-Lindau-Syndrom, Fanconi-Anämie, Neurofibromatose

4.32.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence <b>4</b>	Patienten mit von-Hippel-Lindau-Syndrom und Fanconi-Anämie haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom, während Patienten mit Neurofibromatose kein erhöhtes Risiko aufweisen.	
	Literatur: [117, 118]	

#### Hintergrund

In einer Studie fand sich eine Assoziation von Pankreaskarzinom mit von-Hippel-Lindau-Syndrom [117]. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom wurden ferner Mutationen in den Genen FANCC und FANCG nachgewiesen. Ein Verlust der Heterozygotie wurde im resezierten Tumor gefunden. Aus diesen Daten wurde geschlossen, dass Mutationen im FANCC-Gen, wie sie bei Fanconi-Anämie vorkommen, für ein Pankreaskarzinom prädisponieren können. Das relative Risiko und das Lebenszeitrisiko sind nicht bekannt [118].

4.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0*</b>	Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen zur Pankreaskarzinomrisikoreduktion auch auf die Angehörigen der oben genannten Pankreaskarzinompatienten mit hereditären Erkrankungen angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen davon abweichender Maßnahmen (siehe auch Empfehlung 4.27.: FPC). Diese Empfehlungen gelten ausdrücklich nur in Bezug auf das Pankreaskarzinomrisiko und berühren anders lautende Empfehlungen zur Risikoreduktion und zu Screening-/ und Überwachungsuntersuchungen der jeweiligen erblichen Erkrankung nicht.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>		
	Konsens	

#### 4.4.3.2. Patienten mit hereditärer Pankreatitis

4.34.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence <b>2b</b>	Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.	
	Literatur: [119, 120].	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Das kumulative Risiko, bis zum 70. Lebensjahr ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, liegt bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis zwischen 40 und 44 % [119, 120].

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

4.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Bildgebende Untersuchungen können zur Überwachung von Patienten mit hereditärer Pankreatitis derzeit nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence <b>3b</b>	Literatur: [121-124]	
	Konsens	

### Hintergrund

Ein prospektives Screening von Risikofamilien wurde an zwei Institutionen (Johns Hopkins Medical Institution und Universität Seattle) durchgeführt. Das Johns Hopkins empfiehlt ein jährliches Screening, das Seattle Programm ein Screening alle zwei bis drei Jahre. Bei asymptomatischen Personen wurden für eine chronische Pankreatitis typische Läsionen und im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger IPMNs in der Endosonographie und ERCP gefunden. Die Wertigkeit dieser Befunde ist bisher unklar. Ein derartiges Überwachungsprogramm sollte daher nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden [121-124].

#### 4.4.3.3. Chronische Pankreatitis

4.36.	Statement	2006
Level of Evidence <b>2b</b>	Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	
	Literatur: [125-129]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Die Angaben über das relative Risiko für ein Pankreaskarzinom bei Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis streuen weit und reichen von 2,3 bis 18,5. Die kumulative Inzidenz wird mit 1,1 % nach 5-Jahren, 1,8 % nach 10-Jahren und mit 4 % nach 20 Jahren angegeben [125-129].

**4.4.3.4. Diabetes mellitus Typ 2**

4.37.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence <b>2b</b>	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom auf.	
	Literatur: [52, 130-140]	
	Konsens	

**Hintergrund**

Etwa 0,85% der Diabetiker im Alter von 50 Jahren oder jünger entwickelt in den folgenden 3 Jahren ein Pankreaskarzinom. Das entspricht einem erhöhten Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung [140]. Weitere Studien zeigen ein geringer erhöhtes Risiko auf [52, 132-139]. Es muss berücksichtigt werden, dass Diabetes ursächlich durch ein Pankreaskarzinom bedingt sein kann [130, 131].

**4.4.3.5. Genetische Beratung**

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

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

## 5. Diagnostik

### 5.1. Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

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

#### Hintergrund

Prinzipiell ist bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen, die durch eine Pankreatitis bzw. ein Pankreaskarzinom ausgelöst sein könnten, eine weitere Diagnostik erforderlich. Es existiert keine Literatur, die beantwortet, welche Symptome alleine und in welcher Kombination und ab welchem Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen sollten. Welche Diagnostik alleine oder in Kombination zum Ausschluss eines Pankreastumors ausreichend ist, wird ebenfalls durch Literatur nicht belegt. Neu aufgetretene, nicht durch Veränderungen am Bewegungsapparat erklärbare, alleinige Rückenschmerzen sollten jedoch keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen. [Tabelle 12](#) stellt einen Vorschlag für ein alters- und verdachtslevel-adaptiertes Vorgehen dar, der auf Expertenmeinung basiert.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

**Tabelle 12: 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
		Schmerz plus¥¥	Sonographie, ggf. CT
Hoch	>50	Schmerz plus¥¥	Sonographie, ggf.CT/Endosonographie

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

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

5.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Ein neu aufgetretener oder bestehender Diabetes mellitus Typ 2 bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms sollte keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [133, 136, 140]	
	Konsens	

### Hintergrund

Nach aktueller Studienlage besteht ein mäßiger kausaler Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Pankreaskarzinom [133, 136, 140]. Dies und die aktuell geringen Möglichkeiten zur Frühdiagnostik eines Pankreaskarzinoms lassen diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne weitere Symptome aktuell als nicht sinnvoll erscheinen.



5.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [141-143]	
	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) [141-143].

5.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>4<sup>2009</sup></b>	Literatur: [142, 144, 145]	
	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 [144, 145].

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

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 [142]. Daher sollten die oben genannten diagnostischen Untersuchungen erst ab einem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden

## 5.2. Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

5.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Zur Klärung eines Tumorverdachtes sind unterschiedliche Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP geeignet.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [146, 147]	
	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 [146, 147].

Die Computertomographie (CT) sollte als Multidetektorcomputertomographie (MD-CT) mit einem zumindest biphasischen Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden (Pankreasparenchymphase und portalvenöse Phase). Die Schichtdicke sollte  $\leq 3$  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.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

5.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</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 <b>3</b>		
	Konsens	

### Hintergrund

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

## 5.3. Histologie, Zytologie und Labordiagnostik

### 5.3.1. Zytologische Diagnostik

5.7.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	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 <b>5</b>		
	Konsens	

#### Hintergrund

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

### 5.3.2. Laboruntersuchungen

5.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA19-9 Untersuchung durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2a</b>	Literatur: [148-151]	
	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

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

existieren aber keine Kosten-Nutzen-Analysen, die die Sinnhaftigkeit dieser Bestimmung belegen [148-151].

### 5.3.3. Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas

5.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</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 <b>2</b>	Literatur: [152-154]	
	Konsens	

#### Hintergrund

Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms [152-154]. Sie ist jedoch in den allermeisten Fällen entbehrlich, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten. Eine bioptische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei potenziell resektablem Befund ist daher präoperativ nicht notwendig.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

5.10.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	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 <b>5</b>		
	Konsens	

5.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Vor der Durchführung einer spezifischen palliativen Therapie ist eine biopsische Diagnosesicherung obligat, unabhängig davon, ob es sich um ein lokal fortgeschrittenes, inoperables oder um ein metastasiertes Pankreaskarzinom handelt.	
Level of Evidence <b>2a</b>	Literatur: [155]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Vor Durchführung einer palliativen Chemotherapie muss die Diagnose zytologisch oder histologisch gesichert sein, um mögliche Differenzialdiagnosen und daraus resultierende Fehlbehandlungen auszuschließen [155].

5.12.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	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 <b>5</b>		
	Starker Konsens	

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

## 5.4. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

5.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektor-CT und die Endosonographie zu bevorzugen.	
Level of Evidence <b>1</b> 2011	Literatur: [156]	
	Konsens	

5.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Endosonographie als hochwertiges diagnostisches Verfahren kann zur lokalen Beurteilung eines Pankreaskarzinoms herangezogen werden.	
Level of Evidence <b>1</b> 2011	Literatur: [157, 158]	
	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 [159, 160]. Der negativ prädiktive Wert einer abdominellen 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 [1]. 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 [157, 158], 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 [156].

5.15.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
<b>EK</b>	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 [161, 162]. Für die vorliegende Leitlinie (Version 2.01) wurde keine systematische Literaturanalyse bzgl. dieser Fragestellung durchgeführt.

5.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit einem resezierbaren Pankreaskarzinom sollten präoperativ nach einem 2-phasigen Dünnschicht-CT ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung erhalten.	
Level of Evidence <b>3</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 3: [163] LoE 4: [164-167]	
	Konsens	

5.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Alternativ sollten sie ein FDG-PET CT erhalten um das Vorliegen einer Fernmetastasierung mit höherer Sicherheit auszuschliessen.	
Level of Evidence <b>1</b> und <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1: [168] LoE 2: [169]	
	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 [164, 166, 170-172]. 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 [169, 173-181]. Die Daten stammen aus einer randomisierten Studie aus Grossbritannien [169]. 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.

5.18.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
<b>EK</b>	Die ERCP, die MRCP und die Skelettszintigraphie sollten nicht zur Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden.	
	Starker Konsens	

**Tabelle 13: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms [182].**

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 %

5.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen.	
Level of Evidence <b>3<sup>2009</sup></b>	Literatur: [183, 184]	
	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 [183, 184].

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

## 5.5. Zystische Prozesse

5.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Von allen schnittbildenden Verfahren sollte das MRT mit MRCP zur Differentialdiagnostik einer zystischen Läsion des Pankreas bevorzugt eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018 [185]	
	Starker Konsens	

5.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018 [185]	
	Starker Konsens	

5.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	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 <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018 [185]	
	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 %) [186]. Werden zusätzliche Methoden, wie die Bestimmung von Lipase/Amylase und CEA und molekular-pathologische Analysen mittels hochsensitivem 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 [187].

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 [185], sowie auf die revidierten Fukuoka Konsensus-Empfehlungen verwiesen [188].

5.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018 [185]	
	Starker Konsens	

5.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Endosonographie bei zystischer Pankreasläsion sollte erfolgen, um morphologische Charakteristika zu identifizieren, die helfen das Risiko für eine maligne Entartung besser zu beurteilen.	
Level of Evidence <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018 [185]	
	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 [189] und die Endosonographie einen zusätzlichen diagnostischen Wert für perfundierte Noduli von 7,5 % hat gegenüber der CT sollte eine EUS erfolgen [190]. Von Noduli unabhängige Risikofaktoren für Malignität sind eine Grösse von über 3 cm und ein auf > 5mm erweiterter Ductus wirsungianus [190].

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

5.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Diagnose einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) sollen die therapeutischen Entscheidungen in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien [185] und/oder die internationalen Leitlinien [188] erfolgen.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018 [185] und IAP 2017 [188]	
	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 < 3 cm, die von Seitenästen ausgehen und bekanntermaßen selten maligne transformieren, engmaschig beobachtet werden können. Dieses Vorgehen ist durch prospektive Fallserien belegt ([Tabelle 14](#) und [Abbildung 1](#)).

**Tabelle 14: 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  $\geq 10$  mm und eine Gangweite von  $\geq 10$  mm, zystische Seitenastdilataion  $> 30$  mm, höhergradige Dysplasien in der Zytologie

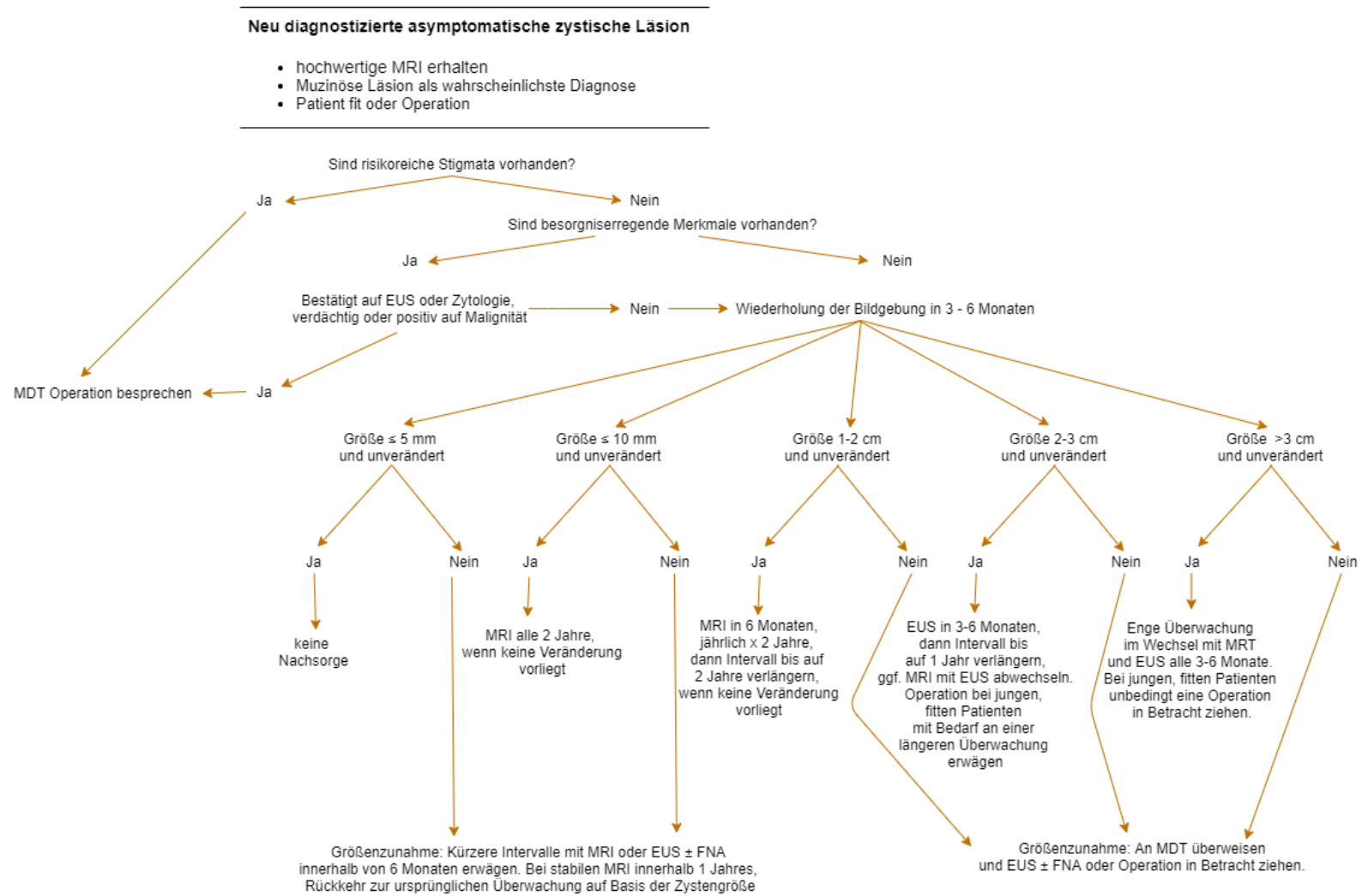


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas (Modifiziert nach [191])

## 5.6. Therapieevaluation in der palliativen Situation

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



## 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	2013
Level of Evidence <b>1b-</b>	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	
	Literatur: [192]	
	Starker Konsens	

6.2.	Konsensbasiertes Statement	2013
<b>EK</b>	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 [192]. 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>B</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 <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [193-207]	
	Konsens	

#### Hintergrund

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. [208] 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 11% während diese in Low Volume-Kliniken mit 3-5 Eingriffen bei 3,8% lag und damit signifikant niedriger 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 [209]. 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 [210-212]. 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 [213, 214]

In der größten deutschen Versorgungsforschungsstudie von Krautz et al. [214] 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 [215, 216].

In den Niederlanden wurden Pankreaseingriffe ab dem Jahr 2011 zentralisiert [201, 217]. 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 (Pendarmt 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	2013
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [218-223]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Infektionen nach ERCP und Stentanlage sind in bis zu 73 % der Fälle zu beobachten [218]. Infektionen des biliären Systems zum Zeitpunkt der Pankreasresektion sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert [219-222]. 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 [223]) (siehe Evidenzbericht IMEBI unter [www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://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	modifiziert 2013
<b>EK</b>	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 2013
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die Staging-Laparoskopie kann bei als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen fakultativ eingesetzt werden, insbesondere bei klinischem V. a. Peritonealkarzinose oder bei Vorliegen von signifikantem Aszites.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [183, 184, 224-233]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

In bis zu einem Drittel der Fälle werden bei der Staging-Laparoskopie Befunde erhoben, die eine kurative Resektion ausschließen [183, 184, 224-233]. Der Einsatz der Staging-Laparoskopie wird insbesondere dann empfohlen, wenn unter den o. g. Voraussetzungen, d. h. bei als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom und bestehendem klinischem V. a. Peritonealkarzinose die Bildgebung nicht eindeutig ist. Ein klinischer V. a. Peritonealkarzinose kann sich z. B. bei exzessiv erhöhten CA19-9 Werten oder Vorliegen von Aszites ergeben [231].

6.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2013
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei fehlendem Nachweis von Peritonealmetastasen in einer diagnostischen Laparoskopie sollte keine Spülung zur Zytologiegewinnung durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [234, 235]	
Starker Konsens		

### Hintergrund

Ein zytologischer Nachweis von Tumorzellen bei fehlender manifester peritonealer Absiedelung hat aktuell keine Änderung des therapeutischen Algorithmus zur Folge: Nach Resektion eines duktales Pankreaskarzinoms besteht kein signifikanter prognostischer Unterschied für Patienten mit positiver und negativer Zytologie, die durch peritoneale Spülung gewonnen wurde [234, 235].

## 6.3. Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

6.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	
Level of Evidence <b>1a-</b>	Literatur: [236-248]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Bei einer Resektion im Gesunden (R0) besteht für den Patienten die größte Chance auf ein Langzeitüberleben [236, 237, 239]. 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 [240]. Generell gilt, dass die R-Klassifikation einheitlich angewandt werden muss. Von einer R0-Situation kann nur dann gesprochen werden, wenn am Resektionsrand mikroskopisch definitiv keine Karzinomzellen nachweisbar sind. R1 bedeutet, dass am definitiven Resektionsrand Karzinomzellen gefunden werden. In einigen Publikationen wird diese Definition nicht eingehalten – die Autoren sprechen hier von einer kurativen (R0- Resektion nur dann, wenn der Tumor 0,1 cm vom definitiven Resektionsrand entfernt ist. Generell gilt, dass die Prognose umso besser ist, je weiter der Tumor vom Resektionsrand entfernt ist. Allerdings müssen Klassifikationssysteme (R-Klassifikation) strikt von vermeintlich prognostischen Fragestellungen (Abstand zum Resektionsrand) getrennt werden.

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

Aufgrund der tumorbiologischen und damit morphologischen Besonderheiten duktaler Adenokarzinome des Pankreas mit diskontinuierlicher Ausbreitung, desmoplastischer Stromareaktion und zumeist ausgedehnter Perineural- bzw. Lymphgefäßinvasion kann die exakte Beurteilung eines Resektionsrands erschwert sein [238, 241-248].

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

6.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Das Alter des Patienten per se sollte kein Kriterium darstellen, von der Resektion eines Pankreaskarzinoms abzusehen.	
Level of Evidence <b>1</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1 : [249-251] LoE 4 : [217, 252-263]	
	Starker Konsens	

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Ein ECOG-Performance-Status $\geq 2$ sollte eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms darstellen.	
Level of Evidence <b>1</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1 : [250, 251] LoE 4 : [264-266]	
	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 [251] zeigte sich beim Vergleich der Patientengruppen  $< 75$  Jahre und  $\geq 75$  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  $\geq 80$  Jahre zeigt sich nach Pankreatikoduodenektomie im Vergleich zu Patientengruppe  $< 80$  Jahre ein anderes Bild. In einer großen Metaanalyse [250] mit insgesamt 49.449 Patienten, davon 3.993 Patienten  $\geq 80$  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  $\geq 2$  ein signifikant kürzeres medianes Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 [264].

