

Konsultationsfassung S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom

Version 4.01 - September 2026

AWMF-Registernummer: 032-010OL

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

Konsultationsfassung

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zu dieser Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 10.11.2026 an: pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de



Deutsche Krebshilfe

HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

Diese Leitlinie wurde von der Stiftung Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) finanziert.

Helfen auch Sie: www.krebshilfe.de/spenden

HELLEN AUCH SIE

JETZT SPENDEN



Digitale Leitlinienformate

Die onkologischen Leitlinien sind auch in einer App und einer Webansicht (Leitlinien-Hub) mit zahlreichen Such- und Filterfunktionen verfügbar.



iOS App



Android App



Leitlinien
Onkologie hub

PatientInnenLeitlinien

Zu den onkologischen Leitlinien gibt es auch laienverständliche Versionen – sogenannte PatientInnenLeitlinien. Diese stehen als PDFs zur Verfügung, können aber auch kostenfrei als Broschüre bestellt werden.

www.krebshilfe.de/infomaterial



Federführende Fachgesellschaft(en)



Weitere beteiligte Organisationen

- Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)
- Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)
- Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)
- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)
- Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP)
- Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG
- Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)
- Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreas (CALGP) der DGAV
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen

Die Erstellung der S3-Leitlinie wurde in eine Living Guidance mit regelmäßigen Updates überführt. In der vorliegenden Aktualisierung wurden in einigen Kapiteln neue Empfehlungen eingefügt, die nachfolgend kurz beschrieben werden. Modifizierte, aber inhaltlich im Wesentlichen gleichbleibende Empfehlungen sind in der Leitlinie und im Kapitel 12 gekennzeichnet, werden hier aber nicht eingehend beschrieben.

Kapitel 4

Im Kapitel 4 ist die [Empfehlung 4.4](#) neu. Es ist bekannt, dass bestimmte Medikamente mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms assoziiert sind. Diese Assoziationen sind jedoch schwach. Die Leitliniengruppe kam daher nach entsprechender Bewertung der Evidenz zu dem Schluss, dass keine Warnung vor bestimmten Medikamenten ausgesprochen werden kann. Ihre Verabreichung sollte gemäß der klinischen Indikation dieser Medikamente unter einer Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen. Insbesondere werden in der Leitlinie Antibiotika, Protonenpumpenhemmer, H2-Rezeptor-Antagonisten, Insuline und Insulinsekretagoga diskutiert.

Kapitel 5

Die neue [Empfehlung 5.8](#) beschäftigt sich mit der Molekularpathologie bei Erstdiagnose eines metastasierten Pankreaskarzinoms. Die Untersuchung hinsichtlich KRAS-, BRCA1-, BRCA2- und PALB2 Mutationen, sowie eine Analyse, ob eine DNA-Mismatch-Reparatur-Defizienz bzw. Mikrosatelliteninstabilität vorliegt, können aus Tumorgewebe erfolgen, um ggf. eine individualisierte Tumorthherapie zu ermöglichen. Parallel kann eine blutbasierte Diagnostik bzgl. BRCA1-, BRCA2- und PALB2-Keimbahnmutationen durchgeführt werden. Der Nachweis einer entsprechenden Keimbahnmutation würde eine Platin-basierte Systemtherapie triggern und ermöglicht bei stabilem Befund unter einer solchen Chemotherapie eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (siehe auch [Empfehlung 8.19](#) und [Statement 8.20](#)).

Kapitel 6

Zum operativen Vorgehen wird jetzt in [Statement 6.25](#) festgestellt, dass es keine evidenzbasierte Überlegenheit einzelner Techniken für die Pankreasanastomose oder für die Rekonstruktion der Nahrungspassage gibt.

Kapitel 7

Basierend auf den Daten der PREOPANC Studie wurde in die Leitlinie die Empfehlung aufgenommen, dass Patienten mit einem als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom eine präoperative, Gemcitabin-basierte, simultane Chemostrahlentherapie angeboten werden kann ([Empfehlung 7.12](#)).

Neu ist ebenfalls die Empfehlung, dass bei einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eine Kombination aus elektrischen Wechselfeldern (TTF, tumor-treating fields) mit Chemotherapie (Gemcitabin plus nab-Paclitaxel) eingesetzt werden kann. In einer randomisierten Phase III-Studie konnte durch die Kombination aus TTF und Gemcitabin plus nab-Paclitaxel eine signifikante Verbesserung des Überlebens gezeigt werden ([Empfehlung 7.20](#)).

Kapitel 9

Im Kapitel 9 wurden u.a. zahlreiche Empfehlungen aus anderen Querschnittsleitlinien neu übernommen. Die [Empfehlung 9.10](#) wurde aus der S3 LL „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatient:innen“ übernommen. Hier wird empfohlen, dass bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbidität sowie dem Unterstützungs- und Behandlungsbedarf angeboten werden soll. Aus derselben S3 LL stammt die [Empfehlung 9.11](#): Patient*innen mit diagnostizierten psychischen Störungen sollen entsprechend den vorhandenen störungsspezifischen Leitlinien versorgt werden.

Die neue [Empfehlung 9.13](#) sagt aus, dass eine stereotaktische Bestrahlung des Plexus coeliacus zur Linderung von Schmerzen bei unzureichendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie durchgeführt werden kann. Diese Empfehlung basiert auf mehreren, kürzlich publizierten Phase II-Studien zu dieser Fragestellung.

Die [Empfehlung 9.19](#) und [Empfehlung 9.20](#) wurden aus der S3 LL „Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten“, Version 1.1 übernommen. [Empfehlung 9.19](#) sagt aus, dass bei älteren onkologischen Patient*innen ein geriatrisches Screening mittels G8-Fragebogen vorgenommen werden sollte, um Patient*innen zu identifizieren, die von einem umfassenden geriatrischen Assessment vor Einleitung einer systemischen Krebstherapie profitieren können. [Empfehlung 9.20](#) legt fest, dass Patient*innen ≥ 65 Jahre mit einem G8-Score ≤ 14 Punkten, geriatrische Patient*innen sowie alle Patient*innen ≥ 70 Jahre ein CGA vor Einleitung einer systemischen Krebstherapie erhalten sollten, um das Risiko von Therapie-assoziiierter Toxizität CTCAE Grad 3 oder höher zu reduzieren.

Die neu in die Leitlinien aufgenommenen Empfehlungen 9.21 bis 9.24 wurden aus der S2k LL „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“, Version 2.1 übernommen und beschäftigen sich mit der Gallengangsdrainage bei Pankreaskarzinomen. [Empfehlung 9.21](#) legt fest, dass zur palliativen Ableitung einer malignen extrahepatischen biliären Stenose primär eine endoskopische Metallstenteinlage erfolgen soll. [Empfehlung 9.22](#) weist darauf hin, dass endosonographisch gesteuerte Gallengangsverfahren nach einer gescheiterten oder primär sehr komplexen oder risikoreichen endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERC) erwogen werden sollten. [Empfehlung 9.23](#) sagt aus, dass endosonographisch gesteuerte Verfahren zur Gallengangsdrainage externen Verfahren (perkutane transhepatische Cholangiodrainage) vorgezogen werden sollten. Hierbei spielen konkrete Indikationen (proximale versus distale Stenose), Patientenwunsch, individuelles prozedurales Risiko und lokale Expertise eine Rolle und sollen berücksichtigt werden.

[Empfehlung 9.24](#) nimmt zu biliodigestiven Anastomose Stellung. Hier wird empfohlen, dass zur Therapie einer malignen Stenose von Magenausgang und/oder Duodenum zwischen konservativer (Ablaufsonde), endoskopischer Therapie (EUS-GE, Stent) und chirurgischer Therapie (GE) entschieden werden soll. Diese Entscheidung soll in Abhängigkeit von der individuellen Prognose des Patienten, dem Lokalbefund und der Präferenz des Patienten sowie der lokalen Verfügbarkeit der Technik interdisziplinär getroffen werden.

Siehe Kapitel "Das ist neu! Das hat sich geändert!"

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie	9
1.1 Herausgeber	9
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	9
1.3 Finanzierung der Leitlinie	9
1.4 Kontakt.....	9
1.5 Zitierweise	9
1.6 Besonderer Hinweis	10
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	10
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	11
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.9.1 Koordination.....	12
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	12
1.9.3 Arbeitsgruppen.....	16
1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	17
1.9.5 Patientenbeteiligung	17
1.9.6 Methodische Begleitung	17
1.10 Abkürzungsverzeichnis	18
2 Einführung.....	26
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	26
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	26
2.1.2 Adressaten	29
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	30
2.2 Grundlagen der Methodik.....	30
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	31
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	31
2.2.3 Statements	33
2.2.4 Expertenkonsens (EK)	33
2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	33

3	Epidemiologie	36
4	Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening	37
4.1	Risikofaktoren für ein sporadisches Pankreaskarzinom	37
4.1.1	Ernährung	37
4.1.2	Genussmittel	45
4.1.3	Berufsbedingte Risikofaktoren	48
4.1.4	Medikamente als Risikofaktoren	49
4.1.5	Vorerkrankungen	51
4.1.6	Hereditäre chronische Pankreatitis	60
4.2	Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom	61
4.2.1	Familiäres Pankreaskarzinom	61
4.2.2	Genetische Tumorrisikosyndrome mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko	63
4.3	Prophylaxe und Prävention bei Risikopersonen	65
4.4	Screening	69
4.4.1	Screening bei asymptomatischer Normalbevölkerung	69
4.4.2	Screeninguntersuchungen / Programme für Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom	70
5	Diagnostik	77
5.1	Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen	77
5.2	Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik	79
5.3	Histologie, Zytologie und Labordiagnostik	80
5.3.1	Zytologie	80
5.3.2	Laboruntersuchungen	80
5.3.3	Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas	82
5.4	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik	84
5.5	Diagnostik in der palliativen Situation	87
5.6	Zystische Prozesse	87
6	Chirurgische Therapie	93
6.1	Einleitung	93
6.1.1	Mindestfallzahlen	95
6.2	Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik	96

6.3	Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom	99
6.3.1	Kriterien der Resektabilität	100
6.3.2	Resektion des Primärtumors bei Metastasierung	112
6.4	Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen	114
6.5	Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie	115
6.6	Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen	116
6.7	Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe	117
6.8	Perioperative Maßnahmen zur Reduktion von Komplikationen (Somatostatin-Analoga, Kortikoide, Gefäß-Wrapping/Lig. teres-Patch) und Rezidiven	118
6.9	Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom: Resektionsausmaß, klassischer vs pyloruserhaltender Whipple, Lymphknotendisektion, Rekonstruktionen (Pankreasanastomose und Nahrungspassage), offenes vs. minimalinvasives Vorgehen	120
6.9.1	Resektionsausmaß	120
6.9.2	Klassischer Whipple versus pyloruserhaltender Whipple	121
6.9.3	Rekonstruktionen (Pankreasanastomose und Nahrungspassage)	121
6.9.4	Minimal-invasive Chirurgie	123
6.9.5	Lymphadenektomie	127
6.10	Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats	131
6.11	Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats	133
7	Nicht-chirurgische Therapie bei lokalisiertem Pankreaskarzinom....	138
7.1	Adjuvante/additive Therapie nach kurativ intendierter chirurgischer Resektion	138
7.2	Neoadjuvante/Perioperative Therapien bei kurativ intendierter chirurgischer Resektion	148
7.3	Therapieoptionen in der lokal fortgeschrittenen Situation	154
7.3.1	Induktionstherapie	154
7.3.2	Ergänzende, lokale, nicht-chirurgische Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom	156
8	Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms	161
8.1	Einführung	161
8.2	Indikation zur Chemotherapie	161
8.3	Monochemotherapie	165
8.3.1	Gemcitabin-Monotherapie	165

8.4	Kombinationstherapien	167
8.4.1	5-FU-basierte Kombinationschemotherapien	167
8.4.2	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien	170
8.5	Molekularbiologisch gezielte Therapien	173
8.5.1	Gemcitabin/Erlotinib	173
8.5.2	Gemcitabin plus andere molekular gezielt wirkende Substanzen	175
8.6	Therapie in molekularen Subgruppen	176
8.6.1	BRCA1 /2 Mutation	176
8.6.2	KRAS Mutationen	180
8.6.3	Immuntherapeutika in der palliativen Therapie	180
8.7	Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie	182
8.7.1	Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie	183
8.7.2	Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX	185
8.7.3	Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status	186
8.7.4	Behandlung in späteren (>2) Therapielinien	186
8.7.5	Indikationsstellung	187
9	Palliativversorgung und supportive Therapie des Pankreaskarzinoms	188
9.1	Palliativversorgung und supportive Therapie	188
9.2	Erfassung von Symptomen, Patient-reported-outcomes, Lebensqualität, spezielle Schmerztherapie	190
9.3	Ernährung	193
9.4	Cholestase und tumorbedingte Stenose des oberen GI-Trakts	197
9.4.1	Stents	197
9.4.2	Biliodigestive Anastomose	200
9.4.3	Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose	202
9.4.4	Stenose des oberen GI-Traktes	202
9.5	Primäre Antikoagulation	205
9.6	Rehabilitation und Nachsorge	207
9.6.1	Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms	207
9.6.2	Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion	207
10	Qualitätsindikatoren	209

11	Forschungsfragen	212
11.1	Anzahl untersuchter Lymphknoten und postoperatives Outcome	212
11.2	Prognose von BR- versus LA-PDAC und Stellenwert der Resektion nach erfolgreicher Induktionstherapie	213
11.3	Anwendung und Outcome intensiver Erstlinienchemotherapie (FOLFIRINOX/NALIRIFOX) im klinischen Alltag.....	215
11.4	Zweitlinientherapie im klinischen Alltag	216
11.5	Einsatz künstlicher Intelligenz zur Unterstützung des Leitlinien-Updates	217
12	Anhang: Übersicht der Änderungen in Version 4.....	221
13	Tabellenverzeichnis	237
14	Abbildungsverzeichnis	238
15	Literaturverzeichnis	239

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 4.01, 2026, AWMF-Registernummer: 032-010OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreas-karzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

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

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

- Kurzfassung
- Version für Laien (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport
- Evidenzbericht

Alle Dokumente sind über die folgenden Webseiten zugänglich:

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

Darüber hinaus wird die Langversion dieser Leitlinie in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht werden.

Die Leitlinie ist außerdem in der App und im Leitlinien-Hub des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app> und <https://hub.leitlinienprogramm-onkologie.de/>.

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind in den Leitlinienarchiven des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>) und der DGVS (<https://www.dgvs.de/leitlinien/onkologie/pankreaskarzinom/>) abrufbar.

1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Nach Initiierung des Leitlinienprojektes durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und Mandatierung der Leitlinienkoordinierenden – Frau Prof. Mayerle, Herr Prof. Seufferlein und Herr Prof. Uhl – wurden 2024 die mit dem Leitlinienthema befassten relevanten medizinischen Fachgesellschaften, Organisationen und Selbsthilfegruppen aus dem stationären und ambulanten Bereich eingeladen, sich an der Aktualisierung der Leitlinie zu beteiligen. Die eingeladenen Institutionen mandatierten Personen, die sie in dem Leitlinienprojekt vertraten.

Während des Auftakttreffens wurde die Vollständigkeit und Repräsentativität der Leitliniengruppe diskutiert und bestätigt.

1.9.1 Koordination

Leitlinienkoordination

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

Prof. Dr. med. Julia Mayerle
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum München, Campus Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Prof. Dr. med. Waldemar Uhl
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
St. Josef-Hospital
Gudrunstr. 56
44791 Bochum

Leitliniensekretariat

Nadine Fischer, M.Sc.
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die an der Leitlinienaktualisierung beteiligten Fachgesellschaften und anderen Organisationen sowie die jeweils mandatierten Vertreter aufgeführt. In Tabelle 2 sind die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen aufgelistet.

Steuergruppe

Für die Erstellung der Leitlinie wurde eine Steuergruppe eingerichtet, deren Aufgabe darin bestand, die inhaltliche Kontinuität zur vorherigen Leitlinie sicherzustellen und gleichzeitig die Weiterentwicklung in neue oder erweiterte Themenfelder zu steuern. Die Mitglieder der Steuergruppe übernahmen i. d. R. jeweils die Leitung einer AG und waren damit zugleich für einen Themenkomplex des Updates verantwortlich. In dieser Funktion begleiteten sie die wissenschaftliche Diskussion in ihrer jeweiligen AG und stellten sicher, dass die erarbeiteten Inhalte in das Gesamtkonzept der Leitlinie integriert wurden. Darüber hinaus obliegt der Steuergruppe die Aufgabe, die Schlüsselfragen für das nächste Update der Leitlinie festzulegen und die inhaltliche Abstimmung zwischen den Arbeitsgruppen zu gewährleisten, um einen strukturierten und effizienten Arbeitsprozess sicherzustellen.

Der Steuergruppe gehören die folgenden Mandatsträger an (alphabetisch, Koordinatoren fett markiert):

Alig A., Arlt A., Ettrich T., Gress T., Grenacher L., Heinemann V., Kestler A., Kleeff J., **Mayerle J.**, Michl P., Semrau S., **Seufferlein T.**, Sinn M., Springfield C., **Uhl W.**, Venerito M., Wedding U., Werner J.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Ulrich Wellner
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Sabrina Seip Prof. Dr. Andreas Stengel
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Dr. Annabel Alig Prof. Dr. Volker Kunzmann
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Irene Esposito Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Dr. Parvis Sadjadian
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Dr. Viktoria Mathies Julia von Grundherr
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Gerhard Grabenbauer Prof. Dr. Frank Zimmermann
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Alexander Stein
Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP)	Dipl.oec.troph., Dipl.-Ök., Dipl.-Kfm. Michael Müller-Schwarz Dipl. Ing. Bernd Rühling Dipl. Finanzwirt Friedrich Scheler
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) in der DGAV und der DKG	Prof. Dr. Jörg Kleeff Prof. Dr. Jens Werner
Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Irene Esposito Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreas (CALGP) der DGAV	Prof. Dr. Marco Niedergethmann
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Christiane Bruns Prof. Dr. Robert Grützmann Prof. Dr. Thilo Hackert Prof. Dr. Tobias Keck Prof. Dr. Tobias Keck

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt Prof. Dr. Waldemar Uhl
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Diana Rubin Prof. Dr. Arved Weimann
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Hana Algül Prof. Dr. Alexander Arlt Dr. Severin Daum Prof. Dr. Ihsan Ekin Demir Dr. Thomas Ettrich Prof. Dr. Thomas Gress Prof. Dr. Hauke Heinzow Prof. Dr. Albrecht Hoffmeister PD Dr. Marcus Hollenbach Dr. Angelika Kestler Prof. Dr. Sebastian Krug Prof. Dr. Patrick Michl Dr. Gero Moog Prof. Dr. Carl Christoph Schimanski Prof. Dr. Thomas Seufferlein Prof. Dr. Dr. Christoph Springfeld Dr. Sabrina Sulzer Prof. Dr. Marino Venerito Dr. Jakob Vielhauer Dr. Dirk Waldschmidt
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Volker Heinemann Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick PD Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Dr. Robert Meyer Prof. Dr. Reiner Siebert
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Julia Mayerle
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Ken Herrmann Dr. Martin Heuschkel
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	PD Dr. Ulrich Wedding

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Irene Esposito Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Thomas Brunner PD Dr. Sabine Semrau
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Dr. Manuela Götzberger Dr. Natalie I. Jaspers
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Lars Grenacher Prof. Dr. Markus Juchems Prof. Dr. Andreas Schreyer

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) und die Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) wurden zur Mitarbeit an der Leitlinie eingeladen, konnten das Leitlinienvorhaben aber angesichts personeller Engpässe nicht unterstützen.

Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH) wurde ebenfalls zur Mitarbeit eingeladen. Aufgrund einer verzögerten Rückmeldung seitens der DGCH sowie des bereits fortgeschrittenen Aktualisierungsstandes der Leitlinie wird eine Einbindung der DGCH erst im Rahmen der nächsten Ausschreibung der Leitlinie erfolgen. Durch die Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) war für diese Aktualisierung jedoch sichergestellt, dass genügend Mandatstragende mit chirurgischer Expertise in der Leitliniengruppe vertreten sind.

Auch die Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO) wurde angefragt, nahm jedoch keine Mandatierung vor.

1.9.3 Arbeitsgruppen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Mitglieder der jeweiligen Arbeitsgruppen aufgelistet.

Tabelle 2: Arbeitsgruppe

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1: Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen	Prof. Dr. Thomas Gress, Dr. Angelika Kestler Prof. Dr. Ihsan Ekin Demir, Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich, Prof. Dr. Thilo Hackert, Prof. Dr. Hauke Heinzow, Prof. Dr. Sebastian Krug, Prof. Dr. Matthias Löhr, Prof. Dr. Diana Rubin, Prof. Dr. Reiner Siebert
AG 2: Diagnostik	Prof. Dr. Lars Grenacher, Prof. Dr. Julia Mayerle Prof. Dr. Hana Algül, Prof. Dr. Irene Esposito, Dr. Manuela Götzberger, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Albrecht Hoffmeister, Dr. Robert Meyer, Dr. Gero Moog, Prof. Dr. Carl Christoph Schimanski, Prof. Dr. Hans Jürgen Schlitt
AG 3: Chirurgische Therapie	Prof. Dr. Patrick Michl, Prof. Dr. Waldemar Uhl Prof. Dr. Christiane Bruns, Prof. Dr. Marco Niedergethmann, Prof. Dr. Andreas Schreyer, Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Dr. Jakob Vielhauer, Prof. Dr. Ulrich Wellner
AG 4: Nicht-chirurgische Therapie bei lokalisier-tem Pankreaskarzinom	PD Dr. Marianne Sinn, Prof. Dr. Jens Werner Prof. Dr. Thomas Brunner, Dr. Thomas Ettrich, Prof. Dr. Robert Grützmann, Dr. Natalie I. Jaspers, Prof. Dr. Markus Juchems, Prof. Dr. Volker Kunzmann, Prof. Dr. Frank Zimmermann
AG 5: Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms	Dr. Annabel Alig, Prof. Dr. Volker Heinemann, PD Dr. Sabine Semrau Dr. Severin Daum, Prof. Dr. Gerhard Grabenbauer, Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick
AG 6: Palliativversorgung und supportive Therapie des Pankreaskarzinoms	Prof. Dr. Alexander Arlt, PD Dr. Ulrich Wedding PD Dr. Marcus Hollenbach, Prof. Dr. Tobias Keck, Dr. Parvis Sadjadian, Prof. Dr. Alexander Stein, Prof. Dr. Andreas Stengel, Dr. Sabrina Sulzer, Julia von Grundherr, Prof. Dr. Arved Weimann

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 7: Forschungsfragen	Prof. Dr. Jörg Kleeff, Prof. Dr. Dr. Christoph Springfeld, Prof. Dr. Marino Venerito Sabrina Seip, Dr. Dirk Waldschmidt
AG übergreifend	Dipl.oec.troph., Dipl.-Ök., Dipl.-Kfm. Michael Müller-Schwarz, Dipl. Ing. Bernd Rühling, Dipl. Finanzwirt Friedrich Scheler, Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Nachfolgend sind weitere an der Aktualisierung beteiligte nicht stimmberechtigte Fachgesellschaften bzw. Experten (Beobachterstatus), die im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie ihre Expertise eingebracht haben aufgeführt:

- Dr. Angela Djanani (Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH))
- Prof. Dr. Matthias Lühr

1.9.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretenden der Selbsthilforganisation Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP) erstellt.

Dipl. oec. troph., Dipl.-Ök., Dipl.-Kfm. Michael Müller-Schwarz, Dipl. Ing. (FH) Bernd Rühling und Dipl. Finanzwirt Friedrich Scheler waren an der Aktualisierung der Leitlinie AG-übergreifend aktiv beteiligt, hatten eine gleichberechtigte Funktion wie die Mandatstragenden und nahmen mit eigenem Stimmrecht an den Abstimmungen teil.

1.9.6 Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dr. Monika Nothacker (AWMF-IMWi), Berlin
- Dr. Markus Follmann, MPH, MSC (OL-Office), Berlin
- Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer (OL-Office), Berlin
- Melanie Ciric (OL-Office), Berlin
- Dipl.-Biol. Gregor Wenzel (OL-Office), Berlin

Durch die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):

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

Durch die Abteilung Wissensmanagement der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG):

- Dana Rütters, Berlin
- Sandra Himmelhaus, Berlin
- Steffi Derenz, Berlin
- Marie-Jolin Köster, Berlin

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (DKG)
ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
AdP	Arbeitskreis der Pankreatektomierten
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft
AHC	Arteria hepatica communis
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG
ALP	Alkaline phosphatase
AMS	Arteria mesenterica superior
AOP	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (DKG)
APM	Arbeitsgemeinschaft für Palliativmedizin (DKG)
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCO-PCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie vorläufige klinische Stellungnahme (Engl.: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion)
ATM	Ataxia-teleangiectasia mutated
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Abkürzung	Erläuterung
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen
BID	Bis in die, zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BR	grenzwertig resektabel (Engl.: borderline resectable)
BRCA 1/2	Brustkrebsgen1/2 (Engl.: Breast Cancer Associated Gene 1/2)
BRPC	Borderline-resezierbarer Bauchspeicheldrüsenkrebs (Engl.: Borderline resectable pancreatic cancer)
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CALGP	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CAPS	Internationales Konsortium für Vorsorgeuntersuchungen beim Bauchspeicheldrüsenkrebs (Engl.: International Cancer of the Pancreas Screening Consortium)
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A (Engl.: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A)
CDR	Clinical decision rule
CEA	Karzinoembryonales Antigen
CGS	Clinical Guideline Services
CI oder KI	Konfidenzintervall
CONKO	Charité Onkologie
CR	Complete response
CRM	Circumferential resection margin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie

Abkürzung	Erläuterung
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin 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
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC	Ductus Choledochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

Abkürzung	Erläuterung
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (engl.: Epidermal growth factor)
EK	Expertenkonsens (siehe zur Erläuterung Kapitel "Expertenkonsens" unter "Grundlagen der Methodik")
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPCAM	Epitheliales Zelladhäsionsmolekül (Engl.: Epithelial cell adhesion molecule)
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Myeloma
FANCC/ FANCG	Fanconi-Anämie-Gruppe-C-Protein (Engl.: Fanconi anemia group C protein)
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FDA	Food and Drug Administration (Behörde in den USA)
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
FFCD/SFRO	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive / Société Française de Radiothérapie Oncologique
FPC	familiäres Pankreaskarzinom
FU	Fluorouracil
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GCP	Good Clinical Practice
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GEM	Gemcitabin
GERCOR	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie

Abkürzung	Erläuterung
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HDR	Homologe Rekombinationsreparatur (Engl.: Homology Directed Repair)
HNPCC (eng)	Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma Syndrome (hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis)
HR	Hazard ratio
IAP	Internationale Vereinigung für Pankreatologie (Engl.: International Association of Pancreatology)
IL	Interleukin
IMEBI	Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
ITT	Intention To Treat
JPS	Japanische Pankreas-Gesellschaft (Engl.: Japan Pancreas Society)
KM	Kontrastmittel
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, AG in der DKG
LA	Lokal fortgeschritten (Engl.: locally advanced)
LAPC	Lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom (Engl.: Locally advanced pancreatic cancer)
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LK	Lymphknoten
LNR	Lymph node ratio
LoE	Level of Evidence

Abkürzung	Erläuterung
MCN	muzinösen zystischen Neoplasie
MLH1	MutL Homolog 1 Gen
MMRd	Mismatch Reparatur Defizienz
MPACT	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Clinical Trial
MRCP	Magnetresonanzzholangiopankreatikographie
MRT / MR	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next generation sequencing
NOD	Neu auftretender Diabetes (Engl.: New Onset Diabetes)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OR	Chancenverhältnis / Odds-Ratio
ORR	Objective Response Rate
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)

Abkürzung	Erläuterung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PMS	Mismatch Repair Endonuklease
PR	Partial response
PS	Performance Status
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PV	Pfortader (Engl.: Confluens venosum)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
R	Resektabel (resactable)
RO	Resektion im Gesunden
RCT	Radiotherapie/ Radiochemotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	stereotaktische Bestrahlung
SGG	Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (Société Suisse de Gastroentérologie)
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SPC	Sporadic pancreatic cancer

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

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

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

Aus dieser Situation heraus wurde 2006 mit der Erstellung einer interdisziplinären S3-Leitlinie zum Exokrinen Pankreaskarzinom begonnen, um die vorhandene Evidenz zu Ursachen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge dieser Erkrankung zusammenzustellen und zu bewerten. Seitdem werden neue wissenschaftliche Erkenntnisse publiziert, die für die mit der Leitlinie verfolgten Ziele hohe Relevanz besitzen. Da sich diese neuen Erkenntnisse vor allem auf einzelne Themenkomplexe der S3-Leitlinie bezogen, wurde in den vergangenen Aktualisierungsverfahren zunächst diese Themen aktualisiert. Im Rahmen der vorliegenden Aktualisierung wurden nun alle Themenkomplexe in allen Kapiteln der Leitlinie vollständig geprüft und überarbeitet.