Schlussfolgernd daraus wurden 2017 von der „International Association of Pancreatology“ (IAP) Konsensus-Kriterien zur Resektabilität von Pankreaskarzinomen publiziert [267]. 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 [267]. Des Weiteren wurden in diesem Konsensus-Papier mit den „ABC-Kriterien“ (siehe [Tabelle 15](#)) 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 15](#)).

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 15: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.) [267]**

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**

6.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: ASCO 2016 [268]	
	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 [267, 268].

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 PET-CT oder mittels Biopsie nachgewiesen [267].

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 [269]). Das Überleben ist deutlich besser bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, verglichen mit 1-3 LK-Metastasen und  $\geq 4$  LK-Metastasen, und zwar für alle T1-T3 Tumoren. 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 [270].

Präoperative indikative CA19-9 Werte korrelieren gut mit dem AJCC-Tumorstadium und mit der Tumorresektabilität, 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 [271].

Präoperative CA19-9 Werte korrelieren mit Stadium und Prognose des PDAC, wobei die Evidenz dafür auf kleinen bis mittelgroßen Kohortenstudien basiert [272, 273]. Hartwig et al. [274] fanden in einem Kollektiv von 1165 Patienten mit potentiell resektablem PDAC eine Korrelation zwischen präoperativem CA19-9 und Tumorresektabilität und Prognose: Während bei Patienten mit CA19-9 im Normbereich ( $< 37$  U/ml) die Resektionsrate 79,7 % betrug, fiel die Resektionsrate auf 67,4 % bei CA19-9  $> 500$  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 [275]. 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 mit 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 Tumorgröße > 3 cm als stärkere Prädiktoren für Irresektabilität und verkürztes Überleben im Vergleich zu bildmorphologisch erfassten anatomischen Resektabilitätskriterien [276]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine italienische Studie von 2017, in der ein Abfall des CA19-9-Werts > 50 % nach einer Induktionstherapie relevanter war als die Unterteilung in BRPC und LAPC nach NCCN Kriterien [277].

**6.3.1.3. Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors**

6.12.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
<b>EK</b>	<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 (<a href="#">Tabelle 16</a>) verwendet werden.</p>	
	Starker Konsens	

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

6.14.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
<b>EK</b>	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.	
	Starker Konsens	

**Infiltration von Gefäßen**

6.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
<b>EK</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.	
	Starker Konsens	

6.16.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
<b>EK</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.	
	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 15](#) im Hintergrundtext zu 6.10) [267].

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 [278]. Die damals schon existierenden Empfehlungen des NCCN wurden dabei mit leichten Modifizierungen übernommen und sind auch in der Deutschen Leitlinie seit 2013 berücksichtigt ([Tabelle 16](#)) [S3LL]. Diese rein anatomischen Kriterien definieren ein Pankreaskarzinom als grenzwertig resektabel (borderline resektabel), wenn das Risiko für einen nicht-tumorfreen 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 17](#)) [271, 279, 280].

Die genaue Tumorausdehnung wird bildgebend aufgrund der ausgeprägten desmoplastischen Reaktion, besonders bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten,

häufig überschätzt [104, 271]. 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 [281]. Unter Chemotherapie/Strahlenchemotherapie kann bei grenzwertig und lokal fortgeschrittenem exokrinem Pankreaskarzinom eine sekundäre Resektabilität erreicht werden.

**Tabelle 16: 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 [267, 280])**

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

Resektabilität	Arteriell	Venös
<b>Resektabel</b>	Kein Tumorkontakt zu Truncus coeliacus [TC], Arteria mesenterica superior [AMS] oder Arteria hepatica communis [AHC]	Kein Tumorkontakt mit der Vena mesenterica superior [VMS] <b>oder</b> Pfortader [PA] oder $\leq 180^\circ$ Kontakt ohne Konturirregularität der Vene
<b>„borderline“ resektabel**</b>	<p><b>Tumor in Pankreaskopf oder Processus uncinatus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solider Tumorkontakt mit der AHC ohne Ausdehnung auf den TC oder die Bifurkation der Arteria hepatica mit möglicher sicherer und kompletter Resektion und Rekonstruktion</li> <li>Solider Tumorkontakt mit der AMS mit <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>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.</li> </ul> <p><b>Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solider Tumorkontakt mit dem TC mit <math>\leq 180^\circ</math></li> <li>Solider Tumorkontakt mit dem TC mit <math>&gt; 180^\circ</math> ohne Beteiligung der Aorta und mit intakter und nicht beteiligter Arteria gastroduodenalis, sodass ggf. eine modifizierte Operation möglich ist.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solider Tumorkontakt mit der VMS oder PA mit <math>&gt; 180^\circ</math>, Kontakt mit <math>\leq 180^\circ</math> 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.</li> <li>Solider Tumorkontakt mit der Vena cava inferior [VCI].</li> </ul>
<b>Nicht resektabel**</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fernmetastasen (u. a. distante Lymphknotenmetastasen)</li> </ul> <p><b>Tumor in Pankreaskopf oder Proc. uncinatus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solider Tumorkontakt mit der AMS <math>&gt; 180^\circ</math></li> <li>Solider Tumorkontakt mit dem TC <math>&gt; 180^\circ</math></li> </ul> <p><b>Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solider Tumorkontakt mit <math>&gt; 180^\circ</math> mit der AMS oder TC</li> <li>Solider Tumorkontakt mit dem TC und Beteiligung der Aorta</li> </ul>	<p><b>Tumor in Pankreaskopf oder Proc. uncinatus:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht rekonstruierbare VMS oder PA bei Tumorbeteiligung oder Verschluss (durch Tumor- oder blanden Thrombus)</li> <li>Tumorkontakt mit dem proximalsten in die PA drainierenden jejunalen Ast</li> </ul> <p><b>Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht rekonstruierbare VMS oder PA bei Tumorbeteiligung oder Verschluss (durch Tumor- oder blanden Thrombus)</li> </ul>

\*\* 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 17: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) [280]**

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	
<b>Pankreas*</b>		
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: • arteriell: hypo- / iso- / hyper- • venös: hypo- / iso- / hyper-	Ja / Nein
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	
Indexläsion maximale Größe	__ mm <i>Exokrin: T1: ≤ 2cm (T1a: ≤ 0,5 cm / T1b &lt; 1 cm / T1c: ≤ 2 cm) / T2: ≤ 4 cm / T3: &gt; 4 cm / T4: Gefäßinfiltration;</i> <i>Neuroendokrin: T1: &lt; 2cm / T2: 2-4 cm / T3: &gt; 4 cm / T4: Organ- oder Gefäßinfiltration</i>	
<b>Gefäße und Nachbarorgane</b>		
Indexläsion mit Infiltration von Nachbarorganen	Magen / Milz / Duodenum / Jejunum / Kolon / Niere / Nebenniere	
Aszites	nein / ja: wenig / ausgeprägt / peritoneale Implantate. Lokalisation: __	



	<b>Solide Pankreasläsion im CT/MRT</b>	<b>Zystische Pankreasläsion im CT/MRT</b>
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"> <li>• Aorta (ventral): nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Truncus coeliacus: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Arteria hepatica communis: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Arteria hepatica propria: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Arteria gastroduodenalis (abgangsnah): nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Arteria mesenterica superior: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Arteria lienalis: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Anatomische Gefäßvarianten: nein / akzessorische Arteria hepatica dextra / communis aus der AMS / sonstige:</li> <li>• __ Infiltration: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung</li> <li>• Vena lienalis: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung / Thrombose</li> <li>• Vena mesenterica superior: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung / 1. Jejunalast infiltriert / Thrombose</li> <li>• Pfortader: nein / <math>\leq 180^\circ</math> / <math>&gt; 180^\circ</math> / Deformierung / Thrombose / Freitext: z.B. kavernöse Transformation</li> </ul>	
Atherosklerose Truncus coeliacus	nein/ Stenose ca. __ %	
Atherosklerose AMS	nein/ Stenose ca. __ %	
Fernmetastasen	Nein / Ja (Lokalisation)	
<b>Leber*</b>	unauffällig / nachweisebare:	
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*		
<b>Lymphknoten</b>		
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

6.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1 und 4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1 : [282-285] LoE 4 : [286-303]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Bei Nachweis von Fernmetastasen verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose der Patienten nicht [295-297]. Bei Befall von paraaortalen Lymphknoten ist die Prognose der Patienten ungünstig [282, 298, 299, 304]. Allerdings scheint die Entfernung von metastatischen paraaortalen Lymphknoten der Station 16 mit einem längeren Überleben der Patienten zu korrelieren [287, 301].

Auch ein Befall von Lymphknoten entlang der Arteria hepatica korreliert mit einer signifikant schlechteren Prognose [300]. 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 [287, 290, 291].

Die Resektion des Primarius 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 [290, 305].

6.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen ( $\leq 3$ ) eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.	
Level of Evidence <b>1 und 4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1 : [282-285] LoE 4 : [286-303]	
	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 [305-307].

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 [288, 290]. 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 Primärs und der Lebermetastasen. Ein systematischer Review berichtet, dass Patienten mit simultaner Resektion des Primärs 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 [292, 308]. Möglicherweise sind die Ergebnisse nach neoadjuvanter Chemotherapie eindeutiger [286, 306].

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 Primärs und der Metastasen auch bei Oligometastasierung kein klinischer Standard [284].

## 6.4. Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen

6.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>1</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1 : [282-285] LoE 4 : [286-303]	
	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 [294, 295]. 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 [285]. 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 [288]. 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

6.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	
Empfehlungsgrad <b>0*</b>	Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen ( $\leq 3$ ) im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.	
Level of Evidence <b>1</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur:  LoE 1 : [282-285]  LoE 4 : [286-303]	
	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 [284, 309].

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,  $p < 0,0001$  [286] Mortalität und Morbidität solcher simultanen Resektionen sind im Vergleich zu standardmäßigen onkologischen Pankreasresektionen nicht höher) [286, 310]. 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 [311-315]. 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 [316]. 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: Antibiotikaprohylaxe

6.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Eine perioperative Antibiotikaprohylaxe sollte immer erfolgen.	
Level of Evidence <b>1c</b>	Literatur: [218, 317-319]	
	Starker Konsens	

6.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [218]	
	Konsens	

### Hintergrund

Eine Antibiotikaprohylaxe sollte bei hepatobiliären chirurgischen Eingriffen regelhaft durchgeführt werden, da hierdurch postoperative infektiöse Komplikationen inklusive Wundinfektionen signifikant reduziert werden (10-25 % vs. < 5 %) [218, 317, 318]. 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 [319]. Im Falle einer Cholangitis wird eine Antibiotikatherapie durchgeführt.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

## 6.7. Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe

6.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	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 <b>1a</b>	Literatur: [320-327]	
	Konsens	

### Hintergrund

Die Studienlage ist bezüglich einer Somatostatinprophylaxe heterogen: Alle Studien haben bezüglich der postoperativen Letalität keine Unterschiede gezeigt [320-326]; 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 [327]. 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

6.24.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence <b>3*</b>	Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.	
	Literatur: [328-334]	
	Starker Konsens	

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

### 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 [328]. Obwohl mittels Peritoneallavage diese peritonealen Mikrometastasen detektiert werden können [329-331], 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 [332-334].

## 6.8.2. Resektionsausmaß

### 6.8.2.1. Karzinome des Pankreaskopfes

6.25.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence <b>1c</b>	Im Falle des Pankreaskopfkarzinoms beinhaltet die Resektion i. d. R. die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt. In seltenen Fällen kann bei Ausdehnung des Karzinoms nach links eine totale Pankreatektomie notwendig sein. Ggf. sollte im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderer Strukturen die Resektion entsprechend ausgedehnt werden.	
	Literatur: [335-357]	
	Konsens	

### 6.8.2.2. Klassischer Whipple versus pp-Whipple

6.26.	Evidenzbasiertes Statement	2006
Level of Evidence <b>1a</b>	Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig.	
	Literatur: [358]	
	Konsens	

### Hintergrund

Eine Metaanalyse der Literatur zu pyloruserhaltender vs. klassischer Duodenopankreatektomie ergab keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Überleben der Patienten. Allerdings wird auf die große Heterogenität zwischen den analysierten Studien hingewiesen [358].



**6.8.2.3. Karzinome im Pankreasschwanz**

<b>6.27.</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>2006</b>
Level of Evidence <b>3</b>	Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die in 6.25. genannten Kriterien.	
	Literatur: [339, 359-364]	
	Konsens	

**6.8.2.4. Karzinome im Pankreaskorpus**

<b>6.28.</b>	<b>Evidenzbasiertes Statement</b>	<b>2006</b>
Level of Evidence <b>3</b>	Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich.	
	Literatur: [339, 359-365]	
	Konsens	

### 6.8.3. Lymphadenektomie

6.29.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2021</b>
<b>EK</b>	Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	
	Starker Konsens	

6.30.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>Neu 2013</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten Lymphknoten im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [297, 298, 300, 301, 304, 366-379]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die TNM-Klassifikation sieht vor, dass mindestens zwölf regionäre Lymphknoten entfernt/untersucht werden sollten, um pN0 zu klassifizieren. Diese Zahl ist nicht durch Literaturdaten untermauert. In der Literatur wird angeführt, dass die Rate korrekter Klassifikationen mit der Anzahl untersuchter Lymphknoten steigt. Eine sogenannte Lymph Node Ratio (LNR), die das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten darstellt, von  $\geq 0,2$  hat sich in mehreren Studien als prognostisch ungünstig erwiesen [297, 298, 300, 301, 304, 366-379].

#### 6.8.3.1. Erweiterte Lymphadenektomie

6.31.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2013</b>
<b>EK</b>	Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

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

Lymphknoten und die zusätzlich notwendige Operationsdauer für eine erweiterte Lymphadenektomie in 4 randomisierten Studien zu diesem Thema erheblich [338, 351, 380, 381]. Übereinstimmend ist bei diesen Studien aus Europa, Japan und den USA, dass durch die erweiterte Radikalität der Lymphknotendissektion über die Standarddissektion hinaus kein Vorteil in Bezug auf das Langzeitüberleben erzielt werden konnte [382]. Damit konnte bisher ein Beleg für einen Benefit der erweiterten Lymphknotendissektion nicht erbracht werden.

### 6.8.3.2. Laparoskopische Chirurgie

6.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die distale Pankreatektomie kann bei Pankreaskarzinomen ohne Gefäßbeteiligung durch erfahrene Chirurgen laparoskopisch oder robotisch durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 2 : [383] LoE 4 : [199, 255, 384-390]	
	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 [391]. 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 [392].

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 [393].

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 [394].

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 [395].

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 [396].

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 [390].

#### 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 [397].

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 [398, 399].

Bei Durchführung einer laparoskopischen Resektion eines Pankreaskarzinoms sollte diese an das laparoskopische Pankreaschirurgieregister der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (<http://www.dgav.de/studog/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 [400].

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 %;  $p=0,38$ ) [401]).

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 [402-405].

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 [406].

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-assistierten 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 [407].

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 [386].

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.

## 6.9. Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats

6.33.	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
<b>EK</b>	Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.	
	Starker Konsens	

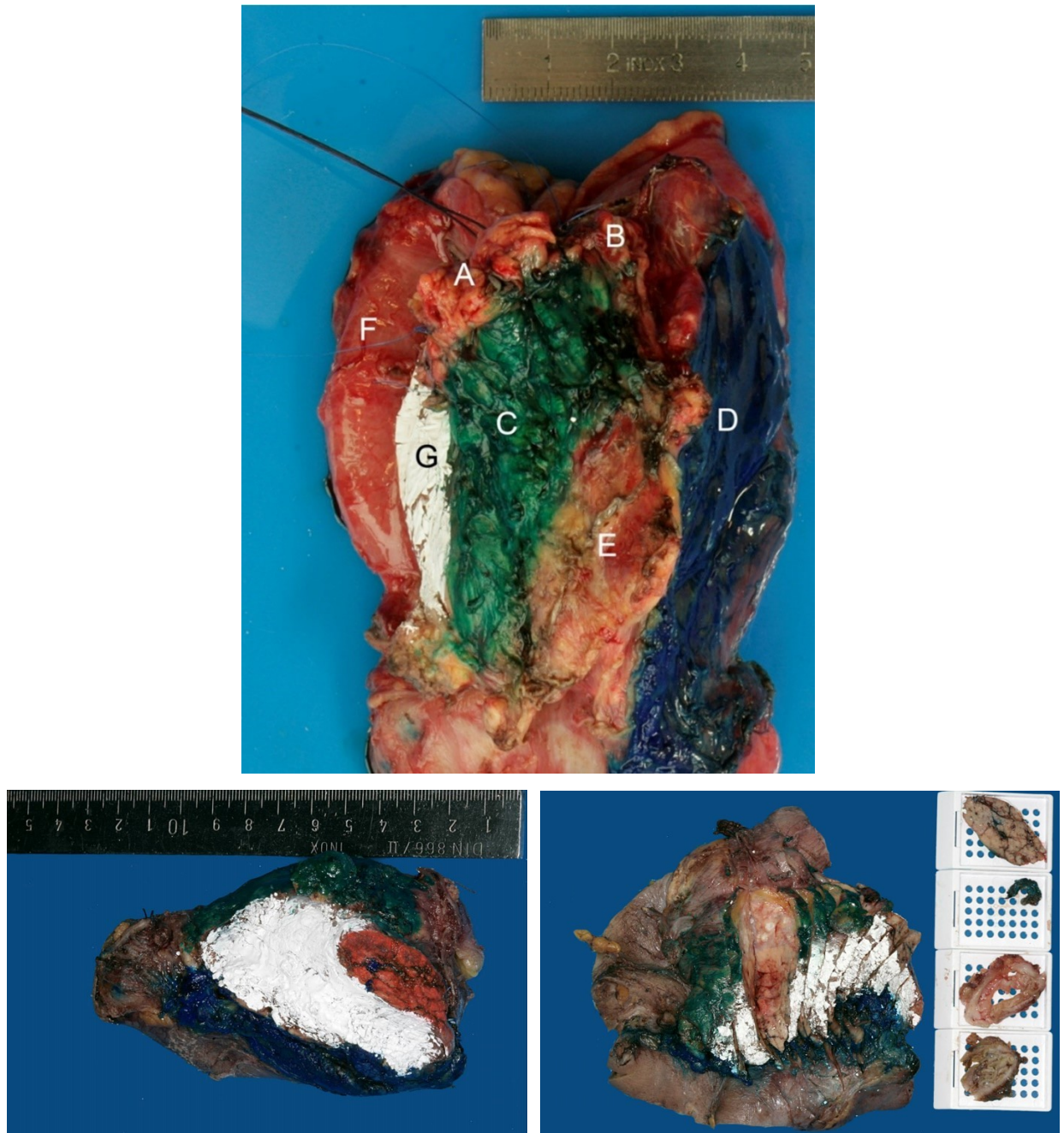
### Hintergrund

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 2](#)):

- 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 2: 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

6.34.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2013</b>
<b>EK</b>	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 [408, 409]. 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 [409].

## 6.10. Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

6.35.	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2013
<b>EK</b>	Die Kriterien einer R0-Resektion sind für alle Organumoren 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	

6.36.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2013
<b>EK</b>	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 Prozessus 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 farbig 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 beigefügt 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 3](#)). 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 [242].

Durch Anwendung des CRM-Konzepts mit Angabe des minimalen Abstandes der Karzinomzellen zum zirkumferenziellen Resektionsrand können erstmalig Daten geschaffen werden, die eine abschließende Bewertung operativer Behandlungsverfahren von Pankreaskarzinomen erlauben mit dem Ziel, das Rezidivrisiko und die Prognose besser abzuschätzen zu können [247, 248, 410, 411].