Wie bereits bei der Erstellung sowie den Aktualisierungen der S3-Leitlinie wurde das Aktualisierungsverfahren unter Einbeziehung sämtlicher an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Pankreaskarzinoms beteiligten Fachgruppen durchgeführt.

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

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

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Zielsetzung des Updates der Leitlinie 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 2024 – 2026 sind in der unten stehenden Übersicht aufgeführt. Diese wurden zu Beginn der Aktualisierung von der Leitliniengruppe basierend auf den Recherchen der vergangenen Aktualisierungen und einer Bedarfsanalyse gesammelt.

Im Rahmen der Diskussion zu den Schlüsselfragen wurde von der Leitliniengruppe unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit aussagekräftiger Studien, der Kontroversität der Themen und den vorhandenen Ressourcen festgelegt, welche Schlüsselfragen

evidenzbasiert beantwortet und zu welchen Schlüsselfragen Empfehlungen als Expertenkonsens ohne systematische Evidenzaufbereitung abgeleitet werden sollen.

Die Umsetzung der Schlüsselfragen in das PICO-Schema ist im Evidenzbericht zur Aktualisierung dargestellt. Der Evidenzbericht ist abrufbar über die in Kapitel 1.9 genannten Websites.

AG	Schlüsselfragen	Art der Suche
AG 1: Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening	Welche exogenen Risikokonditionen sind in der Normalbevölkerung mit einem erhöhten Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom verbunden? • Medikamente • Berufsbedingte Risiken	Systematische Recherche + Evidenzaufbereitung
AG 2: Diagnostik	Welche bildgebenden und blutbasierten Verfahren sollten zur Primärdiagnostik (neoadjuvant, palliativ) eines Pankreaskarzinoms angewandt werden?	LL-Adaptation
	Welche Symptome (Diabetes, Rückenschmerzen, Ikterus, akute Pankreatitis) sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die es erlauben ein Pankreaskarzinom zu diagnostizieren?	LL-Adaptation
	Gibt es genetische Untersuchungen, die bei der Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden sollen (somatisch/Keimbahn)?	LL-Adaptation
	Zu welchem Zeitpunkt wird die Untersuchung des gBRCA 1/2 Mutationsstatus empfohlen?	LL-Adaptation
	Gibt es Indikatoren für die Bestimmung des gBRCA-Mutationsstatus?	LL-Adaptation

AG	Schlüsselfragen	Art der Suche
AG 3: Chirurgische Therapie	Welche Rekonstruktion sollte nach einer Duodeno-Hemipankreatektomie gewählt werden: Pankreatico-Jejunostomie vs. Pankreato-Gastrostomie, Braun'sche Fußpunktanastomose vs. Braun'sche keine Fußpunktanastomose, Standard-Whipple-Operation vs. Pylorus-erhaltende Whipple-Operation ?	Systematische Recherche + Evidenzaufbereitung
	Soll ein Ligamentum teres patch zur Komplikationsvermeidung eingesetzt werden?	Systematische Recherche + Evidenzaufbereitung
	Soll eine perioperative Medikation zur Komplikationsvermeidung eingesetzt werden (Somatostatin/Somatostatin-Analoga; Kortikosteroide)	Systematische Recherche + Evidenzaufbereitung
AG 4: Adjuvante und neoadjuvante Therapie	Sollen Patienten mit resektablem oder borderline resektablem Pankreaskarzinom eine neoadjuvante Therapie mit Gemcitabin + Strahlentherapie erhalten?	Selektive Literatursauswahl Experten
	Sollen Patienten mit resektablem oder borderline resektablem Pankreaskarzinom eine neoadjuvante Therapie mit FOLFIRINOX erhalten?	Selektive Literatursauswahl Experten
AG 5: Palliative Therapie	Wie Prävalent sind BRCA1/2-Mutationen bei Patienten mit Pankreaskarzinom und welchen Einfluss haben sie auf die Prognose?	Systematische Recherche + Evidenzaufbereitung
	Welche medikamentöse Behandlung sollen Patienten mit Pankreaskarzinom und BRCA1/2-Mutation erhalten	Systematische Recherche + Evidenzaufbereitung

AG	Schlüsselfragen	Art der Suche
	(platinbasierte Chemotherapie, PARP-Inhibitoren)?	
	Sollen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine Behandlung mit Tumor Treating Fields (TTF) + Chemotherapie erhalten?	Selektive Literatursuche Experten
	Hat die sequenzielle Therapie aus Gemcitabin+Nab-Paclitaxel (GnP) gefolgt von mFOLFOX Vorteile für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom?	Selektive Literatursuche Experten
	Welche Zweitlinientherapie ist für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom geeignet?	Selektive Literatursuche Experten
	Hat die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Vorteile für Patienten mit Pankreaskarzinom und Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder (hochgradige Mikrosatelliten-instabilität) MSI-H?	Selektive Literatursuche Experten
	Sollen Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasen eine Chemotherapie erhalten?	Selektive Literatursuche Experten
AG 6: Supportive Therapie	Profitieren Patienten mit Pankreaskarzinom im Alter von 65 Jahren und älter von einer Diagnostik und Therapie ergänzenden geriatrischen Assessment?	Systematische Recherche + Evidenzsicherung

2.1.2 Adressaten

Die Anwenderzielgruppe sind Ärzte aller Versorgungsbereiche (insbesondere Fachärzte), die Patienten mit chronischen Pankreaserkrankungen, Verdacht auf Pankreaskarzinom sowie diagnostiziertem Pankreaskarzinom ambulant und/oder stationär behandeln. Hierzu gehören unter anderem Ärzte aus den Bereichen Innere Medizin,

Gastroenterologie, Endoskopie, Onkologie, Radiologie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Palliativmedizin, Psychologie, Pathologie, Nuklearmedizin, Ernährungsmedizin, Humangenetik sowie Sonografie und Strahlentherapie. Sie dient zur Information für Allgemeinärzte und onkologisch tätige Pflegekräfte.

Zudem richtet sich die Leitlinie indirekt auch an übergeordnete Organisationen und Kostenträger (z. B. Krankenkassen, Medizinischer Dienst der Krankenkassen), da die Leitlinie darlegt, welche Entwicklungen erforderlich sind und welche neuen, auch kostenintensiven Substanzen in der adjuvanten und palliativen Situation eingesetzt werden sollen.

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

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt 3 Jahre – bis zum 31. Juli 2029.

Im Sinne einer „Living Guideline“ sind regelmäßige Aktualisierungen der gesamten Leitlinie vorgesehen. Nach der Veröffentlichung der Leitlinienversion 4.0 wird daher ein weiterer Aktualisierungszyklus eingeleitet, der zur Version 5.0 führt.

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

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

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Nadine Fischer, M.Sc.

Olivaer Platz 7

10707 Berlin

E-Mail: pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Das methodische Vorgehen richtete sich nach dem AWMF-Regelwerk (<http://www.awmf-leitlinien.de>) und ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht zu dieser Leitlinie dargelegt.

Die Dokumente sind abrufbar über die in Kapitel 1.9 genannten Websites.

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Auf der Basis der Ergebnisse der Bewertung wurden die Evidenzlevel entsprechend der Evidenzklassifikation gemäß des Centre for Evidence Based Medicine (CEBM), University of Oxford, Version 2.1, von 2011 festgelegt [1].

Die Evidenzlevel 1 - 5 sind hier in einer Übersicht dargestellt.

Systematische Reviews und Studien mit hohem Verzerrungsrisiko wurden um ein Level abgewertet.

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens werden in der Leitlinie zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel 2.3.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien (Kapitel 2.3.1) sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung wurden in der Version von 2006 die zu diesem Zeitpunkt vom Oxford Centre for Evidence based Medicine vorgeschlagenen Empfehlungsgrade (siehe Übersicht "Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006") verwendet. Diese spiegeln in zusammengefasster Form die zugrundeliegenden Studientypen bzw. Evidenzgraduierungen wieder.

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
	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades

Für die Aktualisierungen wurden demgegenüber die im OL-Programm üblichen Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2013-2024"), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Bei der Empfehlungsgraduierung wurden in allen Versionen der Leitlinien neben dem Design und der Qualität der zugrundeliegenden Studien folgende Aspekte berücksichtigt:

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

Daher kann in entsprechend begründeten Fällen der Evidenzgrad vom Empfehlungsgrad abweichen (siehe hierzu ausführlich das Regelwerk der AWMF: [\[2\]](#))

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 formal abgestimmt (siehe Report).

Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen sind entsprechend den Kategorien in Tabelle "Konsensusstärke" den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2013-2024

Bezeichnung	Erläuterung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke

Bezeichnung	Erläuterung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung 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)

Der Empfehlungsgrad einer konsensbasierten Empfehlung bzw. eines Statements (Expertenkonsens, EK) basiert auf der Einschätzung der Leitliniengruppe unter Berücksichtigung der gleichen Kriterien wie bei evidenzbasierten Empfehlungen mit Ausnahme des Level of Evidence.

Die zur Begründung des EK herangezogene Literatur wurde nicht systematisch aufbereitet, so dass keine Bewertungen zur Ausagesicherheit der Evidenz für die Ableitung des Empfehlungsgrades zur Verfügung stand. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt.

Bei konsensbasierten Empfehlungen, zu denen in den Hintergrundtexten keine Evidenz aus Studien als Belege aufgeführt werden, wurde der Empfehlungsgrad ausschließlich auf der Grundlage der Meinungen und Erfahrungen der Leitliniengruppe festgelegt.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Durchführung der Konsensuskonferenzen (Technik, Moderation, Honorare) eingesetzt. Alle Autoren der Leitlinie / Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ausschließlich ehrenamtlich ohne Vergütung. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte zudem in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Zur Identifizierung von Interessenkonflikten (IK) wurde von allen an der Leitlinienentwicklung mittelbar oder unmittelbar Beteiligten (Mandatstragende und deren Stellvertretungen, Methodiker, Organisatoren etc.) über das AWMF-Portal eine Interessenerklärung (IE) angefordert. Die Abgabe einer IE war Voraussetzung für die Mitwirkung an der Leitlinienaktualisierung sowie für die Teilnahme an Abstimmungen im Rahmen der formalen Konsensusverfahren. Die Aufforderung zur Abgabe der Interessenerklärung erfolgte nach Bestätigung der Teilnahme am Leitlinienprojekt. Vor den Konsensuskonferenzen wurden die Interessenerklärungen aktualisiert.

In der IE waren alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenskonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen/Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, wurde durch Dritte bewertet. Die Erklärung betraf sowohl direkte finanzielle als auch indirekte Interessen innerhalb des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre (Formblatt 2018, Fragen des Formulars siehe Leitlinienreport).

Die Bewertung der IE sowie der Umgang mit IK orientierten sich an den Empfehlungen der AWMF (Übersicht siehe Leitlinienreport).

Die Bewertung der offengelegten Interessen erfolgte durch die Leitlinien-Koordinierenden – Frau Prof. Mayerle und Herrn Prof. Uhl – sowie durch Frau Dr. Nothacker (AWMF-IMWi). Zunächst wurden die IE hinsichtlich ihres thematischen Bezugs zur Leitlinie gesichtet und anschließend gemäß den AWMF-Kriterien für einzelne Empfehlungen als gering, moderat oder hoch bewertet. Dabei wurde sichergestellt, dass keine Selbstbewertungen durchgeführt wurden, sondern die Beurteilung der eigenen IE jeweils durch andere Bewertenden erfolgte.

Der Vorschlag zum IK-Management wurde zu Beginn der Konsensuskonferenzen mit allen beteiligten Experten diskutiert, konsentiert und umgesetzt. Zudem wurden die Mandatstragenden vor den Konsensuskonferenzen, der Online-Vorabstimmung und den DELPHI-Abstimmungen aufgefordert sich im Einzelfall zu enthalten, sofern für ein spezielles Thema ein relevanter Interessenkonflikt bestünde.

Gemäß den AWMF-Kriterien wurden bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit, bezahlte Autoren-/oder Co-Autorenschaft sowie Forschungsvorhaben/die Durchführung klinischer Studien als geringe Interessenkonflikte gewertet und hatten keine Konsequenzen in Bezug auf die Abstimmungen.

Aufgrund der erforderlichen fachlichen Expertise konnte eine Limitierung der Leitungsfunktion auf Basis der COI – mit Zustimmung der Leitliniengruppe – nicht in allen AGs umgesetzt werden. In diesen AGs wurden dementsprechend IK-freie Co-AG-Leitungen eingesetzt. Protektive Faktoren gegenüber möglichen Verzerrungen – darunter insbesondere die Interdisziplinarität der Arbeitsgruppen – werden am Ende des Kapitels aufgeführt.

Als moderat wurden nachfolgende IK eingestuft:

- Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Als Interessenkonflikt wurden jeweils finanzielle Beziehungen zu den Herstellern gewertet.