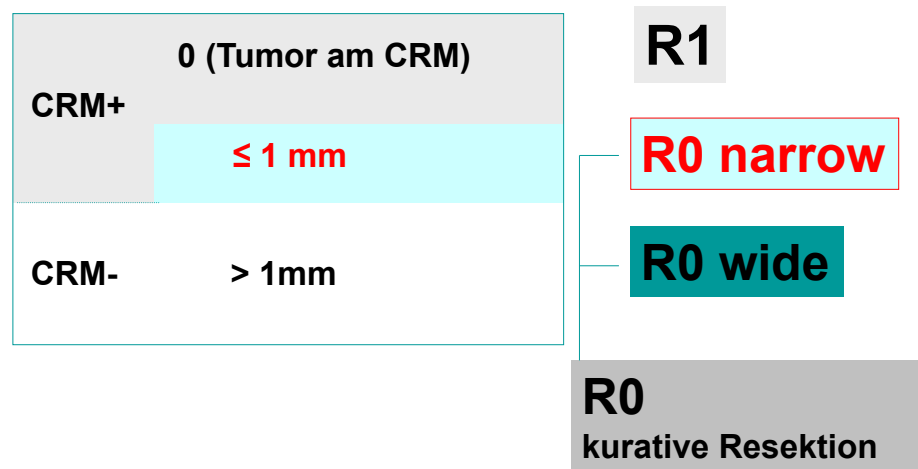


Abbildung 3: Konzept des zirkumferenziellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom

6.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	
Level of Evidence <b>2b</b> <sup>2009</sup>	Literatur: [297, 299, 366, 368-373, 375, 377, 379, 412-415]	
	Konsens	

**Hintergrund**

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

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist ein entscheidender Prognoseparameter [297, 299, 366, 368-372, 375, 377, 379, 412-414]. Es sollten

mindestens zwölf Lymphknoten entfernt werden, um eine korrekte pN0-Kategorisierung vorzunehmen (siehe Empfehlung 6.29.) [370].

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.) [297, 366, 368, 369, 371-373, 375, 377, 379].

Das Grading (Tumordifferenzierungsgrad) des duktales Adenokarzinoms des Pankreas ist in der WHO-Klassifikation 2019 festgelegt [416] 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 [373, 377, 412, 415].

Ein Regressionsgrading ist derzeit noch nicht etabliert.

6.38.	Evidenzbasierte Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion sollten Bestandteil der Pathologiebefundung sein.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [244, 247, 297, 299, 304, 366-375, 377, 379, 412-415, 417-423]	
	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 [244, 247, 297, 299, 304, 366-375, 377, 379, 412-415, 417-423].

## 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 % [236]. Langzeitrezidive und Fernmetastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle [424]. 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 <b>A</b>	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b> <sup>2009</sup>	Literatur: [425-433]	
	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 [425-428]. 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 [425-427]. In zwei Studien (PRODIGE 24/ACCORD 24, ESPAC-4) wurde eine Kombinationschemotherapie eingesetzt [431]. 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 [432].

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 [425, 426, 429, 430].

7.2.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2021
<b>EK</b>	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 [425], 20 und 79 Jahren [430] bzw. 30-81 Jahren [432].

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
<b>EK</b>	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 [425-427, 429, 430]. Obwohl Daten zeigen, dass das Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom mit dem ECOG korreliert [434], 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 [432].

Bei Patienten mit einem ECOG Performance Status von > 2 sollte die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auch unter Berücksichtigung der Lebenserwartung individuell gestellt werden [425-427, 429, 430].



7.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Beim R1-resezierten Pankreaskarzinom sollte eine additive Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b</b> <sup>2009</sup>	Literatur : [425]	
	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 [425]. 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 [432].

Die Daten der ESPAC-3 [427] 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 [431].

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 [435] mit 29,1 Monaten vs. 18,0 Monaten (HR 0,55; 95 % CI 0,32-0,96) [436].

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei einem ECOG 0-1 soll eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erfolgen.	
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [432]	
	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/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, Folsäure 500 mg/m<sup>2</sup> und 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>/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 [432].

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einem ECOG > 1-2 sollten die folgenden Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) Gemcitabin+Capecitabin	
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [425-427, 429]	
	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 [433]. Dies wird auch in der aktuellen NICE-Leitlinie so empfohlen [104]. 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 [429]. 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 %) [425-427, 429]. 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 [431]. 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 [437], 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 [438].

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>B</b>	Bei einer Gemcitabin-Unverträglichkeit sollte alternativ eine adjuvante Therapie mit 5-FU erfolgen.	
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [429]	
	Starker Konsens	

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	
Level of Evidence <b>2</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 2: [439, 440] LoE 4: [441]	
	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 [432].

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) [439].

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) [441].

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 [104] 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
<b>EK</b>	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 [425-427, 429]. Die Empfehlung zur Dauer der adjuvanten Chemotherapie für 6 Monate findet sich auch in den aktuellen Versionen der NICE-Leitlinie von 2018 [104] und der ASCO-Leitlinie von 2017 [442].

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 % [432]. 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>B</b>	Nach einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1-4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1:[428, 443] ; LoE 2:[427, 444-452] ; LoE 3:[453] ; LoE 4:[454, 455]	
	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 [444] 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 [445-448]: Die EORTC-Studie [449] schloss 218 Patienten aus 29 Zentren ein. Problematisch bei dieser Studie ist, dass nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten Pankreaskarzinome aufwiesen, während die übrigen Patienten periampulläre Karzinome hatten, deren Prognose sich von der der Pankreaskarzinome unterscheidet. Die Studie ist deshalb für den Nachweis eines Unterschieds im Überleben für Pankreaskarzinompatienten unterpower. Es wurde keine statistisch signifikante Verbesserung des Überlebens durch die Radiotherapie erreicht.

Die ESPAC1-Studie von Neoptolemos et al. [427] (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. [450] 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. [453]) sind aufgrund des Studiendesigns und der Studiendurchführung nicht geeignet, sichere Ergebnisse zu zeigen. Eine Metaanalyse zeigt ebenfalls keinen Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom [428]. 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 [456]. 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 [450, 451]. 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 [457] verwiesen und auch auf die damit übereinstimmenden Empfehlungen von

Brunner et al. [455] und Sun et al. [443] für die elektive Lymphknotenstationenbestrahlung.

Zum Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie allein wurde in der systematischen Recherche lediglich eine einzige prospektive Fallserie von 1992 identifiziert [454], 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>B</b>	Eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion beim Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b-</b>	Literatur: [444, 450, 451, 453, 458, 459]	
	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 [444, 453, 458]. Der Anteil der Strahlentherapiekomponente an diesem Ergebnis ist allerdings nicht beurteilbar, da direkte Vergleiche zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie fehlen.

Butturini et al. [459] 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 [450, 451]. Die Häufigkeit isolierter lokaler Erstrezidive war mit 13 % in der Studie von van Laethem nach Radiochemotherapie gering [450]. 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>B</b>	Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1, 2 und 4<sup>2011</sup></b>	Literatur: LoE 1: [460-463] LoE 2: [464, 465] LoE 4: [466-473]	
	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 [460, 461, 463, 474]. Auch in der aktuellen NICE-Leitlinie von 2018 wird die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie bei resektablen Pankreaskarzinomen nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen [104].

Tumorbiologisch erscheint die neoadjuvante systemische Chemotherapie auch beim resektablen Pankreaskarzinom auf Grund der sehr frühen Metastasierungskompetenz dieser Tumorentität sinnvoll [475]. Potenzielle Vorteile dieses Konzeptes sind eine frühe systemische Behandlung existierender Mikrometastasen, eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, eine Risikoreduktion für eine intraoperative Tumorzellverschleppung, eine verbesserte Geweboxygenierung, 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 [468, 476, 477]. 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 [478] mit 18,8 vs. 14,8 Monaten und einem deutlich stärkeren Effekt für die tatsächlich resezierten Patienten mit 21,6 vs. 15,0 Monaten [479]. 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) [479].

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/m<sup>2</sup> wöchentlich während der Bestrahlung) im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin [465]. 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 ( $p < 0,001$ ) [465].

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;  $p = 0,015$ ) [480]. 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 [481]. 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 [481].

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Patienten mit einem als borderline resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1-4<sup>2011</sup></b>	Literatur: LoE 1: [478], LoE 2:[465], LoE 3:[482], LoE 4: [479, 483-485]	
	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 [478] 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 Gefäßsummauerung 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 15](#) zusammengefassten weitere Kriterien für eine Borderline-Resektabilität definiert: Diese umfassen einen reduzierten Allgemeinzustand mit einem ECOG  $\geq 2$  sowie ein erhöhtes CA19-9 ( $> 500$  IU/ml) oder eine regionale Lymphknotenmetastasierung (histologisch oder per PET-CT bestätigt) [267]. 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  $\geq 2$  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 [486]. (siehe auch [Tabelle 15](#)).

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) [268].

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 [487]. 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 <b>A</b>	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 <b>2 und 4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 2: [488, 489]; LoE 4: [274, 490-494]	
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 [495] und Gemcitabin+ nab-Paclitaxel [496] 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 [497].

7.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2013
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) sollte außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2b-</b>	Literatur: [498-506]	
	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 [498-502]. 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 [498-502]. 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 [503-506]. 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
<b>EK</b>	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>B</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 <b>1</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1: [507] ; LoE 4 : [492-494]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Sowohl FOLFIRINOX als auch Gemcitabin+nab-Paclitaxel erzielen in der Therapie des metastasierten PDAC gute Ergebnisse in Bezug auf ein Tumorsprechen im Sinne einer v. a. partiellen Remission. Verschiedene retrospektive Auswertungen belegen die Durchführbarkeit und berichten übereinstimmend von einem Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie [492, 493]. 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 [507].

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 [507]. 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 % [507].

Die NEOLAP Studie [508], 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 ( $p=0,02$ ) [488]. 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 ECOG-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 [274].

## 7.3. Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie

7.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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)</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)</p>	
Level of Evidence <b>3</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 3: [509, 510]; LoE 4: [511-513]	
	*1: Starker Konsens; *2: 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 [514]. In retrospektiven Studien konnten insbesondere nach FOLFIRINOX sekundäre Resektionsraten von 30-60 % erzielt werden, wobei in bis zu 90 % eine R0-Resektion möglich ist [276, 492].

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 [510]. Daneben scheint eine neoadjuvante Therapiedauer von 6-8 Monaten prognostisch vorteilhaft [276, 515]. 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 [277]. 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 ein 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 [267], wodurch technisch eine venöse Rekonstruktion nicht möglich ist. In diesem Fall kann auf eine chirurgische Exploration verzichtet werden.



## 8. Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

### 8.1. Einführung

Seit den Studien von Mallinson [516], Palmer [517] und Glimelius [518] 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 [519].

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 [520]. Der PARP-Inhibitor Olaparib stellt die erste molekular zielgerichtete Behandlungsoption als Erhaltungstherapie für die kleine Subgruppe von Patienten mit BRCA-1/2-Keimbahnmutationen 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 [488].

### 8.2. Indikation zur Chemotherapie

Systemische Therapien in der Erst- und Zweitlinie

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: ASCO 2016 [521]	
	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) [522]. In einzelnen Studien verbesserte sie auch die Lebensqualität [495, 518, 520, 522] und führte zu einem klinischen Benefit, d. h. insbesondere zu einem verringerten Schmerzmittelverbrauch und geringerem Gewichtsverlust [495, 516-518, 520].

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 [520, 523-526]. 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 [425, 523, 524, 527, 528]. 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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	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.	
	Literatur: keine	
	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 Chemotherapiedauer von 6 Monaten empfiehlt. Mit diesem Vorgehen ist im FOLFIRINOX-Arm ein OS von 11,1 Monaten, im Gemcitabin-Arm von 6,8 Monaten erreicht worden [495].

8.3.	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2021
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	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.	
	Literatur: [495, 520, 529, 530]	
	Starker Konsens	

8.4.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Die Wahl des optimalen Therapieregimes richtet sich vorrangig nach dem ECOG-Performance Status, der Komorbidität und der Präferenz des Patienten.	
	Leitlinienadaptation: ASCO 2016 [521]	
	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>B</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 $\geq 2$ eher mit einer Monotherapie behandelt werden. In jedem Fall sollen die Patienten frühzeitigen Zugang zu supportiven Behandlungsoptionen haben.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation : ASCO 2016 [521]	
	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,  $p = 0,40$ ) [531].

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-Kombinationstherapie im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie bestätigen [495].

Für die Kombination von nab-Paclitaxel+Gemitabin 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 werden [532]. 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 [497].

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/m<sup>2</sup> anstatt 125mg/m<sup>2</sup> wöchentlich) und Gemcitabin [497] [s. Evidenztabelle: Evidenzlevel 2] oder eine Kombination aus Gemcitabin mit Erlotinib angeboten werden [529].

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  $\geq 76$  Jahre festgelegt worden war [495]. 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 [530].

Als Prädiktor für Nebenwirkungen unter einer palliativen Gemcitabin-basierten Therapie wurde der „APC-SAKK Toxicity Score“ entwickelt [533]. Dieser Score beinhaltet vier Variablen (Bilirubin, Nierenfunktion, WBC und ALP) und wurde von den Autoren als klinisch leicht einsetzbar empfohlen [533].

## 8.3. Monochemotherapie

8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom eine Monochemotherapie erhalten, dann ist Gemcitabin einer 5-FU Monotherapie vorzuziehen.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation : ASCO 2016 [521]	
	Starker Konsens	

### 8.3.1. Gemcitabin-Monotherapie

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation : ASCO 2018 [161]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Für die Gemcitabin-Monotherapie liegen umfangreiche Erfahrungen aus zahlreichen Phase-III-Studien vor [495, 520, 522, 529, 530, 534]. Die 1-Jahres-Überlebensraten bei einer Therapie mit Gemcitabin betragen 18-20 % [522].

Gemcitabin wurde für die Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms aufgrund einer randomisierten Studie zugelassen, die eine wöchentliche Therapie mit Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) mit einer 5-Fluorouracil-Bolus-Behandlung verglich [520]. 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 %) [520].

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 [535].

Eine Gemcitabin-Monotherapie sollte daher bevorzugt bei solchen Patienten eingesetzt werden, bei denen ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG PS  $\geq$ 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 [161].

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit einem ECOG Performance Status $\geq$ 3 oder mit schlecht kontrollierter Komorbidität können bei Fortführung der onkologischen Behandlung tumorspezifische Therapien im Rahmen von Einzelfallentscheidungen erhalten.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation : ASCO 2018 [161]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Es gibt keine ausreichende Evidenz, welche den Nutzen einer Tumorthherapie bei ECOG Performance Status  $\geq$  3 oder bei Vorliegen einer nicht beherrschten Komorbidität belegt. Im Einzelfall nimmt die Patientenpräferenz bei Therapieentscheidungen eine zentrale Rolle ein [161]. 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 <b>A</b>	Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000mg/m <sup>2</sup> über 30 Minuten) verabreicht werden.	
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [536]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Die konventionelle Dosierung von Gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> als wöchentliche 30-Minuten Infusion x7 mit einer Woche Pause bzw. danach über 3 Wochen mit 1 Woche Pause) wurde sowohl in der Zulassungsstudie [520] als auch in mehreren Phase-III-Studien getestet [161, 495, 522, 529, 530, 534, 536-539].

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/m<sup>2</sup> für 150 min. alle 2 Wochen) führte im Vergleich zur konventionellen Therapie nicht zu einem signifikant verlängerten Überleben [536]. Entsprechend gibt es keine Indikation für die Gabe von Gemcitabin als „fixed dose-rate“-Infusion. Das initial von Burris et al. [520] publizierte Gemcitabin-Regime (1000mg/m<sup>2</sup> über 30 Minuten i.v.) gilt daher als etablierter Standard.

### 8.3.2. 5-FU-Monotherapie

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	5-FU mit oder ohne Folinsäure soll nicht als alleinige Erstlinientherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [520]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die Zulassungsstudie von Burris et al. zeigte eine deutliche Unterlegenheit eines 5-FU Bolus Regimes im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie [520]. Bei asiatischen Patienten wird die Nichtunterlegenheit des oralen Fluoropyrimidins S1 im Vergleich zu Gemcitabin belegt [540]. Eine randomisierte Phase-II-Studie unterstützt die Empfehlung, S1 im Rahmen einer tägliche Gabe (und nicht alle zwei Tage) zu verabreichen [541].

## 8.4. Kombinationstherapien

### 8.4.1. 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

#### 8.4.1.1. FOLFIRINOX

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation : ASCO 2018 [161] und NICE 2018 [104] Literatur:	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

In einer großen randomisierten Studie wurde ein deutlicher Vorteil des FOLFIRINOX Regimes im Vergleich zu Gemcitabin gezeigt [495]. 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 [495].

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  $p < 0,001$ ) [495]. Die signifikante Reduktion der QoL-Verschlechterung durch FOLFIRINOX wurde in einer ausführlicheren Analyse später bestätigt [542].

Die Effektivitätsdaten der Phase-III-Studie zu FOLFIRINOX werden durch mehrere Phase-II-Studien und Kohortenanalysen bestätigt [543]. 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) [507].

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 [507, 544]. 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 [432]. Dieses modifizierte FOLFIRINOX-Regime wird mit einer von 180 mg/m<sup>2</sup> auf 150 mg/m<sup>2</sup> 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 [104, 161]. 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 [495].

#### 8.4.1.2. Andere 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

Mehrere Phase-III Studien testeten 5-Fluorouracil-basierte Kombinationschemotherapien. Weder 5-FU/Mitomycin-C [545] noch 5-FU/Gemcitabin/Epirubicin/Cisplatin (PEGFG) [546], noch 5-FU/Cisplatin [547, 548] haben aufgrund geringer Effektivitätsdaten den Weg in die klinische Routine gefunden [549].

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 [550]. Das 6-Monats-PFS (primärer Endpunkt) betrug 43,5 % im experimentellen Arm (Arm A) und 26,1 % im Gemcitabin-Arm (Arm B). Die Ansprechraten betrugen 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 %) [551].

## 8.4.2. Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien

8.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Gemitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX nicht tolerieren oder nicht präferieren.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation : ASCO 2016 [521]	
	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 [552]. Der Überlebenszugewinn durch die Kombinationstherapien muss mit den unter dieser Behandlung vermehrt auftretenden Nebenwirkungen balanciert werden [104, 553].

### 8.4.2.1. Kombination von Gemcitabin und nabPaclitaxel

8.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	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 [530]. Wichtige Einschlusskriterien waren ein Karnofsky-Performance-Status  $\geq 70$  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 [530]. 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  $\geq 70$  ein. Entsprechend können Patienten mit einem ECOG Performance Status 0-2 behandelt werden [104, 532].

Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurden bei Patienten mit ECOG Performance Status 2 die Sicherheit und Effektivität einer nab-Paclitaxel-Dosis von 100mg/m<sup>2</sup> und 125 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Gemcitabin (Applikation an den Tagen 1, 8, 15 alle Wochen) belegt [497].

### 8.4.2.2. Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen

8.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>1</b> 2011	Literatur: [549, 554]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen wie 5-FU [525, 555], Capecitabin [534, 538, 556], S1 [557-559], 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,  $p = 0,01$ ) [554]. Eine weitere Metaanalyse bescheinigt der Kombination von Gemcitabin plus Fluoropyrimidin eine moderate Verbesserung des Überlebens bei höherer Toxizität [549]. Die Kombination von Gemcitabin plus S1 erwies sich bei asiatischen Patienten in einer randomisierten Phase-III-Studie gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie als nicht überlegen [540].

### 8.4.2.3. Andere Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapien

8.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>1</b> 2011	Literatur: [553]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die Kombination von Gemcitabin mit Irinotecan [560, 561], Oxaliplatin [523, 536], Cisplatin [524, 537], Cisplatin/Epirubicin/5-FU [546], Pemetrexed [562], Exatecan [563] oder Docetaxel/Cisplatin [564] 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  $\geq 90$  % bzw. ECOG 0-1) von Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien profitieren könnten [531, 538]. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte jedoch erst in Metaanalysen gezeigt werden [522, 531, 565]. 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 [537]. Ein Überlebensvorteil konnte auch in einer Meta-Analyse nicht dargestellt werden [553].

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. 8.6.)

## 8.5. Molekularbiologisch gezielte Therapien

### 8.5.1. Gemcitabin/Erlotinib

8.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann beim metastasierten Pankreaskarzinom eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib eingesetzt werden	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	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 [529, 566].

Allerdings zeigen Patienten, die unter der Kombinationstherapie mit Erlotinib ein akneiformes Hautexanthem entwickeln, einen wesentlichen Überlebensvorteil (HR 0,74;  $p=0,037$ ) [434, 567]. 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 ( $p < 0,001$ ) [529]. 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 %) [529].

Die LAP07-Studie wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durchgeführt [488]. 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 [566].

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 [529] gestützt, in der für ECOG 2 Patienten ein signifikanterer 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 [568].

8.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.	
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [434, 529, 567]	
	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 [434, 529, 567] 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 <b>A</b>	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 <b>1</b> 2011	Literatur: [569-571]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Molekularbiologisch gezielt wirksame Substanzen wurden in zahlreichen Phase-III-Studien in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms getestet [569, 572]. 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 [573], Tipifarnib [526], Bevacizumab [574], Bevacizumab+Erlotinib [434], Cetuximab [539], Axitinib [575], Sorafenib [576], Aflibercept [577], Ganitumab [578], Masitinib [579], Ruxolitinib [580], Elpamotide [581], Vandetanib [582], Nimotuzumab [583], Dasatinib [584], Galunisertib [585] Kanglaite [586] oder LY2495655 [587]. Metaanalysen bestätigen diese Aussage [571, 572].

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 [588]. 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>B</b>	Bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-1/2 Keimbahnmutation sollte eine Platin-basierte Erstlinientherapie bevorzugt werden.	
Level of Evidence <b>2</b> und <b>4</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 2: [589] LoE 4:[590]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Präklinische und klinische Daten weisen darauf hin, dass Gemcitabin und Cisplatin insbesondere bei Vorliegen einer BRCA1 oder 2 Mutation effektiv sind [591]. 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 [589], 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 [591] .

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) [589].

### 8.6.1.2. PARP-Inhibitoren

8.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>A</b>	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 <b>2<sup>2011</sup></b>	Literatur: [591]	
	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 [592, 593]. Darüber hinaus wird die Erkrankung zumeist auch in eher jüngerem Alter diagnostiziert als in der unselektierten Bevölkerung [107, 592]. 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 [594]. 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 [595].

**8.6.1.2.1. Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Maintenance-Therapie**

8.21.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2021
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	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.	
	Literatur: [591]	
	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 [591]. 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) [591].

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 Pankreaskarzinom, 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 Malignome 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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	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.	
	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Die Häufigkeit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) ist beim Pankreaskarzinom niedrig und liegt in einem Bereich von etwa 1 % [596, 597]. 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 [598]. Der immunhistochemische Nachweis einer Mismatchreparaturproteindefizienz scheint beim Pankreaskarzinom der molekularen Diagnostik hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen zu sein [597, 599] 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 <b>0</b>	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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Checkpoint-Inhibitoren sind tumoragnostisch wirksam bei Nachweis einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bzw. einer DNA Mismatch Reparatur Defizienz (dMMR) [600]. 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 % [601].

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 [602]. In einer darauffolgenden Untersuchung von 86 Patienten wurden auch sechs Pankreaskarzinome eingeschlossen. Davon sprachen zwei Patienten mit einer kompletten Remission an [596].

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 [603].

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 [161]. 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 [604-607]. 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 <b>A</b>	Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG $\leq 2$ eine Zweitlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Klinische Studien belegen, dass eine adäquate Folgetherapien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu einer relevanten Überlebensverlängerung beitragen kann. Entsprechend sollte eine Zweitlinientherapie bei gutem Performance Status und entsprechender Motivation allen Patienten angeboten werden [161, 521, 548, 567, 608-613].

Eine Subgruppenanalyse der NAPOLI-Studie weist darauf hin, dass auch ältere Patienten von einer Zweitlinientherapie profitieren [614].

### 8.7.2. Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie

Zweitlinientherapien nach Versagen einer Gemcitabin-Vortherapie 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 [521].

**8.7.2.1. Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan plus 5-FU/FA**

8.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>5<sup>2011</sup></b>	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	Starker Konsens	

**Hintergrund**

Die NAPOLI-Studie wurde bei Gemcitabin-vorbehandelten Patienten (Karnofsky Performance Status  $\geq$  70 %) durchgeführt [613, 615]. 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;  $p=0,039$ ) [613, 615] als auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (3,1 vs. 1,6 Monate; HR 0,56;  $p=0,0001$ ) überlegen [608]. 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,  $p=0,011$ ) [616].

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 [617].

## 8.7.2.2. Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin und 5-FU

8.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	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 [161].

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, Folsäure, 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 Folsäure 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 [610, 611].

Die PANCREOX-Studie kommt dagegen zu einem anderen Ergebnis [612]: 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 [618].



### 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 [619]. Bei 70 Patienten ergab sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (primärer Endpunkt) kein signifikanter Unterschied (OS 5,4 vs. 5,0 Monate; HR 1,03;  $p=0,92$ ) [620].

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 [611, 621].

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) [622]. 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 [623].

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>B</b>	Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX eine Tumorprogression auftritt.	
Level of Evidence <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [495]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Gegenwärtig gibt es keine randomisierten Studien, die eine Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX evaluiert haben [521]. 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 [161].

### 8.7.4. Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status

8.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil kann in der Zweitlinientherapie angeboten werden, wenn ein ECOG Performance Status von $\geq 2$ oder eine Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet	
Level of Evidence <b>5</b> <sup>2011</sup>	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	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 <b>5</b> <sup>2011</sup>	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.	
	Leitlinienadaptation: ASCO 2018 [161]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Mehrere randomisierte Studien haben sich mit der Zweitlinientherapie nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Vortherapie befasst [611-613]. Zur Drittlinientherapie liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor [161].

## 8.8. Rolle der Strahlentherapie

8.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	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 <b>2</b> und <b>3</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 2: [488] ; LoE 3:[624]	
	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/m<sup>2</sup>) 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 [625].

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/qm) und 5-FU (6 x 5 x 300 mg/m<sup>2</sup>) in vergleichsweise hoher Dosierung. Letztlich erhielten lediglich 42 % der Patienten mindestens 75 % der geplanten Chemo- und Strahlentherapie [626].

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/m<sup>2</sup> 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 ± 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>B</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 <b>1</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [627]	
	Starker Konsens	

8.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	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 <b>3</b> <sup>2011</sup>	Literatur: [624]	
	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 [627]).

Jedoch kann auch beim Pankreaskarzinom durch höhere Bestrahlungsdosen eine bessere Tumorkontrolle erzielt werden entsprechend retrospektiver Analysen [628-630]. Dies scheint vor allem für den Einsatz der Radio- oder Radiochemotherapie nach initialer Chemotherapie zu gelten [629]. 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 x 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 % [624]. 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) [631]. 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 [632, 633]. Randomisierte Studien und weitere Phase II Studien unter Einschluss der SBRT fehlen jedoch noch.

8.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Als Kombinationspartner können entweder Gemcitabin oder Capecitabin eingesetzt werden. Die Auswahl sollte nach dem vertretbaren Toxizitätsprofil getroffen werden.	
Level of Evidence <b>1</b> und <b>2</b> <sup>2011</sup>	Literatur: LoE 1: [634]; LoE 2: [635]	
	Starker Konsens	

Innerhalb der SCAOP Studie wurde die simultane Gabe von Gemcitabin 300mg/m<sup>2</sup> wöchentlich mit Capecitabin 830mg/m<sup>2</sup> 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 [635]. 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 [634].

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

## 9. Supportive Therapie und Nachsorge

### 9.1. Schmerztherapie

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Für die Diagnostik und Therapie von Schmerzen beim Pankreaskarzinom gelten die allgemeinen Regeln der Tumorschmerztherapie. Das WHO-Stufenschema ist zur medikamentösen Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom geeignet. Andere geeignete Schemata gibt es derzeit nicht.  Es muss berücksichtigt werden, dass die Stärke und das Auftreten von Schmerzen beim Pankreaskarzinom von der Nahrungsaufnahme abhängig sein können. Das Behandlungsschema ist entsprechend zu adaptieren (Zusatzdosis ermöglichen). Auch haben invasive neuroablative Verfahren (insbesondere die Coeliacusblockade) beim Pankreaskarzinom einen Stellenwert.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [636-641]	
	Starker Konsens	

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

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Diese Empfehlung gilt auch für den Einsatz und die Auswahl von Opioiden. Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [642, 643]	
	Starker Konsens	

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

### Hintergrund

Zwei Übersichtsarbeiten zur Schmerztherapie bei Tumorschmerz kamen zu der Schlussfolgerung, dass auf Grund der Heterogenität der in den Studien eingesetzten Methodik sowie der völlig unterschiedlichen Instrumente, die zur Beurteilung des Ergebnisses eingesetzt wurden, eine Metaanalyse der eingeschlossenen Studien aus methodischen Gründen nicht möglich ist. Auf dieser etwas eingeschränkten Datenbasis zeigten sich NSAR in den Studien der Placebogabe überlegen. Die Kombination aus NSAR und Opiat war der alleinigen Gabe von NSAR oder Opiat nur in einigen Studien geringfügig, aber signifikant überlegen [642, 643].

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	Beim Pankreaskarzinom sind keine bestimmten Applikationswege (oral oder transdermal) für die Opioid-Gabe zu bevorzugen. Mögliche gastrointestinale Probleme, insbesondere Obstipation, die auf Grund von Motilitätsstörungen entstehen können, sind zu berücksichtigen.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [644, 645]	
	Konsens	

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Der Einsatz von Adjuvantien sollte nach dem WHO-Stufenschema erfolgen. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz von Adjuvantien wie z. B. Antiemetika beim Pankreaskarzinom vor.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [640, 646]	
	Starker Konsens	

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.



9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	Invasive Therapieverfahren (vorzugsweise die subcutane oder intravenöse Opioidgabe, ggf. rückenmarksnahe Opioidgabe) können indiziert sein, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden kann.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [647]	
	Starker Konsens	

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Grundsätzlich kann eine Coeliacusblockade zur Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom bei einigen Patienten indiziert sein.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [648]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

Zur Thematik der Coeliacusblockade liegt zwar eine Metaanalyse [649] vor, die 59 Publikationen berücksichtigt. Von den 59 Studien berichten nur 24 über 2 oder mehr Patienten, so dass es sich zur Hälfte um Kasuistiken handelt. 21 Studien haben retrospektiven Charakter. In 63 % handelte es sich um den Einsatz der Coeliacusblockade bei Pankreaskarzinomen. Keinesfalls entsprach die angewandte Technik in allen Fällen dem heutigen Standard, in 32 % fand keine radiologische Kontrolle der Alkoholapplikation statt. Nur 2 Publikationen, die hier berücksichtigt wurden, befassen sich mit der Schmerzqualität. Auch die Schmerzcharakteristik findet in keiner der Publikationen Berücksichtigung. Zusammenfassend wird der Methode in 70-90 % ein guter Langzeiteffekt bescheinigt, die Nebenwirkungen sind transient und harmlos, schwere Komplikationen selten.

Eine weitere Publikation [650] (Evidenzstärke 3) stellt die Hypothese auf, dass die Plexusblockade bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden die Schmerztherapie und das Überleben verbessert. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie, bei der neben der systemischen Therapie eine Plexusblockade mit Alkohol und eine "Sham"-Plexusblockade durchgeführt wurde. Weiterhin wurde die Lebensqualität (QoL) berücksichtigt, eingeschlossen wurden 100 Patienten mit nicht resektablen Pankreaskarzinomen und Schmerzen. Bei diesem Studiendesign verbesserte die Plexusblockade signifikant die Schmerzreduktion im Vergleich zur systemischen

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

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

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

9.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.	
Level of Evidence <b>4</b>	Literatur: [649]	
	Konsens	

### Hintergrund

In der Metaanalyse von Eisenberg et al. [649] wurden in 32 % keine radiologischen Verfahren (Fluoroskopie oder CT) eingesetzt. Vergleichende Studien, die die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Techniken (CT, Fluoroskopie, US, EUS) beschreiben, existieren nicht. Es gibt keine Studien, die verschiedene Schmerzmittel bei der Blockade miteinander vergleichen. Es werden zudem unterschiedliche Mengen von Alkohol und Lokalanästhetika eingesetzt.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	Der Stellenwert einer thorakoskopischen Splanchniektomie zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom kann nicht abschließend beurteilt werden. Es handelt sich wegen seiner Invasivität um ein Reserveverfahren.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [651]	
	Starker Konsens	

### Hintergrund

In einer retrospektiven Analyse bei 59 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom werden die video-thorakoskopische Splanchniektomie und die perkutane Coeliacusblockade miteinander verglichen, und zwar hinsichtlich einer Reduktion von Schmerzen, der Lebensqualität und der zu verabreichenden Opioidmenge. Eine Verbesserung der Lebensqualität und eine deutliche Schmerzreduktion waren mit beiden Methoden gleichermaßen festzustellen, der Einfluss auf die Lebensqualität erwies sich mit der Plexusblockade als gering überlegen. Die benötigte Opioidmenge konnte durch beide Maßnahmen reduziert werden. Die video-thorakoskopische Splanchniektomie wird deshalb als Reservemethode empfohlen, da die Plexusblockade die weniger invasive Maßnahme mit gleicher Effizienz darstellt [651].

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

### Hintergrund

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

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

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

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

## 9.2. Ernährung und Tumorkachexie

### 9.2.1. Enterale Ernährung

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. Im Allgemeinen sollte bei Patienten mit malignen Tumoren aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“).  Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes beitragen.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [652]	
	Starker Konsens	

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

9.15.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>D*</b>	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom unter Strahlentherapie gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. In der Leitlinie „Enterale Ernährung“ der DGEM 2003 ist hierzu vermerkt: „Bei Bestrahlungen im Abdomen ist eine routinemäßige enterale Ernährung nach der vorliegenden Datenlage nicht indiziert“.	
Level of Evidence <b>5</b>	Literatur: [653]	
	Starker Konsens	

### 9.2.1.1. Vitamine, Spurenelemente und Mikronutrients

9.16.	Konsensbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	In physiologischen, d. h. in der Nahrung vorkommenden Mengen sind Vitamine, Spurenelemente und andere Mikronährstoffe wichtige Bestandteile einer ausgewogenen Kost. Hingegen gibt es keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in sog. pharmakologischer Dosierung. Ebenso fehlt ein Unbedenklichkeitsnachweis.	
Level of Evidence <b>5</b>	Literatur: [653, 654]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Eine Metaanalyse zur Supplementation von Antioxidantien in der Primär- und Sekundärprävention ergab, dass eine Supplementation der Ernährung mit Betakaroten, Vitamin A und Vitamin E möglicherweise die Sterblichkeitsrate erhöht, anstatt sie zu senken [654].

### 9.2.1.2. Ernährung nach Pankreatektomie oder bei Pankreasgangobstruktion

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Bei den Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Pankreatektomie oder bei langdauernder Pankreasgangobstruktion sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten. Bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Beim Vorliegen eines pankreopriven	

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
	Diabetes ist der Patient mit Insulin nach den gängigen Prinzipien zu behandeln. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen.	
Level of Evidence		
<b>4</b>		
	Starker Konsens	

### 9.2.1.3. Medikamente zur Appetitsteigerung bei Tumorkachexie

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad	Es gibt für mehrere Substanzen, z. B. Ibuprofen, Megesterolacetat, Steroide, Thalidomid und Cannabinoide einzelne positive Studien, ohne dass der klinische Stellenwert für eine medikamentöse Therapie zur Appetitanregung bei Patienten mit Tumorkachexie bei metastasiertem Pankreaskarzinom abschließend beurteilt werden kann.	
	<b>D*</b>	
Level of Evidence	Literatur: [655-658]	
	<b>1b-3</b>	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Es gibt zu den einzelnen Substanzen Studien unterschiedlicher Qualität bis hin zu einer kontrollierten, randomisierten Studie, die die Gabe von Dronabinol mit Megesterolacetat bzw. der Kombination aus Dronabinol und Megesterolacetat bei Patienten mit Tumorkachexie vergleicht. Die Studie zeigt eine Überlegenheit der Megesterolacetatmonotherapie. Ein reiner Placeboarm fehlt jedoch in der Studie, nur etwa 1/3 der Patienten hatten gastrointestinale Tumoren, die Zahl der Patienten mit Pankreaskarzinomen wird nicht berichtet [657].

## 9.3. Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

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

### 9.3.1. Maßnahmen bei Tumor-bedingter Cholestase

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

#### 9.3.1.1. Stents

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur: [659]	
	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,

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

der Komplikationen und der 30-Tage-Mortalität. Insgesamt werden Metallstents als Therapie der ersten Wahl bewertet [659].

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [660, 661]	
	mehrheitliche Zustimmung	

### Hintergrund

Zwei Studien befassen sich mit Polyurethan-beschichteten Stents [660, 661]. 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 [660], 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 [661].

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</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 <b>3</b>	Literatur: [662]	
	Konsens	

### Hintergrund

Die Literatur zur PTCD ist „historisch“ [662]. Neuere Studien, die die perkutane Applikation von Metallstents mit dem endoskopischen Zugang bei Verwendung eines gleichen Stentdesigns vergleichen, existieren nicht.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.



**9.3.1.2. Biliodigestive Anastomose**

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

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben.	
Level of Evidence <b>2</b>	Literatur: [663-665]	
	Konsens	

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

**9.3.1.3. Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose**

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

**Hintergrund**

Spezielle Literatur liegt zu diesem Thema nicht vor.

**9.3.2. Tumor-bedingte Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes**

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

**Hintergrund**

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

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>B*</b>	Bei einer Tumor-bedingten Obstruktion im Duodenum stehen grundsätzlich zwei palliative Therapieverfahren zur Verfügung: die endoskopische Stentanlage und die chirurgische Gastroenterostomie. Eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren konnte aufgrund der vorliegenden Literatur nicht gezeigt werden.	
Level of Evidence <b>3</b>	Literatur: [666, 667]	
	Konsens	

### Hintergrund

Die zur endoskopischen Stentanlage publizierten Daten sind meist monozentrische Sammelkasuisitiken von Patienten mit unterschiedlichen Ursachen für eine Obstruktion im Duodenum [666, 667]. Randomisierte prospektive Studien zum Vergleich der endoskopischen Stentanlage mit der chirurgischen Gastroenterostomie liegen nicht vor.

#### 9.3.2.1. Prophylaktische Gastroenterostomie

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>C*</b>	Wird intraoperativ eine Irresektabilität diagnostiziert, erscheint nach vorliegenden Daten die Anlage einer prophylaktischen Gastroenterostomie sinnvoll.	
Level of Evidence <b>2b</b>	Literatur: [668]	
	Konsens	

### Hintergrund

Die dazu publizierte Literatur, eine monozentrische, prospektive, randomisierte Studie, zeigt, dass eine prophylaktische Gastrojejunostomie bei nicht resektablen periampullären Karzinomen das Auftreten einer späteren Magenausgangsstenose signifikant reduziert [668].