Für diese Aktualisierung wurden Abstimmungen mit Stimmenthaltungen von Personen mit moderaten Interessenkonflikten bzw. Doppelabstimmung (mit und ohne COI) durchgeführt. Bei unterschiedlichen Ergebnissen der Doppelabstimmung wurden für die Angabe der Konsensstärke immer die Ergebnisse der Abstimmung ohne COI zu Grunde gelegt.

Bei keinem der Experten wurden hohe Interessenkonflikte durch Eigentümer-Interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) festgestellt, die zu einem Ausschluss aus der Leitliniengruppe geführt hätten.

Die Gefahr der Beeinflussung durch Interessenkonflikte bei der Leitlinienaktualisierung wurde u. a. dadurch reduziert, dass für die systematische und transparente Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur für die festgelegten Themen externe, unabhängige Experten beauftragt wurden. Dem Risiko einer unangemessenen Beeinflussung durch Einzelinteressen wurde darüber hinaus durch die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die Anwendung formaler Konsensusfindungstechniken unter externer, unabhängiger Moderation sowie durch die abschließende öffentliche Konsultationsphase und externe Begutachtung im Rahmen der Verabschiedung durch die Vorstände der Fachgesellschaften und des Leitlinienprogramms Onkologie entgegengewirkt.

Detaillierte Informationen zu den offengelegten und bewerteten Interessenkonflikterklärungen entnehmen Sie bitte dem Leitlinienreport.

Konsultationsfassung

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 20.230 Menschen [3] am dukalen Pankreaskarzinom. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Das Pankreaskarzinom nimmt bei Männern und Frauen den 6. Platz in der Statistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland ein [3]. Die meisten Betroffenen erkranken im höheren Lebensalter: Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72, für Frauen bei 76 Jahren [3]. Aufgrund der schlechten Prognose versterben fast ebenso viele Personen am Pankreaskarzinom, wie erkranken: mit ca. 19.000 Verstorbenen im Jahr 2021 ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache. 7,5 % aller Krebstodesfälle bei Männern und für 9,0 % der Krebstodesfälle bei Frauen [3]. 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 11 % bei Männern und Frauen neben dem Mesotheliom die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen in Deutschland [3]. Ursächlich dafür sind u. a. die späte Diagnosestellung, die daraus folgende geringe kurative Resektionsrate und die frühe und aggressive Metastasierung.

4 Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening

4.1 Risikofaktoren für ein sporadisches Pankreaskarzinom in der Normalbevölkerung

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms gelten:

- Rauchen
- Starker / exzessiver Alkoholkonsum
- Adipositas

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

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

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

4.1.1 Ernährung

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

4.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Eine <i>spezifische</i> Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht gegeben werden.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[6], [7]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

2018 wurden in einer ausführlichen Literaturübersicht des World Cancer Research Funds einige Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und dem Pankreaskarzinom als wahrscheinlich angesehen, jedoch keine der Assoziationen als überzeugend eingestuft.

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

Die dem oben aufgeführten Statement 4.1 zugrundeliegenden Metaanalysen und systematischen Reviews zu spezifischen Lebensmittelgruppen, bzw. einzelnen Lebensmitteln sind in der [Tabelle 6](#) dargestellt und nachfolgend zusammengefasst.

Evidenz zu einzelnen Nahrungsmitteln & Nährstoffen:

Fleisch und Fisch

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

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

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

Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte und Nüsse

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

Pankreaskarzinomrisiko uneinheitlich [13], [14]. Auch für den Verzehr von Kartoffeln wurde kein Zusammenhang zum Pankreaskarzinomrisiko gesehen [15]. Insgesamt sind die Daten der vorliegenden Studien sehr heterogen und lassen nur eingeschränkt direkte Schlussfolgerungen zu. Dennoch wird ein regelmäßiger Obst- und Gemüsekonsum als sinnvoll eingestuft.

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

Getreideprodukte

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

Süßgetränke und Zuckerzufuhr

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

Es gibt Hinweise, dass ein hoher Zuckerkonsum mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert ist. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde jedoch nur für Frauen mit einem höheren BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) und Bewegungsmangel berichtet [21], [22], [23].

Fette und Cholesterin

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

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

Milch und Milchprodukte

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

Mikronährstoffe und Nahrungsergänzungsmittel

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

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

Folsäure

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

Nicotinsäure / Niacin (B3) und Thiamin (B1)

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

Vitamin B6

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

Vitamin B12

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

Vitamin D

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

Zink

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

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

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

Ernährungsbedingter Entzündungsindex (Diet inflammatory index, DII)

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

Nitrat/Nitrit

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

Tabelle 6: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von einzelnen Nahrungsmitteln

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

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
Verarbeitetes Fleisch	<i>höchster Konsum vs. niedrigster Konsum: RR=1,62 (95% CI 1,17-2,26)</i> [11]
Obst und Gemüse	<i>Protektiver Effekt des Konsums von Rosinen ($p<0,01$)</i> [12] <i>Frucht und Gemüse + vs. Frucht und Gemüse - : RR=0,92 (95% CI 0,78-1,08)</i> <i>Frucht + vs. Frucht - : RR=0,94 (95% CI 0,84-1,06)</i> <i>Zitrus + vs. Zitrus - : RR=0,97 (95% CI 0,80-1,17)</i> <i>Kohlgemüse + vs. Kohlgemüse - : RR=0,89 (95% CI 0,76-1,05)</i> [14] <i>Frucht und Gemüse + vs. Frucht und Gemüse - : RR=0,73 (95% CI 0,53-1,00)</i> <i>Frucht + vs. Frucht - : RR=0,73 (95% CI 0,63-0,84)</i> <i>Gemüse + vs. Gemüse - : RR=0,76 (95% CI 0,69-0,83)</i> [13] <i>geringster Gesamt-Kartoffelkonsum (GKART-) vs. Höchster Gesamt-Kartoffelkonsum (GKART+)</i> <i>GKART+ vs. GKART- : SES=1,21 (95% CI 1,01-1,45)</i> [15]
Hülsenfrüchte	<i>Bohnen, Linsen, Erbsen</i> <i><1x/Woche: RR=1,00</i> <i>1-2x/Woche: RR= 0,47 (0,21-1,02)</i> <i>≥3x/Woche: RR=0,43 (0,16-1,13)</i> [47]
Nüsse (N)	<i>N + vs. N - : RR=0,89 (95% CI 0,81-0,98)</i> [16]
Ballaststoffe	<i>Vollkornprodukte:</i> <i>VP + vs. VP - :RR=0,70 (95% CI 0,54-0,86)</i> <i>VP + vs. VP - : RR=0,76 (95% CI 0,64-0,91)</i> [17] <i>Ballaststoffe:</i> <i>BS + vs. BS - : OR=0,54 (95% CI 0,44-0,67) bzw. OR=0,52 (95% CI 0,44-0,61)</i> [18]

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
Süßgetränke (SG)	<i>SG + vs. SG -</i> : RR=1,28 (95% CI 0,95–1,72) [19] <i>SG + vs. SG -</i> : RR=1,06 (95% CI 0,87–1,29) [20]
Zuckerkonsum	<i>Zucker + vs. Zucker -</i> RR = 2.81; 95% CI = 0.94-8.45 [21] <i>Glykämische Last/ Fruktosekonsum hoch vs. niedrig bei Frauen mit BMI ≥ 25 kg/m² und Bewegungsmangel</i> RR 2.67; 95% CI = 1.02 – 6.99 [22] <i>Glykämischer Index/Glykämische Last: hoch vs. niedrig</i> 1.43 (95% CI=0.56-3.65 [23]
Mikronährstoffe	<i>Selen + vs. Selen -</i> : OR=0,47 (95% CI 0,26–0,85) <i>VitC + vs. VitC -</i> : OR=0,68 (95% CI 0,57–0,80) <i>VitE + vs. VitE -</i> : OR=0,70 (95% CI 0,62–0,81) <i>BetaKaro + vs. BetaKaro -</i> : OR=0,74 (95% CI 0,56–0,98) <i>BetaKrypto + vs. BetaKrypto -</i> : OR=0,70 (95% CI 0,56–0,88) [29] <i>VitA + vs. VitA -</i> : OR=0,85 (95% CI 0,74–0,97) <i>Karo + vs. Karo -</i>: OR=0,77 (95% CI 0,67–0,89) <i>BetaKaro + vs. BetaKaro -</i> : OR=0,78 (95% CI 0,66–0,92) [33] <i>Folate / Dosis: k.A. high dose vs. low dose: RR=0,84 (95% CI 0,75–0,95)</i> <i>Vitamin E/ 10 mg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,75 (95% CI 0,57–0,98)</i> <i>Nikotinsäure/ 30 mg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,52 (95% CI 0,36–0,76)</i> <i>Thiamin/ 2 mg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,65 (95% CI 0.45–0.95)</i> <i>Vitamin B12/ 10µg/Tag: RR=0,73 (95% CI 0,44–1,22)</i> [32] <i>VitA+ vs. VitA-: RR=0,839 (95% CI 0,712–0,988)</i> [34]

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
	VitC+ vs. VitC-: RR=0,66 (95% CI 0,58-0,75) [29]
Nitrat/Nitrit	Nitrat-Aufnahme höchster vs. Niedrigster: RR=0,97 (95% CI 0,83-1,13) Nitrit-Aufnahme höchster vs. Niedrigster: RR=0,96 (95% CI 0,82-1,12) [45]
Folsäure	höchste Folat-Aufnahme vs. niedrigste Folat-Aufnahme: OR=0,82 (95% CI 0,69-0,97) höchste Folat-Aufnahme vs. niedrigste Folat-Aufnahme bei Nicht-Rauchern: RR=0,87 (95% CI 0,78-0,98) [35] höchste Folat-Aufnahme vs. niedrigste Folat-Aufnahme: OR=0,731 (95% CI 0,555-0,907) [36] Folat / Dosis: k.A. high dose vs. low dose: RR=0,84 (95% CI 0,75-0,95) [32]
Vitamin B6	VitB6 + vs. VitB6 - :RR=0,63 (95% CI 0,48-0,79) [38] VitB6 + vs. VitB6 - : RR=0,65 (95% CI 0,53-0,80) [39] VitB6 + vs. VitB6 - : RR=0,64 (95% CI 0,44-0,93) [40]
Vitamin B12	VitB+ vs. VitB-: RR=0,77 (95% CI 0,67-0,89) [32] VitB12+ vs. VitB12- (6 Studien): RR=0,97 (95% CI 0,78-1,16) [38]
Vitamin D	Vitamin D/ 10 µg/Tag high dose vs. low dose: RR=0,75 (95% CI 0,60-0,93) [32] 25(OHD) + vs. 25(OHD) - : HR=1,02 (95% CI 0,66-1,57) [41]
Zink	höchste Zink-Aufnahme vs. niedrigste Zink-Aufnahme: RR=0,798 (95% CI 0,621-0,984)

Nahrungsmittel	PDAC-Risiko
	[42]
TAC	hoher TAC vs. Niedriger TAC: OR=0,68 (95% CI 0,53–0,89) [43]
DII	DII+ vs. DII- : RR=1,45 (95% CI 1,11–1,90) [44]

4.1.2 Genussmittel

4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, soll auf hohen Alkohol- und jeglichen Tabakkonsum verzichtet werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[48], [49], [50], [51], [52]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Die der oben aufgeführten Empfehlung 4.2 zugrundeliegenden Metaanalysen und systematischen Reviews, sind nachfolgend zusammengefasst. Ergänzend wird auf die [Tabelle 7](#) verwiesen.

Spezielle Empfehlungen zu einzelnen Genussmitteln

Alkoholkonsum

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

Tabakkonsum

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

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

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

Kaffee

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

Tee

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

Tabelle 7: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit vom Genussmittelkonsum

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

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

4.1.3 Berufsbedingte Risikofaktoren

In der Recherche fanden sich 3 Übersichtsartikel, die alle in der Bewertung des Bias-Risikos mit dem ROBIS-Tool ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen und folglich deren Ergebnisse nur als Hinweis betrachtet und keine konkrete Empfehlung ausgesprochen werden kann. Bezüglich der einzelnen Subgruppenanalysen wird auf die Ausführungen im Methodenreport verwiesen.

4.3	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2026
ST	In systematischen Reviews wurde ein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom für einige berufsbedingte Risikosituationen beschrieben. Die Assoziationen sind schwach, zum Teil variabel, so dass keine generelle, über die gegenwärtigen Empfehlungen für den Umgang mit diesen Risikosituationen hinausgehende Warnung ausgesprochen werden kann.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[56] , [57] , [58]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Einige Berufs- und Arbeitsfelder scheinen mit einem geringfügig erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein. In systematischen Reviews wurde ein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken für folgende berufsbedingte Risikosituationen beschrieben [58], [57], [56]:

- langjährige Exposition von chemischen Substanzen wie z.B. Ethylenoxid, Metalle, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Styrol, Gummistaub und -dämpfe
- Kontakt mit Dieselabgasen

Besondere Risikofaktoren stellen möglicherweise die o. g. Chemikalien dar.

Alle Assoziationen sind schwach und in verschiedenen Studien variabel, so dass keine über die gegenwärtigen Empfehlungen für den Umgang mit diesen Stoffen oder Umgebungen (z.B. Gefahrstoffverordnung und darauf basierende berufsgenossenschaftliche Empfehlungen) hinausgehende Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Nachtarbeit, die mit einer Veränderung des circadianen Rhythmus einhergeht, erhöht laut einer Metaanalyse nicht das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken mit einer Odds Ratio von 1,007; 95% CI=0,910-1,104. Diese Metaanalyse ist kritisch zu werten, da weder die Dauer der einzelnen Nachtschicht, wie auch die Lebenszeitdauer der Nachtarbeit angegeben ist [59].

4.1.4 Medikamente als Risikofaktoren

In der Recherche fanden sich 21 Übersichtsartikel, die alle in der Bewertung des Bias-Risikos mit dem ROBIS-Tool ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen und folglich deren Ergebnisse nur als Hinweis betrachtet und keine konkrete Empfehlung ausgesprochen werden kann. Bezüglich der einzelnen Subgruppenanalysen wird auf die Ausführungen im Methodenreport verwiesen.