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

### 9.3.2.2. Stellenwert hämatopoetischer Wachstumsfaktoren beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF bzw. GM-CSFs) haben keinen Stellenwert in der supportiven Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.	
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [669]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Eine Chemotherapie, die so aggressiv ist, dass sie den Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren notwendig macht, ist in der palliativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom nicht sinnvoll. Verwiesen wird auf die aktuellen Guidelines der ASCO zum Einsatz von Wachstumsfaktoren [669].

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Erythrozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (Erythropoetin) können unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei chronischer Tumoranämie) einen Stellenwert haben.	
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [670, 671]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Auch hier sei auf die aktuellen Guidelines der ASCO [670] bzw. der EORTC [671] verwiesen.

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

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

9.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	2006
Empfehlungsgrad <b>A*</b>	Amifostin oder andere Zytoprotektiva haben keinen Stellenwert bei der Chemo- und/oder Radiotherapie beim Pankreaskarzinom.	
Level of Evidence <b>1</b>	Literatur: [672]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

Diese Empfehlung folgt der Metaanalyse des Chemotherapie- und Radiotherapie-Expertenpanels der ASCO [672].

## 9.4. Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom

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

#### Hintergrund

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

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

## 9.5. Nachsorge

### 9.5.1. Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion

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

#### Hintergrund

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

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

## 9.6. Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms

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

#### Hintergrund

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

---

\* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema aus 2006, siehe Tabelle 8.

## 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 [673]. 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 18: Qualitätsindikatoren**

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
<b>10.1.</b>	<b>QI 1: R0-Resektion (seit 2013)</b>	
Z: Patienten des Nenners mit R0-Resektion  N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms und Resektion	Empfehlung 6.8.:  Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	LoE 1a-  Qualitätsziel:  Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
<b>10.2. QI 2: LK- Entfernung (seit 2013, modifiziert 2021)</b>		
<p>Z: Patienten des Nenners mit Entfernung von mind. 12 LK</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms (ohne NEC/NET) und operativer Resektion</p>	<p>Empfehlung 6.29.:</p> <p>Bei Resektion des Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Mind. 12 regionäre LK im OP-Präparat</p> <p>Anmerkung: Operative Resektion: Pankreaskopfresektion, Linksresektion, Pankreatektomie</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
<b>10.3. QI 3: Inhalt Pathologieberichte (modifiziert 2021)</b>		
<p>Z: Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe von: pT, pN, M Tumorgrading Verhältnis von befallenen zu entfernten LK</p> <p>N: Alle Patienten mit Pankreaskarzinom und Tumorresektion</p>	<p>Empfehlung 6.30.:</p> <p>Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten LK im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.</p> <p>Empfehlung 6.37.:</p> <p>Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.</p>	<p>LoE 2b</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte</p>



Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
<b>10.4. QI 4: Adjuvante Chemotherapie (modifiziert 2021)</b>		
<p>Z: Patienten des Nenners mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III (ohne NET/NEC) und R0-Resektion</p>	<p>Empfehlung 7.1.:</p> <p>Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.</p>	<p>LoE 1b</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
<b>10.5. QI 5: Palliative Chemotherapie (modifiziert 2021)</b>		
<p>Z: Patienten des Nenners mit palliativer Chemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit Erstdiagnose Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, M0 und M1, ohne Tumorsektion</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, mit sekundärer Metastasierung (M1) ohne Metastasenresektion</li> </ul>	<p>Empfehlung 8.1.:</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>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig palliative Chemotherapie bei metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ECOG 0-2</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
<b>10.6. QI 6: Keine primäre Resektion bei metastasiertem Pankreaskarzinom (neu 2021)</b>		
<p>Z: Patienten des Nenners mit primärer Resektion des Tumors</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose duktales Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC) mit Fernmetastasen (= Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen (M1) geltende Lymphknoten-metastasen)</p>	<p>Empfehlung 6.17:</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>LoE 1 und 4</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Keine primäre Tumorresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit nachgewiesenen Fernmetastasen</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
<b>10.7. QI 7: Zweitlinientherapie (neu 2021)</b>		
<p>Z: Patienten des Nenners mit Zweitlinientherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2 und Progress unter palliativer Erstlinientherapie</p>	<p>Empfehlung 8.24:</p> <p>Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG <math>\leq 2</math> eine Zweitlinientherapie angeboten werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Zweitlinientherapie bei Progress unter Erstlinientherapie und ECOG <math>\leq 2</math></p>

## 11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas (Modifiziert nach [191]) ..... 87

Abbildung 2: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat..... 121

Abbildung 3: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom..... 124

## 12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Personen und Organisationen an der 2. Aktualisierung (2021).....	12
Tabelle 2: Mitglieder der Arbeitsgruppen .....	15
Tabelle 3: Steuergruppe.....	16
Tabelle 4: Schlüsselfragen Aktualisierung 2012/2013 und 2020/2021 .....	19
Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence) .....	29
Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2012/2013 (Oxford-Schema).....	31
Tabelle 7: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006 .....	34
Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006 .....	35
Tabelle 9: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013 und 2021 .....	36
Tabelle 10: Konsensusstärke .....	36
Tabelle 11: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO] [94, 115, 116] .....	66
Tabelle 12: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen. ....	72
Tabelle 13: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms [182].....	81
Tabelle 14: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN.....	86
Tabelle 15: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.) [267] .....	97
Tabelle 16: 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 [267, 280])	103
Tabelle 17: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) [280] .....	104
Tabelle 18: Qualitätsindikatoren .....	191

## 13. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 2. Auflage 2020 [cited 12.12.2021; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
2. ZfKD and GEKID, *Krebs in Deutschland*, in *Bauchspeicheldrüse*, RKI, Editor. 2016.
3. ZfKD. *Krebsarten*. 2019; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html).
4. Fernandez, E., C. La Vecchia, and A. Decarli, *Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996. 5(1): p. 23-7.
5. Ji, B.T., et al., *Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai China*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995. 4(8): p. 885-93.
6. Soler, M., et al., *Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study*. *Eur J Cancer Prev*, 1998. 7(6): p. 455-60.
7. Nkondjock, A., et al., *Dietary patterns and risk of pancreatic cancer*. *Int J Cancer*, 2005. 114(5): p. 817-23.
8. Nothlings, U., et al., *Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(19): p. 1458-65.
9. Glade, M.J., *Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective*. *American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research*, 1997. Nutrition, 1999. 15(6): p. 523-6.
10. Michaud, D.S., et al., *Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study*. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(12): p. 1115-25.
11. Michaud, D.S., et al., *Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(7): p. 518-24.
12. Hine, R.J., et al., *Nutritional links to plausible mechanisms underlying pancreatic cancer: a conference report*. *Pancreas*, 2003. 27(4): p. 356-66.
13. Bueno de Mesquita, H.B., et al., *Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands*. *Int J Cancer*, 1991. 48(4): p. 540-9.
14. Lyon, J.L., et al., *Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1993. 2(6): p. 513-8.
15. Fraser, G.E., *Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists*. *Am J Clin Nutr*, 1999. 70(3 Suppl): p. 532S-538S.
16. Mills, P.K., et al., *Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists*. *Cancer*, 1988. 61(12): p. 2578-85.
17. Chan, J.M., F. Wang, and E.A. Holly, *Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(9): p. 2093-7.
18. Negri, E., et al., *Vegetable and fruit consumption and cancer risk*. *Int J Cancer*, 1991. 48(3): p. 350-4.
19. Larsson, S.C., et al., *Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. 15(2): p. 301-5.
20. Vainio, H. and E. Weiderpass, *Fruit and vegetables in cancer prevention*. *Nutr Cancer*, 2006. 54(1): p. 111-42.
21. Lin, Y., et al., *Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan*. *J Gastroenterol*, 2005. 40(3): p. 297-301.
22. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers*. *Am J Epidemiol*, 2002. 155(9): p. 783-92.
23. Zhang, J., Z. Zhao, and H.J. Berkel, *Animal fat consumption and pancreatic cancer incidence: evidence of interaction with cigarette smoking*. *Ann Epidemiol*, 2005. 15(7): p. 500-8.
24. Anderson, K.E., et al., *Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer*. *Mutat Res*, 2002. 506-507: p. 225-31.
25. Anderson, K.E., et al., *Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene: associations with pancreatic cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(9): p. 2261-5.
26. Ghadirian, P., et al., *Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone community in Montreal, Canada*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995. 4(8): p. 895-9.
27. Fernandez, E., et al., *Fish consumption and cancer risk*. *Am J Clin Nutr*, 1999. 70(1): p. 85-90.
28. Michaud, D.S., et al., *Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(17): p. 1293-300.

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

58. Lin, Y., et al., *A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan*. *Cancer Causes Control*, 2002. **13**(3): p. 249-54.
59. Yun, Y.H., et al., *Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corporation Study*. *Cancer Detect Prev*, 2005. **29**(1): p. 15-24.
60. Chiu, B.C., et al., *Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa*. *Ann Epidemiol*, 2001. **11**(1): p. 28-37.
61. Bonelli, L., et al., *Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy*. *Pancreas*, 2003. **27**(2): p. 143-9.
62. Duell, E.J., et al., *A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk*. *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(4): p. 297-306.
63. Miyasaka, K., et al., *Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population*. *Pancreas*, 2005. **30**(2): p. 95-8.
64. Wang, L., et al., *Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase and risk of pancreatic cancer*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. **3**(8): p. 743-51.
65. Villeneuve, P.J., et al., *Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study*. *Can J Public Health*, 2004. **95**(1): p. 32-7.
66. Alguacil, J., M. Pollan, and P. Gustavsson, *Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population*. *Occup Environ Med*, 2003. **60**(8): p. 570-6.
67. Alguacil, J., et al., *Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based on job titles. PANKRAS II Study Group*. *Int J Epidemiol*, 2000. **29**(6): p. 1004-13.
68. Laakkonen, A., T. Kauppinen, and E. Pukkala, *Cancer risk among Finnish food industry workers*. *Int J Cancer*, 2006. **118**(10): p. 2567-71.
69. Fryzek, J.P., et al., *A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan*. *Int J Cancer*, 1997. **72**(1): p. 62-7.
70. Ji, B.T., et al., *Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer*. *Am J Ind Med*, 2001. **39**(1): p. 92-9.
71. Ojajarvi, I.A., et al., *Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis*. *Occup Environ Med*, 2000. **57**(5): p. 316-24.
72. Ojajarvi, A., et al., *Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis*. *Am J Epidemiol*, 2001. **153**(9): p. 841-50.
73. Weiderpass, E., et al., *Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women*. *J Occup Environ Med*, 2003. **45**(3): p. 305-15.
74. Yassi, A., R.B. Tate, and M. Routledge, *Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study*. *Am J Ind Med*, 2003. **44**(1): p. 58-62.
75. Ji, J. and K. Hemminki, *Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden*. *J Occup Environ Med*, 2006. **48**(3): p. 283-8.
76. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2004. **364**(9441): p. 1219-28.
77. Harris, R.E., et al., *Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review)*. *Oncol Rep*, 2005. **13**(4): p. 559-83.
78. Jacobs, E.J., et al., *Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(7): p. 524-8.
79. Coogan, P.F., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. **9**(1): p. 119-23.
80. Homma, T. and R. Tsuchiya, *The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography*. *Int J Pancreatol*, 1991. **9**: p. 119-24.
81. Kim, J.E., et al., *Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004. **19**(2): p. 182-6.
82. Force, U.P.S.T., *Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement*. *JAMA*, 2019. **322**(5): p. 438-444.
83. Hart, P.A. and S.T. Chari, *Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand?* *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. **17**(1): p. 36-38.
84. Sharma, A., et al., *Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes*. *Gastroenterology*, 2018. **155**(3): p. 730-739.e3.



85. Owens, D.K., et al., *Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement*. *Jama*, 2019. **322**(5): p. 438-444.
86. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. *CA Cancer J Clin*, 2019. **69**(1): p. 7-34.
87. Klein, A.P., et al., *Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds*. *Cancer Res*, 2004. **64**(7): p. 2634-8.
88. Bartsch, D.K., et al., *Refinement of screening for familial pancreatic cancer*. *Gut*, 2016. **65**(8): p. 1314-1321.
89. Goggins, M., 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*, 2019. **69**(1): p. 7-17.
90. Jacobs, E.J., et al., *Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan)*. *Int J Cancer*, 2010. **127**(6): p. 1421-8.
91. Bartsch, D.K., et al., *CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer*. *Ann Surg*, 2002. **236**(6): p. 730-7.
92. McFaul, C.D., et al., *Anticipation in familial pancreatic cancer*. *Gut*, 2006. **55**(2): p. 252-8.
93. Tersmette, A.C., et al., *Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer*. *Clin Cancer Res*, 2001. **7**(3): p. 738-44.
94. Stoffel, E.M., et al., *Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion*. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. **37**(2): p. 153-164.
95. Canto, M.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**(3): p. 339-347.
96. Goggins, M., et al., *Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas*. *Cancer Res*, 1996. **56**(23): p. 5360-4.
97. Roberts, N.J., et al., *ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer*. *Cancer discovery*, 2012. **2**(1): p. 41-46.
98. Kastrinos, F., et al., *Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome*. *Jama*, 2009. **302**(16): p. 1790-5.
99. Roberts, N.J., et al., *Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer*. *Cancer Discov*, 2016. **6**(2): p. 166-75.
100. Rosendahl, J., et al., *Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis*. *Nat Genet*, 2008. **40**(1): p. 78-82.
101. Witt, H., et al., *Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis*. *Nat Genet*, 2013. **45**(10): p. 1216-20.
102. Whitcomb, D.C., *Genetic risk factors for pancreatic disorders*. *Gastroenterology*, 2013. **144**(6): p. 1292-302.
103. Tamura, K., 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**(18): p. 4767-4772.
104. National Institute for, H. and E. Care, *Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. NICE Guideline NG85*. 2018, London: NICE.
105. Chaffee, K.G., et al., *Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history*. *Genetics in Medicine*, 2018. **20**(1): p. 119-127.
106. *RECENT GRANTS*. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 2015. **28**(4): p. 523-523.
107. Shindo, K., et al., *Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(30): p. 3382-3390.
108. Lowery, M.A., et al., *Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2018. **110**(10): p. dji024.
109. Wood, L.D., M.B. Yurgelun, and M.G. Goggins, *Genetics of Familial and Sporadic Pancreatic Cancer*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(7): p. 2041-2055.
110. Yurgelun, M.B., et al., *Germline cancer susceptibility gene variants, somatic second hits, and survival outcomes in patients with resected pancreatic cancer*. *Genetics in Medicine*, 2019. **21**(1): p. 213-223.
111. Bannon, S.A., et al., *High prevalence of hereditary cancer syndromes and outcomes in adults with early-onset pancreatic cancer*. *Cancer Prevention Research*, 2018. **11**(11): p. 679-686.
112. Lucas, A.L., et al., *BRCA1 and BRCA2 germline mutations are frequently demonstrated in both high-risk pancreatic cancer screening and pancreatic cancer cohorts*. *Cancer*, 2014. **120**(13): p. 1960-1967.
113. Abe, T., et al., *Deleterious Germline Mutations Are a Risk Factor for Neoplastic Progression Among High-Risk Individuals Undergoing Pancreatic Surveillance*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2019: p. JCO1801512.

114. Konings, I.C.A.W., et al., *Prevalence and Progression of Pancreatic Cystic Precursor Lesions Differ Between Groups at High Risk of Developing Pancreatic Cancer*. *Pancreas*, 2017. **46**(1): p. 28-34.
115. Bruenderman, E.H. and R.C.G. Martin, *High-risk population in sporadic pancreatic adenocarcinoma: Guidelines for screening*. *Journal of Surgical Research*, 2015. **194**(1): p. 212-219.
116. Canto, M.I., et al., *Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance*. *Gastroenterology*, 2018. **155**(3): p. 740.
117. Lilley, M. and D. Gilchrist, *The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience*. *Can J Gastroenterol*, 2004. **18**(1): p. 17-21.
118. Couch, F.J., et al., *Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer*. *Cancer Res*, 2005. **65**(2): p. 383-6.
119. Howes, N., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. **2**(3): p. 252-61.
120. Lowenfels, A.B., et al., *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group*. *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(6): p. 442-6.
121. Canto, M.I., et al., *Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. **4**(6): p. 766-81; quiz 665.
122. Canto, M.I., et al., *Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. **2**(7): p. 606-21.
123. Brentnall, T.A., *Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer*. *Curr Treat Options Oncol*, 2005. **6**(5): p. 437-45.
124. Kimmey, M.B., et al., *Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer*. *Gastrointest Endosc*, 2002. **56**(4 Suppl): p. S82-6.
125. Bansal, P. and A. Sonnenberg, *Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer*. *Gastroenterology*, 1995. **109**(1): p. 247-51.
126. Karlson, B.M., et al., *The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding?* *Gastroenterology*, 1997. **113**(2): p. 587-92.
127. Lowenfels, A.B., et al., *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(20): p. 1433-7.
128. Malka, D., et al., *Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis*. *Gut*, 2002. **51**(6): p. 849-52.
129. Talamini, G., et al., *Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis*. *Am J Gastroenterol*, 1999. **94**(5): p. 1253-60.
130. Gullo, L., R. Pezzilli, and A.M. Morselli-Labate, *Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(2): p. 81-4.
131. Rousseau, M.C., et al., *Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada*. *Int J Cancer*, 2006. **118**(8): p. 2105-9.
132. Coughlin, S.S., et al., *Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults*. *Am J Epidemiol*, 2004. **159**(12): p. 1160-7.
133. Huxley, R., et al., *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies*. *Br J Cancer*, 2005. **92**(11): p. 2076-83.
134. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers*. *Jama*, 2005. **294**(22): p. 2872-8.
135. Wideroff, L., et al., *Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark*. *J Natl Cancer Inst*, 1997. **89**(18): p. 1360-5.
136. Calle, E.E., et al., *Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults*. *Cancer Causes Control*, 1998. **9**(4): p. 403-10.
137. Chow, W.H., et al., *Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden*. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(12): p. 930-1.
138. Silverman, D.T., et al., *Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 1999. **80**(11): p. 1830-7.
139. Everhart, J. and D. Wright, *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis*. *Jama*, 1995. **273**(20): p. 1605-9.
140. Chari, S.T., et al., *Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(2): p. 504-11.
141. rBjornsson, E., et al., *Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis*. *Scand J Gastroenterol*, 2003. **38**(1): p. 86-94.
142. Reisman, Y., et al., *Clinical presentation of (subclincal) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group*. *Hepatogastroenterology*, 1996. **43**(11): p. 1190-5.
143. Watanabe, I., et al., *Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer*. *Pancreas*, 2004. **28**(2): p. 160-5.



144. Balthazar, E.J., *Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation.* Pancreatology, 2005. 5(4-5): p. 330-44.
145. Mujica, V.R., J.S. Barkin, and V.L. Go, *Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants.* Pancreas, 2000. 21(4): p. 329-32.
146. Adamek, H.E., et al., *Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study.* Lancet, 2000. 356(9225): p. 190-3.
147. Hanninen, E.L., et al., *Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer.* Acta Radiol, 2005. 46(2): p. 117-25.
148. Forsmark, C.E., L. Lambiase, and S.B. Vogel, *Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9.* Pancreas, 1994. 9(6): p. 731-4.
149. Nazli, O., et al., *The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma.* Hepatogastroenterology, 2000. 47(36): p. 1750-2.
150. Ritts, R.E., Jr., et al., *Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease.* Pancreas, 1994. 9(6): p. 707-16.
151. Tessler, D.A., et al., *Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis.* Am J Surg, 2006. 191(2): p. 191-7.
152. Agarwal, B., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer.* Am J Gastroenterol, 2004. 99(5): p. 844-50.
153. Klapman, J.B., et al., *Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer.* Am J Gastroenterol, 2005. 100(12): p. 2658-61.
154. Varadarajulu, S. and M.B. Wallace, *Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer.* Cancer Control, 2004. 11(1): p. 15-22.
155. David, O., et al., *Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation.* Diagn Cytopathol, 1998. 19(6): p. 423-7.
156. Bipat, S., et al., *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis.* J Comput Assist Tomogr, 2005. 29(4): p. 438-45.
157. James, P.D., et al., *The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis.* PLoS One, 2017. 12(3): p. e0173687.
158. Krishna, S., 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(11): p. 4558-4567.
159. D'Onofrio, M., et al., *Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS).* Eur J Radiol, 2012. 81(4): p. 630-8.
160. D'Onofrio, M., et al., *SIUMB recommendations for focal pancreatic lesions.* J Ultrasound, 2020. 23(4): p. 599-606.
161. Sohal, D.P.S., et al., *Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update.* Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(24): p. 2545-2556.
162. Sohal, D.P.S., et al., *Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update.* Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(27): p. 3217-3230.
163. Chew, C. and P.J. O'Dwyer, *The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography.* Singapore Medical Journal, 2016. 57(6): p. 334-338.
164. Ito, T., et al., *The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer.* Pancreatology, 2017. 17(3): p. 451-456.
165. Jeon, S.K., 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(8): p. 3484-3493.
166. Kim, H.J., 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(1): p. 24-33.
167. Kim, H.W., et al., *Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer.* Surgery (United States), 2017. 161(6): p. 1579-1587.
168. Wang, L., et al., *Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis.* International Journal of Surgery, 2017. 46: p. 119-125.
169. Ghaneh, P., 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 technology assessment (Winchester, England), 2018. 22(7): p. 1-114.
170. Chew, C. and P.J. O'Dwyer, *The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography*. Singapore Med J, 2016. 57(6): p. 334-8.
  171. Jeon, S.K., et al., *Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT*. Eur Radiol, 2018. 28(8): p. 3484-3493.
  172. Kim, H.W., et al., *Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer*. Surgery, 2017. 161(6): p. 1579-1587.
  173. Wang, L., et al., *Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis*. International journal of surgery (London, England), 2017. 46: p. 119-125.
  174. Yoneyama, T., et al., *Staging accuracy of pancreatic cancer: comparison between non-contrast-enhanced and contrast-enhanced PET/CT*. European Journal of Radiology, 2014. 83(10): p. 1734-1739.
  175. Santhosh, S., 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(8): p. 575-581.
  176. Rijkers, A.P., et al., *Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: A meta-analysis*. European Journal of Surgical Oncology, 2014. 40(7): p. 794-804.
  177. Kim, M.J., et al., *The value of positron emission tomography/computed tomography for evaluating metastatic disease in patients with pancreatic cancer*. Pancreas, 2012. 41(6): p. 897-903.
  178. Kim, H.R., et al., *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(7): p. 691-698.
  179. Hillner, B.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(12): p. 1928-1935.
  180. Einersen, P., et al., *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(8): p. 1441-1444.
  181. Buchs, N.C., et al., *Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: A prospective study*. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), 2011. 26(4): p. 657-662.
  182. Toft, J., 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: p. 17-23.
  183. Schachter, P.P., et al., *The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer*. Arch Surg, 2000. 135(11): p. 1303-7.
  184. Vollmer, C.M., et al., *Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies*. Ann Surg, 2002. 235(1): p. 1-7.
  185. European Study Group on Cystic Tumours of the P., *European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms*. Gut, 2018. 67: p. 789-804.
  186. Gillis, A., et al., *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(5): p. 377-86.
  187. Ngamruengphong, S. and A.M. Lennon, *Analysis of Pancreatic Cyst Fluid*. Surg Pathol Clin, 2016. 9(4): p. 677-684.
  188. Tanaka, M., et al., *Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas*. Pancreatology, 2017. 17(5): p. 738-753.
  189. Marchegiani, G., 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(6): p. 1272-1279.
  190. Han, Y., et al., *Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size*. Gastroenterology, 2018. 154(3): p. 576-584.
  191. Beyer, G., et al., *Management Algorithm for Cystic Pancreatic Lesions*. Visc Med, 2018. 34(3): p. 197-201.

192. Doi, R., et al., *Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial*. *Surg Today*, 2008. **38**(11): p. 1021-8.
193. Ahola, R., et al., *Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma*. *Br J Surg*, 2017. **104**(11): p. 1532-1538.
194. Alsfasser, G., et al., *Volume-outcome relationship in pancreatic surgery*. *Br J Surg*, 2016. **103**(1): p. 136-43.
195. Amini, N., et al., *Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery*. *J Gastrointest Surg*, 2015. **19**(9): p. 1581-92.
196. Lidsky, M.E., et al., *Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers*. *Ann Surg*, 2017. **266**(2): p. 333-338.
197. Stella, M., et al., *Impact of surgical experience on management and outcome of pancreatic surgery performed in high- and low-volume centers*. *Updates Surg*, 2017. **69**(3): p. 351-358.
198. van der Geest, L.G., et al., *Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer*. *HPB (Oxford)*, 2016. **18**(4): p. 317-24.
199. Kutlu, O.C., et al., *Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis*. *Ann Surg*, 2018. **267**(3): p. 552-560.
200. Güller, U., et al., *Lower hospital volume is associated with higher mortality after oesophageal, gastric, pancreatic and rectal cancer resection*. *Swiss Med Wkly*, 2017. **147**: p. w14473.
201. Gooiker, G.A., et al., *Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival*. *Br J Surg*, 2014. **101**(8): p. 1000-5.
202. Derogar, M., J. Blomberg, and O. Sadr-Azodi, *Hospital teaching status and volume related to mortality after pancreatic cancer surgery in a national cohort*. *Br J Surg*, 2015. **102**(5): p. 548-57; discussion 557.
203. Coupland, V.H., 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**(2): p. 190-6.
204. Brahmabhatt, B., et al., *Pancreatic Surgery in the Older Population: A Single Institution's Experience over Two Decades*. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2016. **2016**: p. 8052175.
205. Bliss, L.A., et al., *Patient selection and the volume effect in pancreatic surgery: unequal benefits?* *HPB (Oxford)*, 2014. **16**(10): p. 899-906.
206. Bateni, S.B., et al., *Drivers of Cost for Pancreatic Surgery: It's Not About Hospital Volume*. *Ann Surg Oncol*, 2018. **25**(13): p. 3804-3811.
207. Balzano, G., et al., *Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy*. *HPB (Oxford)*, 2016. **18**(5): p. 470-8.
208. Birkmeyer, J.D., et al., *Hospital volume and surgical mortality in the United States*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(15): p. 1128-37.
209. Ansari, D., et al., *Pancreaticoduodenectomy-the transition from a low- to a high-volume center*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2014. **49**(4): p. 481-484.
210. Healy, M.A., et al., *Pancreatic Resection Results in a Statewide Surgical Collaborative*. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. **22**(8): p. 2468-2474.
211. Mehta, H.B., et al., *Relative impact of surgeon and hospital volume on operative mortality and complications following pancreatic resection in Medicare patients*. *Journal of Surgical Research*, 2016. **204**(2): p. 326-334.
212. Capretti, G., et al., *Management and Outcomes of Pancreatic Resections Performed in High-Volume Referral and Low-Volume Community Hospitals Lead by Surgeons Who Shared the Same Mentor: The Importance of Training*. *Digestive surgery*, 2018. **35**(1): p. 42-48.
213. Nimptsch, U. and T. Mansky, *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**(9): p. e016184.
214. Krautz, C., et al., *Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany*. *Annals of surgery*, 2018. **267**(3): p. 411-417.
215. Mamidanna, R., et al., *Surgeon volume and cancer esophagectomy, gastrectomy, and pancreatectomy: A population-based study in England*. *Annals of surgery*, 2016. **263**(4): p. 727-732.
216. Miura, F., et al., *Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 2 - Pancreatoduodenectomy*. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2016. **23**(6): p. 353-363.
217. van der Geest, L.G., et al., *Elderly Patients Strongly Benefit from Centralization of Pancreatic Cancer Surgery: A Population-Based Study*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(6): p. 2002-9.
218. Schwarz, R.E., *Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2002. **9**(1): p. 93-7.

219. Gerke, H., et al., *Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage*. Dig Liver Dis, 2004. **36**(6): p. 412-8.
220. Jagannath, P., et al., *Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 2005. **92**(3): p. 356-61.
221. Martignoni, M.E., et al., *Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy*. Am J Surg, 2001. **181**(1): p. 52-9; discussion 87.
222. Sohn, T.A., et al., *Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?* J Gastrointest Surg, 2000. **4**(3): p. 258-67; discussion 267-8.
223. van der Gaag, N.A., et al., *Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas*. N Engl J Med, 2010. **362**(2): p. 129-37.
224. Barabino, M., et al., *Is there still a role for laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in the staging of pancreatic cancer?* Surg Endosc, 2011. **25**(1): p. 160-5.
225. Contreras, C.M., et al., *Staging laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma*. J Surg Oncol, 2009. **100**(8): p. 663-9.
226. Doucas, H., et al., *Assessment of pancreatic malignancy with laparoscopy and intraoperative ultrasound*. Surg Endosc, 2007. **21**(7): p. 1147-52.
227. Enestvedt, C.K., et al., *Diagnostic laparoscopy for patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: is it cost-effective in the current era?* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(7): p. 1177-84.
228. Hariharan, D., et al., *The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(10): p. 941-8.
229. Mayo, S.C., et al., *Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era?* J Am Coll Surg, 2009. **208**(1): p. 87-95.
230. Muntean, V., et al., *Staging laparoscopy in digestive cancers*. J Gastrointest Liver Dis, 2009. **18**(4): p. 461-7.
231. Satoi, S., et al., *Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer*. Pancreas, 2011. **40**(3): p. 426-32.
232. Shah, D., et al., *Preoperative prediction of complete resection in pancreatic cancer*. J Surg Res, 2008. **147**(2): p. 216-20.
233. White, R., et al., *Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms*. J Am Coll Surg, 2008. **206**(3): p. 445-50.
234. Kelly, K.J., et al., *Prognostic impact of RT-PCR-based detection of peritoneal micrometastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3333-9.
235. Yamada, S., et al., *Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 254-8.
236. Wagner, M., et al., *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. Br J Surg, 2004. **91**(5): p. 586-94.
237. Fusai, G., et al., *Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreatico-duodenectomy for pancreatic cancer*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(12): p. 1309-15.
238. Gaedcke, J., et al., *The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials*. Langenbecks Arch Surg, 2010. **395**(4): p. 451-8.
239. Hartwig, W., et al., *Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome*. Ann Surg, 2011. **254**(2): p. 311-9.
240. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(6): p. 1651-60.
241. Raut, C.P., et al., *Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma*. Ann Surg, 2007. **246**(1): p. 52-60.
242. Chang, D.K., et al., *Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(17): p. 2855-2862.
243. Campbell, F., et al., *Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin*. Histopathology, 2009. **55**(3): p. 277-83.
244. Jamieson, N.B., et al., *Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatico-duodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma*. Ann Surg, 2010. **251**(6): p. 1003-10.
245. Diener Markus, K., et al. *Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and*



- pancreatic carcinoma*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD006053.pub4.
246. Kawai, M., et al. *Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy*. *Annals of surgery*, 2011. 495-501.
  247. Verbeke, C.S., *Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?* *Histopathology*, 2008. 52(7): p. 787-96.
  248. Wittekind, C., et al., *A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status*. *Cancer*, 2009. 115(15): p. 3483-8.
  249. Gajda, M. and J. Kenig, *Treatment outcomes of pancreatic cancer in the elderly - literature review*. *Folia medica Cracoviensia*, 2018. 58(3): p. 49-66.
  250. Kim, S.Y., et al., *The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis*. *HPB (Oxford)*, 2017. 19(6): p. 475-482.
  251. Sukhramwala, P., et al., *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(10): p. 649-57.
  252. van der Geest, L.G., 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(3): p. 278-85.
  253. Sho, M., 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(3): p. 188-97.
  254. Shirai, Y., et al., *Assessment of Surgical Outcome After Pancreatic Resection in Extremely Elderly Patients*. *Anticancer Res*, 2016. 36(4): p. 2011-7.
  255. Sahakyan, M.A., et al., *Perioperative outcomes and survival in elderly patients undergoing laparoscopic distal pancreatectomy*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2017. 24(1): p. 42-48.
  256. Renz, B.W., et al., *Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: A Retrospective Cohort Study*. *Int J Surg*, 2016. 28: p. 118-25.
  257. Miyazaki, Y., 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(4): p. 300-6.
  258. Hsu, C.C., et al., *Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer*. *J Gastrointest Surg*, 2012. 16(4): p. 753-61.
  259. He, W., et al., *Underuse of surgical resection among elderly patients with early-stage pancreatic cancer*. *Surgery*, 2015. 158(5): p. 1226-34.
  260. Ansari, D., et al., *Safety of pancreatic resection in the elderly: a retrospective analysis of 556 patients*. *Ann Gastroenterol*, 2016. 29(2): p. 221-5.
  261. Addeo, P., 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(1): p. 46-55.
  262. Lyu, H.G., et al., *Risk Factors of Reoperation After Pancreatic Resection*. *Dig Dis Sci*, 2017. 62(6): p. 1666-1675.
  263. Turrini, O., et al., *Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: Postoperative outcomes and long term results: A study of the French Surgical Association*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2013. 39(2): p. 171-178.
  264. Tas, F., et al., *Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer*. *Int J Clin Oncol*, 2013. 18(5): p. 839-46.
  265. Kleeff, J., et al., *The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 2016. 115(7): p. 887-94.
  266. Feyko, J., et al., *Pancreatectomy in Patients with Impaired Renal Function: How Risky Is It?* *Am Surg*, 2016. 82(1): p. 16-21.
  267. Isaji, S., et al., *International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017*. *Pancreatology*, 2018. 18(1): p. 2-11.
  268. Khorana, A.A., et al., *Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. *J Clin Oncol*, 2016. 34(21): p. 2541-56.
  269. Katz, M.H.G., C.H. Crane, and G. Varadhachary, *Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer*. *Seminars in Radiation Oncology*, 2014. 24(2): p. 105-112.
  270. Allen, P.J., 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(1): p. 185-191.
  271. National Comprehensive Cancer, N., *Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines, )*. 2020, Fort Washington: NCCN.

272. Ferrone, C.R., et al., *Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2897-902.
273. Barton, J.G., et al., *Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(11): p. 2050-8.
274. Hartwig, W., et al., *CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: Perspective to adjust surgical and perioperative therapy*. Annals of Surgical Oncology, 2013. **20**(7): p. 2188-2196.
275. Bergquist, J.R., et al., *Carbohydrate Antigen 19-9 Elevation in Anatomically Resectable, Early Stage Pancreatic Cancer Is Independently Associated with Decreased Overall Survival and an Indication for Neoadjuvant Therapy: A National Cancer Database Study*. Journal of the American College of Surgeons, 2016. **223**(1): p. 52-65.
276. Michelakos, T., et al., *Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX*. Annals of surgery, 2019. **269**(4): p. 733-740.
277. Reni, M., et al., *Selecting patients for resection after primary chemotherapy for non-metastatic pancreatic adenocarcinoma*. Annals of Oncology, 2017. **28**(11): p. 2786-2792.
278. Takaori, K., et al., *International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer*. Pancreatology, 2016. **16**(1): p. 14-27.
279. Al-Hawary, M.M., et al., *Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: Consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association*. Radiology, 2014. **270**(1): p. 248-260.
280. Persigehl, T., 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**(7): p. 641-656.
281. Wittel, U.A., et al., *Consensus in determining the resectability of locally progressed pancreatic ductal adenocarcinoma – results of the Conko-007 multicenter trial*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 979.
282. Agalianos, C., et al., *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, 2016. **18**(8): p. 633-641.
283. Cao, F., et al., *Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: A systemic review and metaanalysis*. Oncotarget, 2017. **8**(9): p. 15004-15013.
284. Gebauer, F., A.I. Damanakis, and C. Bruns, *[Oligometastasis in pancreatic cancer : Current state of knowledge and spectrum of local therapy]*. Chirurg, 2018. **89**(7): p. 510-515.
285. Michalski, C.W., et al., *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review*. Dig Surg, 2008. **25**(6): p. 473-80.
286. Crippa, S., 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**(10): p. 1533-1539.
287. Hempel, S., et al., *Para-aortic lymph node metastases in pancreatic cancer should not be considered a watershed for curative resection*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 7688.
288. Kim, Y., et al., *Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma*. HPB, 2016. **18**(4): p. 325-331.
289. Klaiber, U., et al., *Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer*. Annals of surgery, 2019.
290. Lowder, C.Y., et al., *Clinical Implications of Extensive Lymph Node Metastases for Resected Pancreatic Cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2018. **25**(13): p. 4004-4011.
291. Phillips, P., et al., *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**(12): p. 1051-1055.
292. Shi, H.J., C. Jin, and D.L. Fu, *Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastasis: Diagnosis and assessment of unresectability*. World Journal of Gastroenterology, 2016. **22**(45): p. 10024-10037.
293. Tachezy, 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**(1): p. 136-144.
294. Gleisner, A.L., et al., *Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?* Cancer, 2007. **110**(11): p. 2484-2492.
295. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 118-27.
296. Takada, T., et al., *Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?* Hepatogastroenterology, 1997. **44**(14): p. 567-73.

297. Massucco, P., et al., *Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3323-32.
298. Doi, R., et al., *Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer*. World J Surg, 2007. **31**(1): p. 147-54.
299. Kanda, M., et al., *Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer*. Pancreas, 2011. **40**(6): p. 951-955.
300. Cordera, F., et al., *Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(8): p. 2330-6.
301. Yamada, S., et al., *Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?* Pancreas, 2009. **38**(1): p. e13-7.
302. Tao, L., et al., *Surgical resection of a primary tumor improves survival of metastatic pancreatic cancer: A population-based study*. Cancer Management and Research, 2017. **9**: p. 471-479.
303. Liu, X., et al., *Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer*. BMC Gastroenterology, 2018. **18**(1): p. 168.
304. Murakami, Y., et al., *Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma*. World J Surg, 2010. **34**(8): p. 1900-7.
305. Hackert, T., et al., *Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer*. European Journal of Surgical Oncology, 2017. **43**(2): p. 358-363.
306. Yang, J., et al., *Patients with hepatic oligometastatic pancreatic body/tail ductal adenocarcinoma may benefit from synchronous resection*. HPB (Oxford), 2020. **22**(1): p. 91-101.
307. Damanakis, A.I., et al., *Proposal for a definition of "Oligometastatic disease in pancreatic cancer"*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 1261.
308. Kandel, P., 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**(1): p. 88-94.
309. Antoniou, E., et al., *Is resection of pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? A review of current literature*. ANZ journal of surgery, 2016. **86**(12): p. 973-977.
310. Klaiber, U., et al., *Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer*. Ann Surg, 2019.
311. Oweira, H., et al., *Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(10): p. 1872-1880.
312. Lovecek, M., 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**(35): p. 6420-6428.
313. Liu, K.-H., et al., *Lung Metastases in Patients with Stage IV Pancreatic Cancer: Prevalence, Risk Factors, and Survival Impact*. Journal of clinical medicine, 2019. **8**(9): p. 1402.
314. Ilmer, M., et al., *Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: Safety and outcome of resection*. Surgical Oncology, 2019. **31**: p. 16-21.
315. Liu, Q., et al., *Surgery for synchronous and metachronous single-organ metastasis of pancreatic cancer: a SEER database analysis and systematic literature review*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 4444.
316. Sakaguchi, T., et al., *Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A review of current literature*. Pancreatology, 2019. **19**(5): p. 672-680.
317. Schwarz, M., et al., *Efficacy of oral ofloxacin for single-dose perioperative prophylaxis in general surgery--a controlled randomized clinical study*. Langenbecks Arch Surg, 2001. **386**(6): p. 397-401.
318. Targarona, E.M., et al., *Single-dose antibiotic prophylaxis in patients at high risk for infection in biliary surgery: a prospective and randomized study comparing cefonicid with mezlocillin*. Surgery, 1990. **107**(3): p. 327-34.
319. Kujath, P., et al., *[Current perioperative antibiotic prophylaxis]*. Chirurg, 2006. **77**(6): p. 490, 492-8.
320. Barnett, S.P., et al., *Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy*. Am Surg, 2004. **70**(3): p. 222-6; discussion 227.
321. Friess, H. and M.W. Buchler, *Efficacy of somatostatin and its analogues in pancreatic surgery and pancreatic disorders*. Digestion, 1996. **57 Suppl 1**: p. 97-102.
322. Gouillat, C., et al., *Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 2001. **88**(11): p. 1456-62.