Es wird ausführlich nur auf Substanzen eingegangen, in denen ein statistisch erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms beschrieben wird, für nachfolgende Substanzen waren die Ergebnisse nicht signifikant: ACE-Hemmer [60], Bisphosphonate [61], Inkreatin-basierte Therapien [62], [63]: GLP-1-Agonisten [64], [63], [65], [66], [67] und DPP4-Inhibitoren [63], [65], [66], Alpha-Glucosidase-Inhibitoren [62], Thiazolidindione [62], PPAR-Agonisten [65], SGLT-2-Hemmer [68], Hormontherapie in der Menopause [69].

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Bestimmte Medikamente werden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms assoziiert. Die Assoziationen sind schwach und es kann keine generelle Warnung ausgesprochen werden. Die Verabreichung sollte gemäß der klinischen Indikation dieser Medikamente unter einer Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[70] , [62] , [71] , [72] , [73] , [74] , [75] , [76] , [77] , [78] , [79]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Einige Medikamente scheinen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines sporadischen Pankreaskarzinoms verbunden zu sein. Die zugrundeliegenden Evidenzen sind zum Teil sehr schwach und teilweise kontrovers, im Einzelnen handelt sich um:

Antibiotika

In einer systematischen Übersichtsarbeit, in die ausschließlich Beobachtungsstudien einfließen, wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antibiotika, im Vergleich zur niemals-Einnahme von Antibiotika und dem Risiko für die Entwicklung von Krebserkrankungen untersucht. Für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms wurde eine statistisch signifikante Risikoerhöhung durch die Einnahme von Antibiotika mit einer OR=1.28 (95% CI 1.04–1.57) gefunden. Subgruppenanalysen nach Wirkstoffgruppen, Dauer und Häufigkeit der Einnahme und Studienqualität sind in der Publikation nicht vorhanden [\[70\]](#).

Insulinsekretagoga

Die zugrunde liegende Meta-Analyse basiert auf Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien und ergab ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko durch die Einnahme von Insulinsekretagoga mit einem relativen Risiko von RR=1.26 (95% CI 1.01–1.57). Aufgrund der möglichen Vergleichsinterventionen (Placebo, keine Behandlung oder andere Antidiabetika) besteht zwischen den Studien eine hohe Heterogenität [\[62\]](#).

Insuline

In der zuvor beschriebenen Meta-Analyse wurde auch ein Zusammenhang zwischen einer Insulintherapie und dem Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms untersucht. Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko durch Insulingaben war mit einem relativen Risiko von RR=2.41 (95% CI 1.08–5.36) zu sehen, bei allerdings hoher Heterogenität der eingeschlossenen Studien. In den erfolgten Subgruppenanalysen zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko bei der Analyse von Studien mit niedrigem Bias-Risiko mit einem RR=2.06 (95% CI 1.55–2.73) und Studien aus Asien mit einem RR=2.16 (95% CI 1.52–3.09) [\[62\]](#).

Protonenpumpeninhibitoren

In insgesamt 9 Reviews wurde ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und dem Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms beschrieben. Allerdings gilt zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Definitionen von Dauer und Dosis der eingenommenen Medikamente bestehen, teilweise nur wenige Studien in die Reviews eingeschlossen wurden und die in den Meta-Analysen gepoolten Primärstudien überwiegend eine mittlere bis hohe Heterogenität aufweisen.

In 7 der 9 Meta-Analysen wurden ausschließlich Beobachtungsstudien eingeschlossen, wobei die Meta-Analyse von Tran et al. ausschließlich auf Kohortenstudien basiert [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79]. Die beiden Meta-Analysen von Alkushaym et al. enthalten zusätzlich eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) [71], [72]. Die berechneten Outcomes der Meta-Analysen sind Odds Ratio (OR) oder Relative Risiken (RR). Da es sich bei Pankreaskarzinom-Erkrankungen um seltene Ereignisse handelt, sind beide Outcomes vergleichbar.

In der Gesamtanalyse kommen 8 von 9 Reviews zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von PPI die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Pankreaskarzinomen statistisch signifikant erhöht [71], [72], [73], [74], [75], [77], [78], [79]. Eine Meta-Analyse findet keinen statistisch signifikanten Effekt [76].

In Subgruppenanalysen waren erhöhte Risiken (OR=1.73 (95% CI 0.89–3.36) [72] und ein RR=1.45 (95% CI 0.83–2.53) [75]) bei Rauchern zu sehen, wie auch bei Adipositas (OR=2.29 (95% CI 1.11–4.74)). Nikotinkonsum wurde an anderer Stelle als möglicher Risikofaktor für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms beschrieben, wie auch Adipositas diskutiert. Lebensstilfaktoren, wie z.B. Ernährungsgewohnheiten, Genussmittelkonsum oder mangelnde körperliche Aktivität können das individuelle Karzinomrisiko erhöhen. Die vorliegenden Metaanalysen lassen keine weiteren Analysen eines individuellen Risikos zu, so dass eine generelle Aussage dazu damit bisher nicht gerechtfertigt werden kann. Hierzu müssten weiter dezidierte Studienergebnisse vorliegen, die einen kausalen Zusammenhang untermauern, so dass eine medizinisch indizierte Therapie durchgeführt werden soll.

H2-Rezeptor-Antagonisten

In den 3 vorliegenden Reviews zeigt sich ein uneinheitliches Bild. In 2 Reviews wird eine statistisch signifikante Erhöhung mit einem OR=1,76 (95% CI 1.26-2.46) [71] und einem RR = 1,26 (95% CI 1.02-1.57) [74] beschrieben, während in der 3. Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Effekt zu sehen war [76].

Eine Ableitung einer Therapieempfehlung kann aufgrund der vorliegenden Analysen nicht erfolgen und es wird empfohlen eine medizinisch indizierte Therapie mit den entsprechenden Medikamenten durchzuführen.

4.1.5 Vorerkrankungen

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

4.5	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Bestimmte Vorerkrankungen (Adipositas, Diabetes mellitus, PSC, Gallensteine / Cholezystektomie, Zystische Fibrose, Parodontitis / Zahnverlust, Systemischer Lupus Erythematodes, Psoriasis, Infektionen (Hepatitis, Tbc, Helicobacter pylori), Ovarialkarzinom, Nicht alkoholische Fettleber, Nierentransplantation) sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Pankreaskarzinomerkrankung assoziiert. Die Assoziation für diese Vorerkrankungen und das Auftreten eines Pankreaskarzinoms ist schwach.	
Evidenzlevel 1, 2 Oxford 2011	1: [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89] 2: [90], [91], [92], [93], [94], [95]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die dem in 4.5. gemachten Statement zugrunde liegenden Metaanalysen und systematischen Reviews zum Risiko für Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, sind nachfolgend zusammengefasst. Ergänzend wird auf die [Tabelle 8](#) unten verwiesen, in der die Komplexität und Variabilität der Daten dargestellt wird, die bei der Wertung der Risiken berücksichtigt werden müssen.

Spezielle Empfehlungen zu einzelnen Vorerkrankungen:

Metabolische Erkrankungen

Insgesamt 4 Metaanalysen und systematische Reviews weisen darauf hin, dass die Adipositas mit einem höheren Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken assoziiert ist. Insbesondere die viszerale Adipositas scheint mit einem statistisch signifikant höheren Risiko (RR bis 1,19) assoziiert zu sein [90]. Dabei scheint jede Erhöhung des BMI um 5 kg/m² in jungen Jahren gerechnet bis zum 30. Lebensjahr mit einem Risikoanstieg (RR bis 1,17 bei Männern) verbunden zu sein [91]. In einer Metaanalyse junger chinesischer Erwachsener (18 - 25 Jahre) wird bei einer Erhöhung des BMI um 5 kg/m² ein RR von 1,18 beschreiben [96]. Dies wird in einer Subanalyse einer weiteren Metaanalyse für Asiaten nicht bestätigt, sondern nur für Kaukasier, sowie ohne Berücksichtigung der ethnischen Herkunft für erwachsene Männer mit einem RR bis 1,10 [97]. Insgesamt ist die Studienlage sehr heterogen, deutet aber darauf hin, dass Adipositas und insbesondere die viszerale Adipositas mit einem höheren Risiko verbunden zu sein scheint.

Ferner zeigen mehrere systematische Reviews und Metaanalysen, dass sowohl der Diabetes mellitus Typ 2, aber auch in einer Studie der Diabetes mellitus Typ 1 mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind [98], [99]. Das höchste Risiko (RR = 4,92) wird in einer Studie aus China bei Patienten mit einem New Onset Diabetes mellitus (NOD), innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose des Diabetes

mellitus, beschrieben [81]. Je länger der Diabetes besteht, desto geringer ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. 10 Jahre nach Beginn des Diabetes lässt sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko mehr nachweisen. Daten aus einer Registerstudie der Mayo Klinik zeigen, dass von den Patienten mit einem NOD, die älter als 50 Jahre sind, etwa 1 % innerhalb von 3 Jahren an einem Pankreaskarzinom erkranken [100]. Die Gruppe um Suresh Chari hat basierend auf Gewichtsveränderungen, Änderungen der Blutglukose, und dem Alter bei Beginn des NOD ein Modell entwickelt (END-PAC Modell), um das Pankreaskarzinomrisiko besser einschätzen zu können. Eine Validierung ist in den USA in einer prospektiven randomisierten Studie geplant, deren Studienprotokoll zwischenzeitlich veröffentlicht wurde [101].

Die Population der über 50-Jährigen mit NOD ist aber zu groß, um z.B. Screening-Maßnahmen im Gesamtkontext (z.B. in Anbetracht der Güte der aktuell verfügbaren Verfahren) zu empfehlen. Hinzu kommt, dass aktuell keine etablierten Screening Verfahren vorliegen, die mit ausreichender Sensitivität und Spezifität mit nicht invasiven Maßnahmen ein Pankreaskarzinom nachweisen oder ausschließen können. In weiteren Studien wurde kein Zusammenhang von Diabetes und dem Auftreten von Karzinomen gesehen [102], [103]. Eine Metaanalyse beschreibt bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ein ähnliches Risiko für Männer und Frauen, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [104].

In einer Metaanalyse wurde ein Zusammenhang von Diabetes mellitus und zugleich erhöhtem BMI mit dem Auftreten von Karzinomen postuliert. Bezüglich des Risikos ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, zeigte sich allerdings keine signifikante Korrelation bei hoher Heterogenität der Daten [105].

Patienten mit einem Diabetes mellitus und IPMN (intraduktale, papillär-muzinöse Neoplasie) haben einer Metaanalyse zufolge ein höheres Risiko für das Vorliegen einer aggressiveren Pankreaskarzinomerkrankung (RR von 1,29-1,61) [106].

Für den Gestationsdiabetes ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Pankreaskarzinomrisiko zeigen [107].

Ein höheres Alter von Frauen bei der ersten Geburt ist mit einem höheren Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert. Das relative Risiko lag beim Vergleich der höchsten (≥ 30 Jahre) mit der niedrigsten Alterskategorie (<23 Jahre) bei 1,21 (95% CI: 1,01-1,45; $P=0.314$, $I^2=13.7\%$) [108]. Der Mechanismus ist unklar, doch könnte aufgrund der Datenlage eine hormonelle Abhängigkeit des Pankreaskarzinoms möglich sein [109].

Hepato-biliäre Erkrankungen

Patienten mit einer PSC (Primär sklerosierende Cholangitis) haben ein statistisch signifikant erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko mit einem RR von 7,56. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass in den 3 Studien, die in diese Metaanalyse eingegangen sind, nur 15 Patienten von 2736 Patienten mit einer PSC ein Pankreaskarzinom entwickelten [82]. Allgemeine Empfehlungen können daher nicht abgeleitet werden.

Auch bei Patienten mit Gallensteinen und einer Cholezystektomie wurde ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko beschrieben mit einem RR von 1,39 (Gallensteinträger mit Cholezystektomie vs. Personen ohne Gallensteine und Cholezystektomie) [92]. Eine allgemeine Empfehlung zum Screening kann nicht ausgesprochen werden, da potenziell weitere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und/ oder Tabakrauchen nicht ausreichend berücksichtigt wurden.

In einer Metaanalyse wird für Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) ein Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms mit einem OR von 2,12 beschrieben [86].

Autoimmunerkrankungen

In einzelnen Reviews und auch Metaanalysen wurde für den Systemischen Lupus Erythematoses (HR 1,42), [80] und die Psoriasis (HR 1,41), [83] ein leicht erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken beschrieben. Bei Vorliegen einer atopischen Dermatitis zeigte sich ein uneinheitliches Bild in den vorliegenden Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien [89].

Infektionserkrankungen

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

Patienten mit einer Hepatitis C-Virusinfektion scheinen mit einer OR von 1,51 (95% CI 1,31–1,74) auch nach Adjustierung von Diabetes, Alkohol und Rauchen ein höheres Pankreaskarzinomrisiko aufzuweisen [84].

Dies gilt auch für Patienten mit Tuberkulose mit einem RR von 1,58 (95% CI 1,28–1,96) [85].

Bei einer Hepatitis B-Infektion zeigt sich ein uneinheitliches Bild. In der asiatischen Bevölkerung wird eine Hepatitis B-Infektion mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko mit einem RR von 1,34 (95% CI 1,15–1,57) in Verbindung gebracht, während dieser Zusammenhang in Europa und Ozeanien nicht gefunden wird [87].

Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko zeigt sich in einer Metaanalyse auch bei *Helicobacter pylori* Befall des Magens (OR 1,45) [110], eine zweite Metaanalyse bestätigte dies jedoch nicht [93].

Zahngesundheit

Die WHO klassifiziert Zahngesundheit als eines der „top ten“ Kriterien für Gesundheit. Parodontitis und Zahnverlust sind die beiden häufigsten Messinstrumente für Zahngesundheit. Drei Metaanalysen/systematische Reviews konnten ein statistisch signifikant erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko für Patienten mit Parodontitis (RR 1,25–1,74) [94], Zahnlosigkeit (RR 1,54) [88] und Parodontalerkrankungen (RR bis zu 4,56) [95] zeigen. Beachtenswert sind dabei unterschiedliche Studiendesigns, teilweise geringe Zahl von Pankreaskarzinomfällen im Studienkollektiv und unterschiedliche Klassifikationen der Zahnerkrankungen. Eine weitere Metaanalyse zeigte eine „Dosis-Wirkungskurve“ mit einem 7%igen Anstieg des Pankreaskarzinomrisikos je Verlust von 10 Zähnen [88]. Parodontitis erhöht das Risiko an gastrointestinalen Karzinomen zu erkranken, eine statistisch signifikante Erhöhung wird in einer Subgruppenanalyse für das Pankreaskarzinom nicht gesehen [111].