323. Hesse, U.J., et al., *Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreaticojejunostomy*. World J Surg, 2005. **29**(10): p. 1325-8.
324. Montorsi, M., et al., *Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial*. Surgery, 1995. **117**(1): p. 26-31.
325. Pederzoli, P., et al., *Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group*. Br J Surg, 1994. **81**(2): p. 265-9.
326. Yeo, C.J., et al., *Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial*. Ann Surg, 2000. **232**(3): p. 419-29.
327. Connor, S., et al., *Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery*. Br J Surg, 2005. **92**(9): p. 1059-67.
328. Warshaw, A.L., *Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer*. Am J Surg, 1991. **161**(1): p. 26-9; discussion 29-30.
329. Heeckt, P., et al., *[Free intraperitoneal tumors cells in pancreatic cancer--significance for clinical course and therapy]*. Chirurg, 1992. **63**(7): p. 563-7.
330. Kinoshita, T., et al., *[Effectiveness of intraoperative cytological examination of peritoneal washings for patients with pancreatic cancer]*. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1992. **93**(11): p. 1410-5.
331. Makary, M.A., et al., *Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management*. Arch Surg, 1998. **133**(4): p. 361-5.
332. Konishi, M., et al., *Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer*. Arch Surg, 2002. **137**(4): p. 475-80.
333. Nakao, A., et al., *Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer*. Hepatogastroenterology, 1999. **46**(29): p. 2974-7.
334. Yachida, S., et al., *Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer*. Br J Surg, 2002. **89**(5): p. 573-8.
335. Bachellier, P., et al., *Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?* Am J Surg, 2001. **182**(2): p. 120-9.
336. Bassi, C., et al., *Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial*. Dig Surg, 2005. **22**(5): p. 353-63.
337. Capussotti, L., et al., *Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy*. Arch Surg, 2003. **138**(12): p. 1316-22.
338. Farnell, M.B., et al., *A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma*. Surgery, 2005. **138**(4): p. 618-28; discussion 628-30.
339. Fernandez-del Castillo, C., D.W. Rattner, and A.L. Warshaw, *Standards for pancreatic resection in the 1990s*. Arch Surg, 1995. **130**(3): p. 295-9; discussion 299-300.
340. Hartel, M., et al., *Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head*. Eur J Surg, 2002. **168**(12): p. 707-12.
341. Ishikawa, O., et al., *Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy*. Surgery, 1997. **121**(3): p. 244-9.
342. Jurowich, C., et al., *[Portal vein resection in the framework of surgical therapy of pancreatic head carcinoma: clarification of indication by improved preoperative diagnostic procedures?]*. Chirurg, 2000. **71**(7): p. 803-7.
343. Kawarada, Y., et al., *Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer*. Digestion, 1999. **60 Suppl 1**: p. 120-5.
344. Klempnauer, J., et al., *Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis*. Oncology, 1996. **53**(1): p. 47-53.
345. Klinkenbijnl, J.H., et al., *The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region*. Ann Surg, 1992. **216**(2): p. 142-5.
346. Kremer, B., et al., *Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 4**: p. 252-6.
347. Lin, P.W., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(65): p. 1601-4.
348. Lygidakis, N.J., et al., *Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study*. Hepatogastroenterology, 2004. **51**(56): p. 427-33.



349. Mu, D.Q., S.Y. Peng, and G.F. Wang, *Extended radical operation of pancreatic head cancer: appraisal of its clinical significance*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(16): p. 2467-71.
350. Nakao, A., et al., *Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection*. Pancreas, 2004. **28**(3): p. 289-92.
351. Pedrazzoli, S., et al., *Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study*. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg, 1998. **228**(4): p. 508-17.
352. Roher, H.D., J.W. Heise, and P.E. Goretzki, *[Stomach saving duodenopancreatectomy. Indications and contraindications. The most important surgical steps]*. Zentralbl Chir, 2000. **125**(12): p. 961-5.
353. Schafer, M., B. Mullhaupt, and P.A. Clavien, *Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis*. Ann Surg, 2002. **236**(2): p. 137-48.
354. Takada, T., et al., *Results of a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 1997. **44**(18): p. 1536-40.
355. Tran, K.T., et al., *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors*. Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 738-45.
356. Tseng, J.F., et al., *Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration*. J Gastrointest Surg, 2004. **8**(8): p. 935-49; discussion 949-50.
357. Zerbi, A., et al., *Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreatoduodenectomy*. Br J Surg, 1995. **82**(7): p. 975-9.
358. Diener, M.K., et al., *A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma*. Ann Surg, 2007. **245**(2): p. 187-200.
359. Christein, J.D., et al., *Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas*. J Gastrointest Surg, 2005. **9**(7): p. 922-7.
360. Gebhardt, C., W. Meyer, and C. Jurowich, *[Is resection of left-sided ductal pancreatic carcinoma of value?]*. Zentralbl Chir, 2000. **125**(12): p. 966-9.
361. Kayahara, M., et al., *Distal pancreatectomy--does it have a role for pancreatic body and tail cancer*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(21): p. 827-32.
362. Mayumi, T., et al., *Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas*. Int J Pancreatol, 1997. **22**(1): p. 15-21.
363. Shimada, K., et al., *Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail*. Surgery, 2006. **139**(3): p. 288-95.
364. Shoup, M., et al., *Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified?* J Gastrointest Surg, 2003. **7**(8): p. 946-52; discussion 952.
365. Kondo, S., et al., *Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(2): p. 101-6.
366. Garcea, G., et al., *Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas*. Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(7): p. 892-7.
367. Pai, R.K., et al., *Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(2): p. 228-34.
368. Sahin, T.T., et al., *Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas*. Pancreas, 2011.
369. Bhatti, I., et al., *Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma*. World J Surg, 2010. **34**(4): p. 768-75.
370. Hellan, M., et al., *The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer*. Pancreas, 2008. **37**(1): p. 19-24.
371. House, M.G., et al., *Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer*. J Gastrointest Surg, 2007. **11**(11): p. 1549-55.
372. Konstantinidis, I.T., et al., *Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma?* J Gastrointest Surg, 2010. **14**(2): p. 261-7.
373. La Torre, M., et al., *Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis*. Journal of Surgical Oncology, 2011.
374. Murakami, Y., et al., *Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma*. J Am Coll Surg, 2010. **211**(2): p. 196-204.

375. Pawlik, T.M., et al., *Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. *Surgery*, 2007. **141**(5): p. 610-8.
376. Prenzel, K.L., et al., *Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head*. *Eur J Surg Oncol*, 2010. **36**(10): p. 993-6.
377. Riediger, H., et al., *The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer*. *J Gastrointest Surg*, 2009. **13**(7): p. 1337-44.
378. Showalter, T.N., et al., *The Influence of Total Nodes Examined, Number of Positive Nodes, and Lymph Node Ratio on Survival after Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of RTOG 9704*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
379. Slidell, M.B., et al., *Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(1): p. 165-74.
380. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality*. *Ann Surg*, 2002. **236**(3): p. 355-66; discussion 366-8.
381. Farnell, M.B., et al., *The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence*. *J Gastrointest Surg*, 2008. **12**(4): p. 651-6.
382. Michalski, C.W., et al., *Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. *Br J Surg*, 2007. **94**(3): p. 265-73.
383. Chen, S., et al., *Robot-assisted laparoscopic versus open middle pancreatectomy: short-term results of a randomized controlled trial*. *Surgical Endoscopy*, 2017. **31**(2): p. 962-971.
384. Xourafas, D., S.W. Ashley, and T.E. Clancy, *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**(9): p. 1442-1452.
385. Mirkin, K.A., et al., *Minimally invasive surgical approaches offer earlier time to adjuvant chemotherapy but not improved survival in resected pancreatic cancer*. *Surg Endosc*, 2018. **32**(5): p. 2387-2396.
386. Kauffmann, E.F., et al., *A propensity score-matched analysis of robotic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer based on margin status*. *Surgical Endoscopy*, 2019. **33**(1): p. 234-242.
387. Boggi, U., et al., *Robotic-Assisted Pancreatic Resections*. *World J Surg*, 2016. **40**(10): p. 2497-506.
388. Adam, M.A., et al., *Defining a Hospital Volume Threshold for Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy in the United States*. *JAMA Surg*, 2017. **152**(4): p. 336-342.
389. Abu Hilal, M., et al., *Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study*. *Surg Endosc*, 2012. **26**(6): p. 1670-4.
390. Raoof, M., et al., *Propensity score-matched comparison of oncological outcomes between laparoscopic and open distal pancreatic resection*. *The British journal of surgery*, 2018. **105**(5): p. 578-586.
391. de Rooij, T., J. van Hilst, and et al., *Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded Randomized Controlled Trial*. *Ann Surg*, 2019. **269**(1): p. 2-9.
392. de Rooij, T., et al., *Impact of a Nationwide Training Program in Minimally Invasive Distal Pancreatectomy (LAELAPS)*. *Ann Surg*, 2016. **264**(5): p. 754-762.
393. Klomp maker, S., et al., *International Validation of Reduced Major Morbidity After Minimally Invasive Distal Pancreatectomy Compared With Open Pancreatectomy*. *Ann Surg*, 2019.
394. Plotkin, A., et al., *Reduced morbidity with minimally invasive distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma*. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2017. **19**(3): p. 279-285.
395. Tran Cao, H.S., et al., *Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis*. *JAMA Surgery*, 2014. **149**(3): p. 237-243.
396. Bauman, M.D., et al., *Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic cancer is safe and effective*. *Surgical Endoscopy*, 2018. **32**(1): p. 53-61.
397. Huang, B., L. Feng, and J. Zhao, *Systematic review and meta-analysis of robotic versus laparoscopic distal pancreatectomy for benign and malignant pancreatic lesions*. *Surgical Endoscopy*, 2016. **30**(9): p. 4078-4085.
398. Zhao, W., et al., *Safety and efficacy for robot-assisted versus open pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: A systematic review and meta-analysis*. *Surg Oncol*, 2018. **27**(3): p. 468-478.

399. Lyman, W.B., et al., *Robotic-assisted versus laparoscopic left pancreatectomy at a high-volume, minimally invasive center*. *Surgical Endoscopy*, 2018.
400. Kornaropoulos, M., et al., *Total robotic pancreaticoduodenectomy: a systematic review of the literature*. *Surgical Endoscopy*, 2017. **31**(11): p. 4382-4392.
401. McMillan, M.T., et al., *A propensity score-matched analysis of robotic vs open pancreatoduodenectomy on incidence of pancreatic fistula*. *JAMA Surgery*, 2017. **152**(4): p. 327-335.
402. Nickel, F., et al., *Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Ann Surg*, 2020. **271**(1): p. 54-66.
403. Palanivelu, C., et al., *Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours*. *Br J Surg*, 2017. **104**(11): p. 1443-1450.
404. Poves, I., et al., *Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial*. *Ann Surg*, 2018. **268**(5): p. 731-739.
405. van Hilst, J., 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**(3): p. 199-207.
406. Pędzwiatr, M., et al., *Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy-systematic review and meta-analysis*. *Langenbecks Arch Surg*, 2017. **402**(5): p. 841-851.
407. Nassour, I., et al., *Robotic-assisted versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy: oncological outcomes*. *Surgical Endoscopy*, 2018. **32**(6): p. 2907-2913.
408. Schmidt, C.M., et al., *Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma*. *Surgery*, 2007. **142**(4): p. 572-8; discussion 578-80.
409. Hernandez, J., et al., *Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins*. *Ann Surg*, 2009. **250**(1): p. 76-80.
410. Munding, J., W. Uhl, and A. Tannapfel, *[R classification and pancreatic ductal adenocarcinoma--R 0 is R 0]*. *Z Gastroenterol*, 2011. **49**(10): p. 1423-7.
411. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and W. C., *UICC: TNM Classification of Malignant Tumors.*, ed. t. edition. 2017, Oxford.
412. Fujita, T., et al., *Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas*. *Pancreas*, 2010. **39**(1): p. e48-54.
413. Shimada, K., et al., *Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas*. *Pancreas*, 2011. **40**(3): p. 464-468.
414. Zacharias, T., et al., *Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas*. *J Gastrointest Surg*, 2007. **11**(3): p. 350-6.
415. Wasif, N., et al., *Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: Should we include grade in AJCC staging?* *Annals of Surgical Oncology*, 2010. **17**(9): p. 2312-2320.
416. Nagtegaal, I.D., et al., *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. *Histopathology*, 2020. **76**(2): p. 182-188.
417. Boggi, U., et al., *Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer*. *Surgery*, 2009. **146**(5): p. 869-881.
418. Kurahara, H., et al., *Impact of lymph node micrometastasis in patients with pancreatic head cancer*. *World J Surg*, 2007. **31**(3): p. 483-90; discussion 491-2.
419. Menon, K.V., et al., *Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP)*. *HPB (Oxford)*, 2009. **11**(1): p. 18-24.
420. Fatima, J., et al., *Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival*. *Arch Surg*, 2010. **145**(2): p. 167-72.
421. Lee, S.E., et al., *Clinical implications of immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis in resectable pancreatic cancer*. *J Korean Med Sci*, 2011. **26**(7): p. 881-5.
422. Mitsunaga, S., et al., *Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact*. *Am J Surg Pathol*, 2007. **31**(11): p. 1636-44.
423. Kanda, M., et al., *Invasion of the splenic artery is a crucial prognostic factor in carcinoma of the body and tail of the pancreas*. *Ann Surg*, 2010. **251**(3): p. 483-7.
424. Hishinuma, S., et al., *Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings*. *J Gastrointest Surg*, 2006. **10**(4): p. 511-8.
425. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2007. **297**(3): p. 267-77.

426. Ueno, H., et al., *A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. Br J Cancer, 2009. **101**(6): p. 908-15.
427. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(12): p. 1200-10.
428. Stocken, D.D., et al., *Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1372-81.
429. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **304**(10): p. 1073-81.
430. Yoshitomi, H., et al., *A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer*. Cancer, 2008. **113**(9): p. 2448-56.
431. Neoptolemos, J.P., et al., *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. The Lancet, 2017. **(no pagination)**.
432. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(25): p. 2395-5406.
433. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial*. JAMA: Journal of the American Medical Association, 2013. **310**(14): p. 1473-1481.
434. Van Cutsem, E., et al., *Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(13): p. 2231-2237.
435. Sinn, M., 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**: p. 172-181.
436. Sinn, M., 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**: p. v1.
437. Tempero, M.A., et al., *APACT: 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**(15\_suppl): p. 4000-4000.
438. Brahmer, J.R., 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**(17): p. 1714-1768.
439. Sinn, M., et al., *CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(29): p. 3330-3337.
440. Valle, J.W., et al., *Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(6): p. 504-512.
441. Saeed, H., et al., *Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer registry analysis*. Journal of Surgical Oncology, 2016. **114**(4): p. 451-455.
442. American Society of Clinical, O., et al., *Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2017: p. 2324-2328.
443. Sun, W., et al., *Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence*. Radiat Oncol, 2010. **5**: p. 28.
444. Kalser, M.H. and S.S. Ellenberg, *Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection*. Arch Surg, 1985. **120**(8): p. 899-903.
445. Smeenk, H.G., et al., *Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891*. Ann Surg, 2007. **246**(5): p. 734-40.
446. Morak, M.J., et al., *Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial*. Ann Surg, 2008. **248**(6): p. 1031-41.
447. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial*. Lancet, 2001. **358**(9293): p. 1576-85.



448. Carter, R., et al., *Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data*. *Int J Cancer*, 2009. **124**(12): p. 2960-5.
449. Klinkenbijn, J.H., et al., *Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group*. *Ann Surg*, 1999. **230**(6): p. 776-82; discussion 782-4.
450. Van Laethem, J.L., et al., *Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(29): p. 4450-6.
451. Regine, W.F., et al., *Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(5): p. 1319-26.
452. Reni, M., et al., *Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pancreatic cancer: A randomized phase II trial*. *Annals of Surgical Oncology*, 2012. **19**(7): p. 2256-2263.
453. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience*. *Ann Surg*, 1997. **225**(5): p. 621-33; discussion 633-6.
454. Bosset, J.F., et al., *Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study*. *Radiother Oncol*, 1992. **24**(3): p. 191-4.
455. Brunner, T.B., et al., *Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(4): p. 1021-9.
456. Abrams, R.A., 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**(3): p. 173-179.
457. Goodman, K.A., et al., *Radiation Therapy Oncology Group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **83**(3): p. 901-8.
458. Herman, J.M., et al., *Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(21): p. 3503-10.
459. Butturini, G., et al., *Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Arch Surg*, 2008. **143**(1): p. 75-83; discussion 83.
460. Andriulli, A., et al., *Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **19**(5): p. 1644-62.
461. Assifi, M.M., et al., *Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials*. *Surgery*, 2011. **150**(3): p. 466-73.
462. Bradley, A. and R. Van Der Meer, *Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis*. *Scientific reports*, 2019. **9**(1): p. 4354.
463. Gillen, S., et al., *Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages*. *PLoS Medicine*, 2010. **7**(4).
464. Palmer, D.H., et al., *A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(7): p. 2088-96.
465. Versteijne, E., et al., *Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial*. *J Clin Oncol*, 2020: p. JCO1902274.
466. Barbier, L., et al., *Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival*. *HPB (Oxford)*, 2011. **13**(1): p. 64-9.
467. Takahashi, S., et al., *Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment*. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011. **18**(4): p. 567-74.
468. Chun, Y.S., et al., *Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer*. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(13): p. 3601-7.
469. Heinrich, S., et al., *Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial*. *Ann Surg*, 2008. **248**(6): p. 1014-22.

470. Lutfi, W., et al., *Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head*. Surgery (United Kingdom), 2016. **160**(3): p. 714-724.
471. Czosnyka, N.M., A.J. Borgert, and T.J. Smith, *Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes - an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review*. HPB, 2017. **19**(10): p. 927-932.
472. de Geus, S.W.L., et al., *Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resected pancreatic adenocarcinoma: A nationwide propensity score matched analysis*. Surgery (United States), 2017. **161**(3): p. 592-601.
473. Mirkin, K.A., C.S. Hollenbeak, and J. Wong, *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**: p. 96-102.
474. Dhir, M., et al., *FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel for Neoadjuvant Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Head Adenocarcinoma*. Annals of Surgical Oncology, 2018. **25**(7): p. 1896-1903.
475. Haeno, H., et al., *Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies*. Cell, 2012. **148**(1-2): p. 362-75.
476. Zhao, Q., et al., *Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis*. Ann Diagn Pathol, 2012. **16**(1): p. 29-37.
477. Estrella, J.S., et al., *Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation*. Cancer, 2012. **118**(1): p. 268-77.
478. Versteijne, E., et al., *Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer*. The British journal of surgery, 2018. **105**(8): p. 946-958.
479. Mokdad, A.A., 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**(5): p. 515-522.
480. Motoi, F., 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**(2): p. 190-194.
481. Golcher, H., et al., *Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial*. Strahlentherapie und Onkologie, 2015. **191**(1): p. 7-16.
482. Truty, M.J., et al., *Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer*. Annals of surgery, 2019.
483. de Geus, S.W.L., et al., *Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis*. European Journal of Surgical Oncology, 2016. **42**(10): p. 1552-1560.
484. Franko, J., et al., *Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival*. European Journal of Surgical Oncology, 2017. **43**(2): p. 351-357.
485. Fisher, A.V., et al., *The Impact of Hospital Neoadjuvant Therapy Utilization on Survival Outcomes for Pancreatic Cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2018. **25**(9): p. 2661-2668.
486. Oba, A., et al., *Prognosis Based Definition of Resectability in Pancreatic Cancer: A Road Map to New Guidelines*. Annals of surgery, 2020.
487. Ghaneh, P., 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**(15\_suppl): p. 4505-4505.
488. Hammel, 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**(17): p. 1844-1853.
489. Jang, J.Y., et al., *Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial*. Annals of surgery, 2018. **268**(2): p. 215-222.

490. Chen, X., et al., *Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: a propensity score matched analysis*. *Oncotarget*, 2017. **8**(29): p. 47831-47840.
491. Gemenetzis, G., et al., *Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection*. *Annals of surgery*, 2018.
492. Hackert, T., et al., *Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients*. *Annals of surgery*, 2016. **264**(3): p. 457-461.
493. Nagakawa, Y., et al., *Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery*. *Annals of Surgical Oncology*, 2019.
494. Pietrasz, D., 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**(1): p. 109-117.
495. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
496. Von Hoff, D.D., et al., *Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine*. *N Engl J Med*, 2013.
497. Macarulla, T., 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**(3): p. 230-238.
498. Kasperk, R., et al., *Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma*. *Br J Surg*, 1995. **82**(9): p. 1259-61.
499. Reni, M., et al., *Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 651-8.
500. Yamaguchi, K., et al., *ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer*. *Hepatogastroenterology*, 2005. **52**(64): p. 1244-9.
501. Messick, C., et al., *Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma*. *Am J Surg*, 2008. **195**(3): p. 308-11; discussion 312.
502. Showalter, T.N., et al., *Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(8): p. 2116-22.
503. Ruano-Ravina, A., R. Almazan Ortega, and F. Guedea, *Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review*. *Radiother Oncol*, 2008. **87**(3): p. 318-25.
504. Zygogianni, G.A., et al., *Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature*. *Minerva Chir*, 2011. **66**(4): p. 361-9.
505. Nagai, S., et al., *Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer*. *Pancreatology*, 2011. **11**(1): p. 68-75.
506. Karasawa, K., et al., *Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study*. *Radiother Oncol*, 2008. **87**(3): p. 326-30.
507. Suker, M., et al., *FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis*. *Lancet Oncology*, 2016. **17**(6): p. 801-810.
508. Kunzmann, V., 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**(2): p. 128-138.
509. Bernard, V., et al., *Circulating Nucleic Acids Are Associated With Outcomes of Patients With Pancreatic Cancer*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(1): p. 108.
510. Tsai, S., et al., *Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer*. *Ann Surg*, 2020. **271**(4): p. 740-747.
511. Akita, H., et al., *FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2017. **43**(6): p. 1061-1067.
512. Aldakkak, M., 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**(10): p. 942-952.
513. Aoki, S., et al., *Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: A multicenter case-control study of 240 patients*. *BMC Cancer*, 2019. **19**(1): p. 252.
514. Ferrone, C.R., et al., *Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer*. *Annals of surgery*, 2015. **261**(1): p. 12-17.

515. Reni, M., 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**: p. v252f\_\_.
516. Mallinson, C.N., et al., *Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial*. *Br Med J*, 1980. **281**(6255): p. 1589-91.
517. Palmer, K.R., et al., *Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma*. *Br J Surg*, 1994. **81**(6): p. 882-5.
518. Glimelius, B., et al., *Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer*. *Ann Oncol*, 1996. **7**(6): p. 593-600.
519. Yip, D., et al., *Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. **3**: p. CD002093.
520. Burris, H.A., 3rd, et al., *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(6): p. 2403-13.
521. Sohal, D.P.S., et al., *Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(23): p. 2784-2796.
522. Sultana, A., et al., *Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(18): p. 2607-2615.
523. Louvet, C., et al., *Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(15): p. 3509-16.
524. Heinemann, V., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(24): p. 3946-52.
525. Berlin, J.D., et al., *Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(15): p. 3270-5.
526. Van Cutsem, E., et al., *Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(8): p. 1430-8.
527. Storniolo, A.M., et al., *An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma*. *Cancer*, 1999. **85**(6): p. 1261-8.
528. Herrmann, R., et al., *Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)*. *J Clin Oncol*, 2005. **23** (S16): p. A4010.
529. Moore, M.J., et al., *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(15): p. 1960-1966.
530. Von Hoff, D.D., et al., *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(18): p. 1691f\_\_1703.
531. Heinemann, V., et al., *Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer*. *BMC Cancer*, 2008. **8**: p. 82.
532. Goldstein, D., et al., *nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2015. **107**(2).
533. Gargiulo, P., et al., *Predicting mortality and adverse events in patients with advanced pancreatic cancer treated with palliative gemcitabine-based chemotherapy in a multicentre phase III randomized clinical trial: the APC-SAKK risk scores*. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2019. **11**.
534. Cunningham, D., et al. *Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer*. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. 5513-8.
535. Romanus, D., 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**(2): p. 205-217.
536. Poplin, E., et al. *Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. 3778-85.
537. Colucci, G., et al., *Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(10): p. 1645-51.



538. Herrmann, R., et al. *Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007. 2212-7.
539. Philip, P.A., et al., *Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest oncology group-directed intergroup trial S0205*. Journal of Clinical Oncology, 2010. 28(22): p. 3605-3610.
540. Okusaka, T., et al., *Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2017. 143(6): p. 1053-1059.
541. Yamaue, H., 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(4): p. 813f\_\_823.
542. Gourgou-Bourgade, S., 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*. Journal of Clinical Oncology, 2013. 31(1): p. 23f\_\_29.
543. Thibodeau, S. and I.A. Voutsadakis, *FOLFIRINOX chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of retrospective and phase II studies*. Journal of Clinical Medicine, 2018. 7(1): p. 7.
544. Stein, S.M., 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(7): p. 737-743.
545. Maisey, N., 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(14): p. 3130-3136.
546. Reni, M., et al., *Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial*. Lancet Oncol, 2005. 6(6): p. 369-76.
547. Ducreux, M., et al., *A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma*. Ann Oncol, 2002. 13(8): p. 1185-91.
548. Dahan, L., 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(11): p. 1527-1534.
549. Tu, C., et al., *An Updated Meta-analysis and System Review: is Gemcitabine+Fluoropyrimidine in Combination a Better Therapy Versus Gemcitabine Alone for Advanced and Unresectable Pancreatic Cancer?* Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, 2015. 16(14): p. 5681-5686.
550. Trouilloud, I., A.C. Dupont-Gossard, and et al., *Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (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(18): p. 3116-3124.
551. Bachet, J.B., 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(5): p. 337-346.
552. Zhang, S., et al., *First-line chemotherapy regimens for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma: A Bayesian analysis*. Cancer Management and Research, 2018. 10: p. 5965-5978.
553. Chin, V., et al., *Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018. 2018(3): p. CD011044.
554. Li, Q., et al., *Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS ONE, 2014. 9(8): p. e104346.
555. Di Costanzo, F., 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(2): p. 185-9.
556. Scheithauer, W., 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(1): p. 97-104.
557. Nakai, Y., 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(12): p. 1934-9.

558. Ueno, H., 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**(13): p. 1640f\_\_1648.
559. Sudo, K., et al., *Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014. **73**(2): p. 389-96.
560. Rocha Lima, C.M., 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**(18): p. 3776-3783.
561. Stathopoulos, G.P., 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**(5): p. 587-592.
562. Oettle, H., et al., *A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(10): p. 1639-45.
563. Abou-Alfa, G.K., et al., *Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(27): p. 4441-7.
564. Kulke, M.H., 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**(33): p. 5506-5512.
565. Hu, J., et al., *A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma*. *Journal of Hematology and Oncology*, 2011. **4**.
566. Wang, Y., et al., *Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis*. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016. **10**: p. 1961-1972.
567. Heinemann, V., et al., *Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104)*. *Gut*, 2013. **62**(5): p. 751-759.
568. Haas, M., 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 f\_~Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologief\_T*. *European Journal of Cancer*, 2018. **94**: p. 95-103.
569. Eltawil, K.M., P.D. Renfrew, and M. Molinari, *Meta-analysis of Phase III randomized trials of molecular targeted therapies for advanced pancreatic cancer*. *HPB*, 2012.
570. Ciliberto, D., et al., *Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(3): p. 593-603.
571. Tong, M., et al., *Efficacy and safety of gemcitabine plus anti-angiogenesis therapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical randomized phase III trials*. *Journal of Cancer*, 2019. **10**(4): p. 968-978.
572. Ciliberto, D., et al., *Systematic review and meta-analysis on targeted therapy in advanced pancreatic cancer*. *Pancreatology*, 2016. **16**(2): p. 249-58.
573. Bramhall, S.R., et al., *A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 2002. **87**(2): p. 161-167.
574. Kindler, H.L., et al., *Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303)*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(22): p. 3617-22.
575. Kindler, H.L., et al., *Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A double-blind randomised phase 3 study*. *The Lancet Oncology*, 2011. **12**(3): p. 256-262.
576. Goncalves, A., 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*. *Annals of Oncology*, 2012. **23**(11): p. 2799f\_\_2805.
577. Rougier, P., 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**(12): p. 2633-2642.
578. Fuchs, C.S., 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**(5): p. 921f\_\_927.
579. Deplanque, G., et al., *A randomized, placebo-controlled phase III trial of masitinib plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer*. Ann Oncol, 2015. **26**(6): p. 1194-1200.
580. Hurwitz, H.I., 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**(34): p. 4039-4047.
581. Yamaue, H., et al., *Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study*. Cancer Science, 2015. **106**(7): p. 883-890.
582. Middleton, G., 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)**.
583. Schultheis, B., et al., *Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2017. **28**(10): p. 2429f\_\_2435.
584. Evans, J.T.R.J., et al., *Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine for patients with locally-advanced pancreatic cancer*. Annals of Oncology, 2017. **28**(2): p. 354-361.
585. Melisi, D., et al., *Galunisertib plus gemcitabine vs. gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer*. British Journal of Cancer, 2018. **119**(10): p. 1208f\_\_1214.
586. Schwartzberg, L.S., 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**(10): p. 1872-1883.
587. Golan, T., et al., *LY2495655, an antityrosinase antibody, in pancreatic cancer: a randomized, phase 2 trial*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2018. **9**(5): p. 871-879.
588. Reni, M., et al., *Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial*. European Journal of Cancer, 2013. **49**(17): p. 3609-3615.
589. O'Reilly, E.M., et al., *Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation*. J Clin Oncol, 2020. **38**(13): p. 1378-1388.
590. Park, W., et al., *Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection*. Clinical Cancer Research, 2020. **26**.
591. Golan, T., et al., *Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer*. The New England Journal of Medicine, 2019.
592. Holter, S., 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**(28): p. 3124-3129.
593. Golan, T., et al., *Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer*. The New England Journal of Medicine, 2019.
594. Walsh, C.S., *Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy?* Gynecologic Oncology, 2015. **137**(2): p. 343-350.
595. Bao, Z., et al., *Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2016. **7**(7): p. 7629-7639.
596. Le, D.T., et al., *Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade*. Science, 2017. **357**(6349): p. 409-413.
597. Humphris, J.L., et al., *Hypermutation In Pancreatic Cancer*. 2017. **152**(1): p. 68.
598. Johansson, H., et al., *Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(43): p. 9457-9476.
599. Azad, N.S., 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**(3): p. 214-222.
600. Ribas, A., *Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy*. N Engl J Med, 2015. **373**(16): p. 1490-2.
601. Hu, Z.I., et al., *Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: Challenges and recommendations*. Clinical Cancer Research, 2018. **24**(6): p. 1326-1336.
602. Le, D.T., et al., *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. N Engl J Med, 2015. **372**(26): p. 2509-2520.

603. Marabelle, A., et al., *Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study*. J Clin Oncol, 2020. **38**(1): p. 1-10.
604. Wang, M., et al., *S-1 plus CIK as second-line treatment for advanced pancreatic cancer*. Med Oncol, 2013. **30**(4): p. 747.
605. Middleton, G., 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**(8): p. 829-840.
606. Nishida, S., et al., *Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase II randomized study*. Cancer Immunology Research, 2018. **6**(3): p. 320-331.
607. Le, D.T., et al., *Results from a Phase IIb, Randomized, Multicenter Study of GVAX Pancreas and CRS-207 Compared with Chemotherapy in Adults with Previously Treated Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (ECLIPSE Study)*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2019.
608. Ulrich-Pur, H., et al., *Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma*. British journal of cancer, 2003. **88**(8): p. 1180-1184.
609. Ciuleanu, T.E., 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**(9): p. 1589-96.
610. Pelzer, U., et al., *Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group*. Eur J Cancer, 2011. **47**(11): p. 1676-81.
611. Oettle, H., 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**(23): p. 2423-2429.
612. Gill, S., 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**(32): p. 3914-3920.
613. Wang-Gillam, A., 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(10018): p. 545-557.
614. Macarulla, T., et al., *Liposomal irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in older patients with metastatic pancreatic cancer f\_" A subgroup analysis of the pivotal NAPOLI-1 trial*. Journal of Geriatric Oncology, 2019.
615. Wang-Gillam, A., et al., *NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors*. European Journal of Cancer, 2019. **108**: p. 78-87.
616. Chen, L.T., et al., *Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial*. European Journal of Cancer, 2018. **105**: p. 71-78.
617. Hubner, R.A., et al., *Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin*. European Journal of Cancer, 2019. **106**: p. 24f\_\_33.
618. Berk, V., et al., *XELOX vs. FOLFOX4 as second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer*. Hepato-gastroenterology, 2012. **59**(120): p. 2635-2639.
619. Bodoky, G., et al., *A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy...[corrected] [published erratum appears in INVEST NEW DRUGS 2012; 30(3):1273-3]*. Investigational New Drugs, 2012. **30**(3): p. 1216-1223.
620. *Minimally invasive test may detect early pancreatic cancer*. AORN Journal, 2007. **86**(6): p. 1053-1053.
621. Chung, V., et al., *Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial*. JAMA oncology, 2017. **3**(4): p. 516f\_\_522.
622. Ioka, T., et al., *TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial)*. European Journal of Cancer, 2019. **106**: p. 78f\_\_88.



623. Hurwitz, H., et al., *Ruxolitinib + capecitabine in advanced/metastatic pancreatic cancer after disease progression/intolerance to first-line therapy: JANUS 1 and 2 randomized phase III studies*. Investigational New Drugs, 2018. **36**(4): p. 683-695.
624. Herman, J.M., 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**(7): p. 1128-1137.
625. Loehrer, P.J., Sr., et al., *Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial*. J Clin Oncol, 2011. **29**(31): p. 4105-12.
626. Chauffert, B., et al., *Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study*. Ann Oncol, 2008. **19**(9): p. 1592-9.
627. Ambe, C., et al., *A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer*. Journal of gastrointestinal cancer, 2015. **46**.
628. Krishnan, S., 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**(4): p. 755-65.
629. Ma, S.J., et al., *Dose escalation of radiation therapy with or without induction chemotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer*. Radiat Oncol, 2018. **13**(1): p. 214.
630. Chuong, M.D., 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**(3): p. 516-522.
631. Geus, S., et al., *Stereotactic body radiotherapy for unresected pancreatic cancer: A nationwide review: SBRT for Unresected Pancreatic Cancer*. Cancer, 2017. **123**.
632. Balaban, E.P., et al., *Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2016. **34**(22): p. 2654-2668.
633. Palta, M., et al., *Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline*. Pract Radiat Oncol, 2019. **9**(5): p. 322-332.
634. Zhu, C.P., et al., *Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis*. Radiother Oncol, 2011. **99**(2): p. 108-13.
635. Hurt, C.N., 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**(10): p. 1264-1270.
636. Mercadante, S., *Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home*. Cancer, 1999. **85**(8): p. 1849-58.
637. Zech, D.F., et al., *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. Pain, 1995. **63**(1): p. 65-76.
638. Marinangeli, F., et al., *Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial*. J Pain Symptom Manage, 2004. **27**(5): p. 409-16.
639. Grahm, A.L. and A. Andren-Sandberg, *Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer*. Digestion, 1997. **58**(6): p. 542-9.
640. Caraceni, A. and R.K. Portenoy, *Pain management in patients with pancreatic carcinoma*. Cancer, 1996. **78**(3 Suppl): p. 639-53.
641. Ross, G.J., et al., *Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites*. AJR Am J Roentgenol, 1989. **153**(6): p. 1309-11.
642. McNicol, E., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review*. J Clin Oncol, 2004. **22**(10): p. 1975-92.
643. Carr, D.B., et al., *Evidence report on the treatment of pain in cancer patients*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2004(32): p. 23-31.
644. Payne, R., et al., *Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1588-93.
645. De Conno, F., et al., *Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain*. J Clin Oncol, 1995. **13**(4): p. 1004-8.
646. Cherny, N.I., *The management of cancer pain*. CA Cancer J Clin, 2000. **50**(2): p. 70-116; quiz 117-20.
647. Gilmer-Hill, H.S., et al., *Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer*. Surg Neurol, 1999. **51**(1): p. 6-11.
648. Staats, P.S., et al., *The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Pain Med, 2001. **2**(1): p. 28-34.

649. Eisenberg, E., D.B. Carr, and T.C. Chalmers, *Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis*. *Anesth Analg*, 1995. **80**(2): p. 290-5.
650. Wong, G.Y., et al., *Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2004. **291**(9): p. 1092-9.
651. Stefaniak, T., et al., *A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoroscopic splanchnicectomy*. *Eur J Surg Oncol*, 2005. **31**(7): p. 768-73.
652. Arends, J., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology*. *Clin Nutr*, 2006. **25**(2): p. 245-59.
653. Arends, J., et al., *DGEM Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie*. *Akt Ernähr Med*, 2003. **28**: p. 61-68.
654. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2007. **297**(8): p. 842-57.
655. Wigmore, S.J., et al., *Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients*. *Br J Cancer*, 1995. **72**(1): p. 185-8.
656. Gordon, J.N., et al., *Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial*. *Gut*, 2005. **54**(4): p. 540-5.
657. Jatoi, A., et al., *Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(2): p. 567-73.
658. Loprinzi, C.L., et al., *Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(10): p. 3299-306.
659. Moss, A.C., E. Morris, and P. Mac Mathuna, *Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD004200.
660. Hausegger, K.A., et al., *Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents*. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. **170**(2): p. 403-8.
661. Isayama, H., et al., *A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction*. *Gut*, 2004. **53**(5): p. 729-34.
662. Speer, A.G., et al., *Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice*. *Lancet*, 1987. **2**(8550): p. 57-62.
663. Urbach, D.R., et al., *Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer*. *Ann Surg*, 2003. **237**(1): p. 86-93.
664. DiFronzo, L.A., S. Egrari, and T.X. O'Connell, *Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer*. *Arch Surg*, 1998. **133**(8): p. 820-5.
665. Aranha, G.V., R.A. Prinz, and H.B. Greenlee, *Biliary enteric bypass for benign and malignant disease*. *Am Surg*, 1987. **53**(7): p. 403-6.
666. Song, H.Y., et al., *A dual expandable nitinol stent: experience in 102 patients with malignant gastroduodenal strictures*. *J Vasc Interv Radiol*, 2004. **15**(12): p. 1443-9.
667. Kaw, M., et al., *Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction*. *Surg Endosc*, 2003. **17**(4): p. 646-50.
668. Lillemoe, K.D., et al., *Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial*. *Ann Surg*, 1999. **230**(3): p. 322-8; discussion 328-30.
669. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(19): p. 3187-205.
670. Rizzo, J.D., et al., *Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(19): p. 4083-107.
671. Bokemeyer, C., et al., *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update*. *Eur J Cancer*, 2007. **43**(2): p. 258-70.
672. Schuchter, L.M., et al., *2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(12): p. 2895-903.
673. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1*. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.