Weitere Vorerkrankungen

Eine chronische Pankreatitis ist ebenfalls mit einem gering erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert. Dieser Zusammenhang wird in der DGVS S3-Leitlinie Pankreatitis ausführlich behandelt, so dass an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen wird [112].

Patienten mit einer zystischen Fibrose (auch: Cystische Fibrose: CF) hatten in einer Metaanalyse eine standardisierte Inzidenzratio (SIR) für ein Pankreaskarzinom von 6,18; das bei Patienten mit einem Lungentransplantat noch höher lag [113]. Die Autoren dieser Metaanalyse empfehlen bei CF-Patienten ohne Lungentransplantation ein Screening bzgl. Pankreaskarzinom (Sonografie, MRT oder EUS und CA 19-9) alle 2-3 Jahre und nach Transplantation sogar alle 1-2 Jahre. Solche Screeninguntersuchungen sollten ausschließlich in spezialisierten Zentren im Rahmen von CF-Registern oder Studien erfolgen.

Einzelne Reviews und auch Metaanalysen zeigten für das Ovarialkarzinom (SIR 1,42; 95% CI 1,13-1,71) [114], aber auch nach Nierentransplantation (SIR 1,53; 95% CI 1,23-1,91) [115] eine Assoziation mit einem leicht erhöhten Pankreaskarzinomrisiko.

Erkrankungen mit Hinweisen für ein reduziertes Pankreaskarzinomrisiko

Die systematische Literatursuche erbrachte auch Hinweise für Vorerkrankungen, die mit einem reduzierten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind. Erwähnenswert erscheint das in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen gezeigte, reduzierte Pankreaskarzinomrisiko bei allergischen Erkrankungen/Atopien wie Patienten mit einer Rhinokonjunktivitis (OR 0,57; 95% CI 0,50-0,64) [116] oder Patienten mit allergischen Erkrankungen/Asthma (OR bis zu 0,56) [117]. Allerdings gab es hierzu auch heterogene und teilweise widersprüchliche Analysen (z. B. [118]).

Tabelle 8: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Vorerkrankungen

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
Adipositas	viszerale Adipositas: <u>Taillen-Umfang pro 10 cm Anstieg</u> RR 1,11 (95% CI 1,05-1,18) <u>Taillen-Hüft-Verhältnis pro 0,1 Einheiten</u> RR 1,19 (95% CI 1,09-1,31) <u>[90]</u>
	erhöhter BMI (Alter $\geq$ 30 Jahre): <i>jede 5 kg/m² Erhöhung des BMI:</i> RR=1,17 (95% CI 1,11-1,24) Subgruppenanalysen <u>Männer:</u> RR=1,17 (95% CI 1,10-1,24) <u>Frauen:</u> RR=1,10 (95% CI 1,07-1,14) <u>[91]</u>
	jede 5 kg/m² Erhöhung des BMI Alter 18-25 Jahre (4 Studien): RR=1,18 (95% CI 1,12-1,24) bei Erwachsenen (31 Studien): RR=1,09 (95% CI 1,08-1,11) <u>[119]</u>
	erhöhter BMI, jede 5 kg/m² Erhöhung: bei Männer RR=1,10 (95% CI 1,01-1,19) bei Frauen RR=1,08 (95% CI 1,02-1,13) <u>[97]</u>
Diabetes mellitus	<i>DM2+ >5 Jahre vs. DM2+ 2-5 Jahre:</i> OR=0,77 (95% CI 0,70-0,86) <i>DM2+ >5 Jahre vs. Neu aufgetretener DM2+ <2 Jahre:</i> OR=1,63 (95% CI 1,47-1,80) <i>DM2+ 2-5 Jahre vs. Neu aufgetretener DM2+ <2 Jahre:</i> OR=0,82 (95% CI 0,75-0,90) <u>[120]</u>
	<i>DM1+ vs. DM1-:</i> RR=1,34 (95% CI 1,18-1,52) <u>[99]</u>

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	<u>Patienten mit Diabetes Mellitus (DM+) vs. Personen ohne Diabetes Mellitus (DM-) in China:</u> DM+ vs. DM-: OR=3,69 (95% CI 3,12-4,37) <u>Subgruppenanalysen</u> DM+ <2 Jahre vs. DM-: DM+ <2 Jahre, OR=4,92 (95% CI 4,16-5,80) DM+ 2-4 Jahre vs. DM-: DM+ 2-4 Jahre, OR=1,92 (95% CI 1,30-2,85) DM+ 5-10 Jahre vs. DM-: DM+ 5-10 Jahre, OR=2,14 (95% CI 1,49-3,09) DM+ >10 Jahre vs. DM-: OR=1,33 (95% CI 0,83-2,13) [81]
	DM: als Risikofaktor für Pankreaskarzinom bei Frauen vs. DM als Risikofaktor für Pankreaskarzinom bei Männern: RRR=1,00 (95% CI 0,93-1,07) [104]
	Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 und erhöhtem BMI Je 5 kg/m² erhöhtem BMI: RR=0,97 (95% CI 0,84-1,11) [105]
	<u>Patienten mit Diabetes Mellitus (DM+) vs. Personen ohne Diabetes Mellitus (DM-)</u> Hoch-gradige Dysplasie/invasives Karzinom: RR=1,29 (95% CI 1,16-1,43) invasives Karzinom: RR=1,61 (95% CI 1,33-1,95) hochgradige Dysplasie: RR=1,27 (95% CI 1,01-1,59) [106]
	Patientinnen mit Gestationsdiabetes (DMG+) vs. Personen ohne Gestationsdiabetes (DMG-): RR=3,49 (95% CI 0,80-15,23) p=0,097 [107]
PSC	<u>Personen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC+) vs. Personen ohne primär sklerosierende Cholangitis (PSC):</u> PSC+, RR=7,56 (95% CI 2,42-23,62) [82]
Gallensteine, Cholezystektomie	<u>Personen mit Gallensteinen (GS) und/oder Cholezystektomie (CZ) (GS+, CZ+, GS+CZ) vs. Personen ohne Gallensteine oder Cholezystektomie (GS-/CZ-):</u> GS+ vs. GS-/CZ-: RR=1,70 (95% CI 1,30-2,21) p<0,001

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	[92]
Zystische Fibrose	<u>Personen mit Zystischer Fibrose (ZF+) vs. Personen ohne Zystische Fibrose (ZF-):</u> SIR=6,18 (95% CI 1,31 – 29,27) p=0,022 Subgruppenanalysen Patienten mit Lungentransplantat SIR=1,82 (95% CI 0,27–3,38) [113]
Nicht-alkoholische Fettleber	<u>Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber (NAFLD+) vs. Personen ohne nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD-):</u> NAFLD+ OR=2,12 (95% CI 1,58-2,83) [86]
Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)	<u>SLE+ vs. SLE-:</u> SLE+,HR=1,42 (95% CI 1,32-1,53) [80]
Psoriasis	<u>Patienten mit Psoriasis (P+) vs. Personen ohne Psoriasis (P-):</u> Pankreaskarzinomrisiko P+ vs. P- P+, RR=1,41 (95% CI 1,16–1,73) Pankreaskarzinom mortalität: P+ vs. P-: P+, RR=1,31 (95% CI 1,02–1,69) [83]
Atopische Dermatitis	AD+ vs. AD-: OR=0,81 (95% CI 0,66–0,98) AD+ vs. AD-: SIR=1,90 (95% CI 1,03–3,50) [89]
Infektionen (Hepatitis C und B, Tuberkulose)	<u>Patienten mit Hepatitis-C- Infektion (HCV+) vs. Personen ohne Hepatitis-C- Infektion (HCV-):</u> HCV+, OR=1,51 (95% CI 1,31–1,74) Statistisch signifikant höheres Risiko auch nach Adjustierung für Diabetes, Alkohol, Rauchen. Nach Adjustierung für Chronische Pankreatitis (2 Studien) kein statistisch signifikanter Unterschied mehr. [84]

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	<u>Patienten mit Tuberkulose (T+) vs. Personen ohne Tuberkulose (T-):</u> T+, RR=1,58 (95% CI 1,28-1,96) [85]
	<u>Patienten mit Hepatitis-B- Infektion (HBV+) vs. Personen ohne Hepatitis-B-Infektion (HBV-):</u> HBV+, RR=1,39 (95% CI 1,19-1,63) Regionale Subgruppenanalysen <i>Europa:</i> HBV+ vs. HBV-: kein statistisch signifikanter Unterschied, RR=1,44 (95% CI 0,88-2,34) <i>Ozeanien:</i> HBV+ vs. HBV-: kein statistisch signifikanter Unterschied, RR=1,47 (95% CI 0,38-5,71) <i>Asien:</i> HBV+ vs. HBV-: statistisch signifikant höheres Risiko bei HBV+, RR=1,34 (95% CI 1,15-1,57) [87]
Helicobacter pylori-Infektion	<u>Patienten mit Helicobacter pylori-Infektion (HP+) vs. Personen ohne Helicobacter pylori-Infektion (HP-):</u> HP, OR=1,45 (95% CI 1,09-1,92) [110]
	<u>Patienten mit Helicobacter pylori Infektion (HP+) vs. Personen ohne Helicobacter pylori Infektion (HP-) (8 Studien):</u> OR=1,09 (95% CI 0,81-1,47) p=0,58 [93]
Parodontitis, Zahnverlust	<u>Patienten mit Parodontitis PD+ vs. Personen ohne Parodontitis PD-:</u> PD+: RR=1,74 (95% CI 1,41-2,15) <u>Patienten mit Zahnlosigkeit Z+ vs. Personen ohne Zahnlosigkeit Z-:</u> Z+ RR=1,54 (95% CI 1,16-2,05) [94]
	<u>Patienten mit Parodontalerkrankungen PE+ vs. Personen ohne Parodontalerkrankungen</u> PE+ vs. PE- : RR max. 4,56 (95% CI 0,93-22,29) [95]
	<u>Patienten mit Periodontitis PD+ vs. Personen ohne Periodontitis PD-:</u>

Vorerkrankungen	PDAC-Risiko
	<i>PD+ vs. PD- Inzidenz HR=1,25 (95% CI 0,84-1,85)</i> <i>[111]</i>
	<i>Patienten mit Zahnverlust (Z+) vs. Personen ohne Zahnverlust (Z-)</i> <i>RR=1,15 (95% CI 1,05-1,19)</i> <i>[88]</i>
Ovarialkarzinom	<i>Patienten mit Ovarialkarzinom (OK+) vs. Personen ohne Ovarialkarzinom (OK-):</i> OK+, SIR=1,42 (95% CI 1,13-1,71) p=0,523 <i>[114]</i>
Nierentransplantat	<i>Patienten mit Nierentransplantat (NT+) vs. Personen ohne Nierentransplantat (NT-):</i> NT+, SIR=1,53 (95% CI 1,23-1,91) p<0.001 <i>[115]</i>

4.1.6 Hereditäre chronische Pankreatitis

4.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	<i>[121], [122]</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Details zur hereditären Pankreatitis sind der aktuellen S3 Leitlinie Pankreatitis zu entnehmen *[112]*. Nach internationaler Lehrmeinung und vor allem mit Blick auf das Karzinomrisiko spricht man von einer hereditären Pankreatitis, wenn mindestens ein erstgradiger oder zwei zweitgradige Verwandte an einer chronischen Pankreatitis erkrankt sind oder eine PRSS1 Mutation nachgewiesen wird. Die PRSS1 (kationisches Trypsinogen) Mutation folgt einem autosomal dominanten Erbgang und einer 80% Penetranz. Von einer idiopathischen Pankreatitis spricht man, wenn genetische Suszeptibilitätsfaktoren vorliegen, die das Risiko für eine chronische Pankreatitis erhöhen, aber nicht einem autosomal dominanten Erbgang folgen und die Penetranz nicht angegeben werden kann. Beispiele sind Mutationen im SPINK1, CTSC, CFTR oder CPA1

Gen. Ebenso scheint eine multifaktorielle genetische Grundlage bei frühem Krankheitsbeginn wahrscheinlich [112]. Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln. Das kumulative Risiko, bis zum 70. Lebensjahr, liegt zwischen 40 % und 44 % [122], [121]. Die Ursache der Pankreaskarzinomentstehung bei Patienten mit hereditärer chronischer Pankreatitis ist noch nicht geklärt und könnte unabhängig von der zu Grunde liegenden Mutation sein. So entwickelten auch Patienten ohne Nachweis einer PRSS1-Mutation in einer 2004 veröffentlichten Arbeit ein Pankreaskarzinom [122].

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis besteht bei wahrscheinlich pathogenen/sicher pathogenen Keimbahnvarianten in den Genen PRSS1, CPA1, und CTSC [123], [124], [125]. Varianten in CPA1 und CPB1 können mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko einhergehen, ohne dass zuerst Pankreatitisschübe beobachtet werden [126]. Die UK-NICE Leitlinie [127] empfiehlt nur bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis - aufgrund einer PRSS1 Mutation - Screening-Untersuchungen bzgl. Pankreaskarzinom z.B. mittels Computertomographie, da in dieser Patientengruppe das Risiko besonders hoch zu sein scheint [128]. Mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko assoziierte Keimbahn-Genvarianten sind nicht Bestandteil des von ASCO-PCO und CAPS 2020 empfohlenen Genpanels zur Bestimmung pathogener Keimbahn-Varianten mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom (siehe Tabelle 9).

4.2 Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom

4.2.1 Familiäres Pankreaskarzinom

4.7	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Unabhängig vom Status pathogener Genvarianten liegt bei einem Individuum ein deutlich erhöhtes Risiko vor, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken: • Wenn bei zwei Blutsverwandten, die erstgradig miteinander verwandt sind und von denen mindestens einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist, ein Pankreaskarzinom aufgetreten ist. • Wenn zwei oder mehr Blutsverwandte auf derselben Seite der Familie an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, von denen einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[129], [130], [131]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

dass die Familie die klinischen bzw. familienanamnestischen Kriterien eines anderen erblichen Syndroms ([Tabelle 9](#)) erfüllt.

Bei der klinischen Evaluation eines Verdachts auf das Vorliegen eines familiären Pankreaskarzinoms, sollte eine ausführliche Anamnese hinsichtlich der familiären Häufung anderer Krebserkrankungen, inklusive des Tumortyps und des Alters bei Erkrankung aller erst- und zweitgradigen Angehörigen erfolgen, da auch ein genetisches Tumorrisikosyndrom (siehe [Tabelle 9](#)) vorliegen kann. Bei etwa 90% der Familien, die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen, lässt sich keine wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvariante nachweisen. Familienangehörige eines Patienten mit Pankreaskarzinom, mit den in Statement 4.7 beschriebenen Kriterien, soll wegen des Verdachts auf ein genetisches Tumorrisikosyndroms in der Familie eine umfassende genetische Diagnostik angeboten werden.

FPC-Tumoren lassen sich histologisch nicht von sporadischen Tumoren unterscheiden. Das mittlere FPC-Erkrankungsalter unterscheidet sich nicht signifikant vom Alter der sporadischen Fälle (± 62 Lebensjahre). Allerdings scheinen erste Daten darauf hinzuweisen, dass Kinder von FPC-Patienten möglicherweise bis zu 10 Jahre früher am Pankreaskarzinom erkranken können (Antizipation) [\[132\]](#).

Die Anzahl von erst- und zweitgradig verwandten Familienmitgliedern und deren Erkrankungsalter kann genutzt werden, um das Pankreaskarzinomrisiko in Familien abzuschätzen, in denen bisher keine pathogene/ wahrscheinlich pathogene Keimbahnvariante gefunden wurde. Individuen mit zwei an einem Pankreaskarzinom erkrankten, erstgradigen Familienmitgliedern, haben ein 6,4-fach erhöhtes Risiko, selbst an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (Lebenszeitrisiko 8-12%), bei drei oder mehr erstgradigen Angehörigen mit Pankreaskarzinom steigt das Risiko auf das 32-fache (40% Lebenszeitrisiko) [\[133\]](#). Das Risiko steigt zusätzlich an, wenn einer der Angehörigen einer FPC-Familie in einem frühen Alter (< 50 Jahre RR 9.3) an einem Pankreaskarzinom erkrankt ist [\[134\]](#).

Wie bei allen genetisch bedingten Erkrankungen sollte auch Angehörigen von FPC-Familien eine genetische Beratung angeboten werden. Eine spezifische wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvariante für das FPC konnte bisher nur in einer Subgruppe (ca. 10 %) der FPC-Familien nachgewiesen werden [\[135\]](#).

Für Individuen einer Familie mit einer Häufung von Pankreaskarzinomfällen auf der gleichen Seite der Familie, die zudem die im Statement 4.7 aufgeführten Kriterien erfüllen, wird in allen herangezogenen Leitlinien (CAPS, NICE, NCCN, ASCO-PCO) die Durchführung einer Keimbahn-Mutationsanalyse mit einem NGS-Panel von Genen, die mit einem familiären Pankreaskarzinom oder mit hereditären Tumorsyndromen assoziiert sind, empfohlen. Die [Tabelle 9](#) fasst gemäß ASCO-PCO [\[135\]](#) die Gene zusammen, die auch bei Individuen mit einem erhöhten, familiären Pankreaskarzinomrisiko nach Empfehlung 4.7 analysiert werden sollen.

Weitere wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten wurden in folgenden Genen bei Pankreaskarzinompatienten gefunden: BARD1, CHEK2 [\[136\]](#) und WT1 [\[137\]](#). Die Zusammensetzung des Genpanels sollte jeweils dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechen.

4.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen mit einem – gemäß Statement 4.7 „familiäres Pankreaskarzinom“ familiär erhöhtem Risiko – sollen genetische Untersuchungen angeboten werden. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2019</i>	
	Konsens	

4.2.2 Genetische Tumorrisik syndrome mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko

Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko wurde in einer Reihe von genetischen Tumorrisik syndromen beobachtet, bei denen das Pankreaskarzinom nicht zu den führenden klinischen/ phänotypischen Ausprägungen gehört. Pankreaskarzinome bei Individuen, bei denen ein solches genetisches Syndrom in der Familie vorliegt, werden vom familiären Pankreaskarzinom (FPC) gemäß der Definition in 4.2.1 abgegrenzt. Individuen von Familien, die die Kriterien der in [Tabelle 9](#) aufgeführten genetischen Tumorrisik syndrome erfüllen, sollen gemäß Empfehlung 4.9 eine Keimbahnanalyse mit einem NGS-Panel angeboten werden. Auf die Verwendung des NGS Genpanels kann verzichtet werden, wenn die wahrscheinlich pathogene/ pathogene Genvariante bekannt ist. Detaillierte Informationen zu mit einem Pankreaskarzinom assoziierten, genetischen Tumorrisik syndromen, insbesondere auch zum Management hinsichtlich anderer, bei dem Syndrom vorkommenden Tumorarten finden sich in den NCCN Guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic (BOP) 1/2022 [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf] und [138] sowie in den CAPS (2019) [131] und NICE (2018) [127] Leitlinien.

4.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden: • Mitglieder von Familien mit einer bekannten, wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom disponiert (Tabelle 9). • Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte, genetische Tumorrisik syndrome erfüllen (Tabelle 9). <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2019</i>	
	Starker Konsens	

4.10	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine Reihe von Genen wurden mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom assoziiert (Tabelle 9). Bis auf Fälle, in denen eine genetische Diagnose zuvor bei einem Familienmitglied gestellt wurde, sollten bei den in Empfehlungen 4.9 aufgeführten Individuen genetische Keimbahnuntersuchungen mit einem Multigen-Panel durchgeführt werden, das die Gene enthält, die in Tabelle 9 aufgeführt sind. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2019</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahn-Varianten in den bisher bekannten, zu Krebs prädisponierenden Genen, sind für etwa 10-20 % der familiären Häufungen von Pankreaskarzinomen verantwortlich [\[139\]](#), [\[140\]](#).

ASCO-PCO schreibt dazu in einem sogenannten "qualifizierendem Statement": „Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass bei 90 % der Familien, die die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen, keine pathogenen Mutationen gefunden werden ([Tabelle 9](#)), so dass voraussichtlich zusätzliche, gemeinsame epigenetische-, genetische- oder Umweltfaktoren zu dem Pankreaskarzinomrisiko beitragen“ [\[135\]](#). Wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahn-Varianten, die mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sind, werden auch bei etwa 5-10 % der Patienten mit einem sporadischen Pankreaskarzinom gefunden [\[141\]](#), [\[142\]](#), [\[143\]](#), [\[144\]](#), [\[143\]](#), [\[145\]](#). Da diese Keimbahn-Varianten auch mit einem erhöhten Risiko für andere Krebsarten einhergehen [\[146\]](#), wird von ASCO-PCO vorgeschlagen, genetische Untersuchungen bei allen erstgradig Verwandten von Keimbahn-Mutationsträgern durchzuführen, die für eine Pankreaskarzinom-Überwachung in Frage kommen [\[147\]](#), [\[148\]](#).

Keimbahn-Analysen der in [Tabelle 9](#) 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 9: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome
[Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO]

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

*=am häufigsten assoziierte Karzinome

4.3 Prophylaxe und Prävention bei Risikopersonen

4.11	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

4.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Durch regelmäßige körperliche Aktivität wird das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, reduziert.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[149]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Regelmäßige anstrengende körperliche Aktivität (>3000MET) ist mit einem reduzierten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert: RR 0,85; 95% CI, 0,78-0,93 [\[149\]](#). Eine körperliche Aktivität von 3000 MET kann zum Beispiel durch ein ununterbrochenes Treppensteigen von 10 min oder Radfahren von 30 min pro Tag erreicht werden.

Eine Metaanalyse auf der Basis des WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research) Scores, der vor allem die Parameter Körpergewicht, körperliche Aktivität und Ernährungsfaktoren umfasst, zeigte allerdings keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Höhe des Scores und dem Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms. Die Daten sind insgesamt heterogen und die Empfehlungen die bei der Bildung des Scores verwendet wurden stammen aus dem Jahr 2007 [\[150\]](#).

Ein höheres Alter von Frauen bei der ersten Geburt ist mit einem höheren Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert. Das relative Risiko lag beim Vergleich der höchsten (≥ 30 Jahre) mit der niedrigsten Alterskategorie (<23 Jahre) bei 1,21 (95% CI: 1,01-1,45; $P=0.314$, $I^2=13.7\%$) [\[108\]](#). Der Mechanismus ist unklar, doch könnte aufgrund der Datenlage eine hormonelle Abhängigkeit des Pankreaskarzinoms möglich sein [\[109\]](#).

Tabelle 10: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Lebensgewohnheiten

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

In der Recherche fanden sich 10 Übersichtsartikel, die alle in der Bewertung des Bias-Risikos mit dem ROBIS-Tool ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen und deren Ergebnisse folglich nur als Hinweise betrachtet und keine konkrete Empfehlungen ausgesprochen werden können. Bezüglich der einzelnen Subgruppenanalysen wird auf die Ausführungen im Methodenreport verwiesen.

4.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Eine spezifische medikamentöse Prophylaxe zur Reduktion des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, kann nicht empfohlen werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[151] , [152] , [153] , [154] , [155] , [156] , [157] , [158] , [159] , [160] , [161] , [62]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage kann für keines der Medikamente, für die in der systematischen Literatursuche Hinweise gefunden wurden, das Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms senken zu können, eine Empfehlung zur Primärprophylaxe ausgesprochen werden. Es handelt sich im Einzelnen um:

Acetylsalicylsäure

Die Ergebnisse der Meta-Analysen sind uneinheitlich. In zwei von drei Reviews wird die Einnahme von ASS mit einem geringeren Risiko für das Auftreten von Pankreaskarzinomen beschrieben (RR=0.78 (95% CI 0.68–0.89) [151]; RR=0.82 (95% CI 0.68–0.98) [152]). Das Review von Wu D et al. findet hingegen keine statistisch signifikante Veränderung des Risikos durch die Einnahme von Aspirin (OR=0.92 (95% CI 0.74–1.16) [161]). Für den Zeitraum < 5 Jahre sind die Ergebnisse widersprüchlich. Allerdings beschreiben alle 3 Reviews eine statistisch signifikante Senkung des Risikos bei einer längeren Einnahme (≥ 5 bzw. 10 Jahre).

Metformin

In einem Umbrella-Review wurde durch die Einnahme von Metformin im Vergleich zu keiner Einnahme von Medikamenten oder anderen Antidiabetika ein statisch reduziertes Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms gesehen (RR=0.59 (95% CI 0.50–0.69) [154], wie auch in 2 weiteren systematischen Reviews [153], [155].

Im Gegensatz dazu finden Chen et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied im Risiko für Pankreaskrebs durch die Einnahme von Metformin. Die Meta-Analyse basiert auf Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. Mögliche Vergleichsinterventionen waren Placebo, keine Behandlung oder die Behandlung mit anderen Antidiabetika. Es erfolgte keine separate Auswertung nach Vergleichsinterventionen [62].

Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie

In eine Meta-Analyse zum Pankreaskarzinom sind 21 Beobachtungsstudien eingeflossen. Es wurde eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie gefunden (RR=0.85 (95% CI 0.73–0.98)). Subgruppenanalysen zeigten ein statistisch signifikant reduziertes Risiko in den Analysen zu Studien mit hoher Qualität (RR=0.80 (95% CI 0.66–0.98)), zu Europa als geographischer Region (RR=0.67 (95% CI 0.51–0.88)) und für Frauen nach der Menopause (RR=0.88 (95% CI 0.79–0.98)) [156].

Statine

In die Gesamtanalyse flossen 4 systematischen Übersichtsarbeiten ein, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und dem Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms untersuchten. Alle Reviews kommen zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Statinen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Pankreaskarzinomen statistisch signifikant senkt. Die relative Risikoreduktion beträgt in drei der vier Reviews 16% bzw. 17%. Archibugi et al. errechneten eine Senkung um 30%. ((OR=0.70 (95% CI 0.60–0.82) [157]; OR=0.83 (95% CI 0.72–0.96) [158]; RR=0.84 (95% CI 0.72–0.95) [159]; OR=0.84 (95% CI 0.72–0.98) [160]. Alle Gesamtanalysen weisen eine hohe Heterogenität der Primärstudien auf [157], [158], [159], [160].

Subgruppenanalysen zur Dauer der Einnahme waren widersprüchlich. Archibugi et al. erstellten Subgruppenanalysen für Frauen und Männer. Eine statistisch signifikante Senkung des Risikos wurde nur in der Analyse der Männer gefunden [157].

In 3 Reviews erfolgten Subgruppenanalysen zu geographischen Regionen, die nicht einheitlich definiert waren [157], [159], [160]. Für die in 2 Reviews ausgewerteten

Studien aus Europa fanden die Autoren eine statistisch signifikante Senkung der Wahrscheinlichkeit für Pankreaskarzinome nach der Einnahme von Statinen [\[157\]](#), [\[159\]](#).

4.4 Screening

4.4.1 Screening bei asymptomatischer Normalbevölkerung

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

4.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Screeninguntersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen ohne erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Aufgrund der niedrigen Prävalenz des Pankreaskarzinoms erscheint ein Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung nicht sinnvoll. Das umfasst Laboruntersuchungen wie die Bestimmung von CA19-9, jegliche Form von bildgebender Untersuchung und molekularbiologische Biomarkeranalysen in Blut- und Gewebeproben. Folgende Überlegungen zu einem hypothetischen Screeningtest mit exzellenter Sensitivität und Spezifität für das Pankreaskarzinom verdeutlichen die Problematik [\[162\]](#): Die altersbereinigte Inzidenz des Pankreaskarzinoms in Individuen im Alter von 50 Jahren oder darüber liegt bei 37 pro 100.000 Einwohnern [\[100\]](#). Wird ein hypothetischer Test mit 99 % Sensitivität und 99 % Spezifität für das Pankreaskarzinom genutzt, um 100.000 Individuen im Alter von 50 Jahren oder darüber zu screenen, dann würde der Test fast alle Pankreaskarzinome in dieser Population erkennen ($n = 36$ von 37 Pankreaskarzinomen in 100.000), aber er wäre auch bei 1000 Individuen falsch positiv. Dieses Nutzen-Risiko Verhältnis ist nicht akzeptabel.

Bei der Erstellung der Leitlinienempfehlung von 2006 lagen zwei Studien mit hohen Fallzahlen vor, die zeigten, dass aufgrund des sehr niedrigen positiven prädiktiven Wertes von CA19-9 ein Screening der asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt ist [\[163\]](#), [\[164\]](#).

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 Screeninguntersuchungen 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 Screeninguntersuchungen für das Pankreaskarzinom, oder die Behandlung von Screening-entdeckten Pankreaskarzinomen die krankheitsspezifische Morbidität oder Mortalität oder die Gesamtmortalität durch alle Ursachen verbessern. Es wurde keine adäquate Evidenz zur Genauigkeit bildgebender Screening-Tests (Computertomographie, endoskopischer Ultraschall und

Magnetresonanztomographie) in dieser Indikation gefunden. Hingegen wurde adäquate Evidenz gefunden, dass mit den Pankreaskarzinom-Screening Untersuchungen zumindest ein moderates Risiko zu Schaden verbunden ist, während der Vorteil gering ist. Schaden kann durch falsch positive Screeningbefunde, sowie durch die Behandlung entstehen.

Die USPSTF erneuerte daher die Schlussfolgerung von 2004, dass der mögliche Nutzen von Screeninguntersuchungen für das Pankreaskarzinom asymptomatischer Erwachsenen nicht den damit verbundenen möglichen Schaden aufwiegt. Die USPSTF empfiehlt deshalb, kein Screening für das Pankreaskarzinom bei asymptomatischen Erwachsenen durchzuführen. Mit moderater oder hoher Sicherheit haben diese Screeninguntersuchungen keinen Netto-Benefit oder der Schaden überwiegt dem Nutzen [165], [166].

Auch die CAPS-2020 Consensus Empfehlungen (International Cancer of the Pancreas Screening Consortium) beschreiben das mittlere Lebenszeitrisko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken (~1 in 64 in den USA) als zu niedrig, um bevölkerungsweite Screeninguntersuchungen zu rechtfertigen [131].

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

4.4.2 Screeninguntersuchungen / Programme für Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom

4.4.2.1 Risikogruppen für ein sporadisches Pankreaskarzinom

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

4.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Screeninguntersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen, für die ein erhöhtes Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom bekannt ist oder vermutet wird, nicht durchgeführt werden, da diese Faktoren das Risiko nur gering erhöhen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

4.4.2.2 Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom

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

4.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Surveillanceuntersuchungen können Individuen angeboten werden, die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen (siehe Statement zum familiären Pankreaskarzinom).	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach neusten nationalen und internationalen Untersuchungen ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, bei FPC-Familienmitgliedern im Vergleich zu Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahn-Genvarianten, insbesondere von STK11 und CDKN2A deutlich geringer und die betroffenen Individuen erkranken spät im Leben (in der Regel zwischen 65-70 Lebensjahren). Somit ist die Evidenz zur Empfehlung eines Screenings, insbesondere auch hinsichtlich des zu erwartenden Nutzens schwach [167], [168], [169], [147], [170]. Besonders eindrucksvoll zeigen in diesem Zusammenhang die erst kürzlich publizierten Daten einer Kohorte aus den Niederlanden mit 366 Hochrisiko-Individuen, dass nach einer durchschnittlichen Nachsorge von 63 Monaten sich nur in der Gruppe der 165 Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvarianten Pankreaskarzinome entwickelten, während bei 201 Individuen aus FPC-Familien kein Pankreaskarzinom gefunden wurde [171]. Ähnliche Daten wurden bereits beim Vergleich der Screening Ergebnisse von CDKN2A-Keimbahnvarianten-Trägern mit Risikoindividuen aus FPC-Familien der Zentren in Marburg, Madrid und Leyden [169] berichtet, wo ein eindeutiger Nutzen von Surveillance-Untersuchungen nur bei CDKN2A-Variantenträgern evident war.

Alle publizierten Surveillance-Studien zeigen, dass bei bis zu 50 % der aufgrund von auffälligen Surveillance-Befunden durchgeführten Pankreasresektionen, benigne Läsionen (z.B. serös zystische Adenome oder lokale Fibrosen) oder niedriggradige Vorläuferläsionen (z.B. PanIN 1-2, BD-IPMN) in der histopathologischen Aufarbeitung gefunden werden [167], [168], [172], [130]. In der CAPS-Konsensuskonferenz wurde definiert, dass Screeningprogramme T1 N0 M0 Pankreaskarzinome oder IPMN oder PanIN mit high grade Dysplasien (HGD) erkennen müssen, um als erfolgreich eingestuft zu werden [131]. Diese Anforderung wurde nach einer erst kürzlich publizierten Zusammenfassung der Surveillance-Ergebnisse von 16 internationalen Programmen mit 2522 Hochrisiko-Individuen überwiegend aus FPC-Familien [167] nur selten erreicht. Mehr als 70% der 28 inzidenten Pankreaskarzinome wurden in einem Tumorstadium > T1 N0 M0 - oft im Intervall zwischen den Surveillance-Untersuchungen - diagnostiziert.

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

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

Screening Untersuchungen sollten an spezialisierten Zentren angeboten werden.

4.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Surveillance-Untersuchungen sollen Individuen angeboten werden, die Träger einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante in einem der prädisponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 sind und mit mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten Angehörigen erstgradig verwandt sind.	
	Starker Konsens	

4.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Surveillance-Untersuchungen sollen aufgrund des hohen Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken folgenden Individuen angeboten werden: • allen Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom oder Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Keimbahnvariante im STK11 Gen, • allen Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante im CDKN2A Gen.	
	Konsens	

Hintergrund

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, bei Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahn-Genvarianten - insbesondere von STK11/LKB1 und CDKN2A Genvarianten - deutlich höher, als bei FPC Familienmitgliedern (siehe [\[167\]](#), [\[168\]](#), [\[169\]](#), [\[147\]](#), [\[170\]](#)). So sind auch die Empfehlungen der hinzugezogenen Leitlinien hinsichtlich der Durchführung von Surveillance-Untersuchungen bei Trägern von Keimbahnvarianten stärker und

differenzierter als bei FPC-Familienmitgliedern. CAPS, NCCN, ASCO und NICE empfehlen bei Trägern von STK11-Varianten und alle Leitlinien bis auf NICE auch bei Trägern von CDKN2A-Genvarianten, dass wegen des hohen Pankreaskarzinomrisikos Surveillance-Untersuchungen durchgeführt werden *sollen*, auch wenn kein erstgradiger Angehöriger an einem Pankreaskarzinom erkrankt ist.

Für Individuen mit einer bekannten wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante in disponierenden Genen ist das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, höher als bei FPC-Familien ohne wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvariante, jedoch sehr heterogen und variabel. So erkranken auch Individuen mit einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen BRCA1/ BRCA2/ PALB2 Keimbahnvariante meist später am Pankreaskarzinom und das Risiko ist nur etwas höher als bei FPC ohne wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten (siehe [171], [170], [169]). Die Leitlinien ASCO, NCCN, CAPS und NICE empfehlen bei Trägern der unterschiedlichen Keimbahnvarianten, Surveillance-Untersuchungen zu erwägen.

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

Die [Tabelle 9](#) dieser Leitlinie (Kapitel 4.2.2) fasst, gemäß der ASCO-PCO Empfehlungen [135], die mit einem Pankreaskarzinom assoziierten genetischen Tumorrisikosyndrome und die dazugehörigen Risikogene zusammen. Zu diesen gehören: APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, STK11 und TP53. Weitere wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten wurden in folgenden Genen bei Pankreaskarzinompatienten gefunden: BARD1, CHEK2 [136], WT1 [137].

4.4.2.4 Individuen mit einer hereditären, chronischen Pankreatitis

4.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Surveillance-Untersuchungen können Individuen mit einer hereditären chronischen Pankreatitis unabhängig von der zu Grunde liegenden wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

CAPS-2020 empfiehlt, dass auch bei Patienten mit einer hereditären Pankreatitis ein Pankreaskarzinomscreening erwogen werden soll [131]. Ebenso äußert sich NCCN für Patienten mit Mutationen in PRSS1 oder anderen HP-assozierten Genen und einem, zur hereditären Pankreatitis passenden, klinischen Phänotyp. Lediglich NICE 2018 spricht eine stärkere Empfehlung zum Screening aus, jedoch nur für Patienten mit einer hereditären Pankreatitis und einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante im PRSS1 Gen. In den verfügbaren Leitlinien wird ein Screening ab dem 40. Lebensjahr oder 20 Jahre nach Krankheitsbeginn genannt [131]. Diese Empfehlungen umfassen neben Patienten mit einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante im PRSS1-Gen auch Träger von zur hereditären chronischen Pankreatitis disponierenden, wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Varianten des Chymotrypsinogen

C (CTRC), der Carboxypeptidase A1 (CPA1), des „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) und des Serin Protease Inhibitor, Kazal Typ 1 (SPINK1) [173]. Da vermutlich nicht die einzelne wahrscheinlich pathogene/ pathogene Variante oder die Kombination von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Varianten die Entstehung eines Pankreaskarzinoms erklärt, kann das Screening allen Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis empfohlen werden.

4.4.2.5 Screeningverfahren

4.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei der Erstuntersuchung von Hochrisikoindividuen im Rahmen einer Surveillance sollte eine MRT/MRCP und/oder der Endoskopische Ultraschall als bildgebende Surveillance Untersuchungen eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Verschiedene Leitlinien (ASCO-PCO [135]CAPS-2020 [131]) empfehlen eine MRT/ MRCP und/ oder den endoskopischen Ultraschall zur Erstuntersuchung bei Individuen mit einem familiär oder hereditär erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko (Hochrisiko-Individuen, HRI). Neben der fehlenden Strahlenbelastung sind beide Verfahren in der Lage kleinere Läsionen, z.B. Zysten, zu detektieren [131]. Die Überlegenheit der Verfahren gegenüber der CT ist nicht eindeutig belegt, jedoch spricht die Reduktion der Strahlenbelastung für die Verwendung bei der Erstuntersuchung. Bei Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis und morphologischen Veränderungen des Pankreas, ist die Aussagekraft bildgebender Verfahren hinsichtlich der frühen Detektion eines Pankreaskarzinoms limitiert [174], [175], [176], [177].

Bei unauffälligem Befund in der Erst- und den Folgeuntersuchungen ist eine jährliche Überwachung sinnvoll [131]. Oft werden bei den untersuchten Patienten als Zufallsbefunde kleine (unter 1 cm) neuroendokrine Tumore des Pankreas als solide Raumforderungen detektiert [178]. In diesem Fall sollte das Procedere entsprechend der aktuellen Leitlinie (ENETS Konsensus Leitlinie, DGVS S2K Leitlinie NET) erfolgen [179]. Gleiches gilt für zystische Pankreasläsionen (Europäische Leitlinie Zystische Pankreasläsionen, Gut 2018). Bei auffälligen Befunden, die noch keine unmittelbare Indikation zu einem chirurgischen Vorgehen bedingen z.B. Pankreasgangveränderungen, neue zystische Läsionen (keine eindeutigen soliden Anteile abgrenzbar), sollten weiterführende Untersuchungen erwogen (z.B. CT) und das Kontrollintervall auf 3-6 Monate verkürzt werden. Neue Daten [167] zeigen allerdings, dass auch Patienten mit einem hereditären Pankreaskarzinomrisiko in Surveillance-Programmen sogenannte Intervallkarzinome entwickeln, d.h. bei unauffälliger Surveillance-Untersuchung bereits vor der nächsten, geplanten Untersuchung ein fortgeschrittener Tumor diagnostiziert wird.

Es gibt keine klare Evidenz für einen zusätzlichen Nutzen der HbA1c und Nüchternblutzuckerbestimmung bei Hochrisiko-Individuen, die eine Bildgebung als Screeninguntersuchung erhalten. Dennoch ist es Expertenkonsensus, dass bei auffälligen HbA1c und Nüchternblutzuckerwerten, die weiteren Untersuchungen z.B. hinsichtlich

des Untersuchungsintervalls und der Hinzunahme einer weiteren Bildgebung angepasst werden können [\[131\]](#)

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

4.4.2.6 Beginn von Screeningmaßnahmen

4.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Screening/ Surveillance-Untersuchungen sollten mit folgendem Lebensalter erfolgen: • bei Hochrisiko Individuen für ein familiäres Pankreaskarzinom ohne bekannte Keimbahnmutation: Ab 50-55 Jahren oder einem Alter 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie. • bei Individuen mit wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen CDKN2A-Keimbahnvarianten oder Peutz-Jeghers Syndrom (wahrscheinlich pathogene/ pathogene Keimbahnvarianten STK11 Gen): Ab 40 Jahren oder 10 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter in der Familie. • bei Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante in der Keimbahn in einem der disponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 und mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten, erstgradig verwandten Angehörigen: Ab 50 Jahren oder 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie. • bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis: ab dem Alter von 40 Jahren bei unbekanntem Krankheitsbeginn oder 20 Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn dieser Zeitpunkt vor dem Alter von 40 Jahren liegt.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Das beste Alter zum Beginn von Screening-Untersuchungen bei Risikopatienten für ein erbliches Pankreaskarzinom ist umstritten. Die Empfehlungen beruhen auf Konsensusentscheidungen z.B. [\[180\]](#), [\[131\]](#). Bei Individuen aus FPC-Familien liegt das mittlere Alter bei Diagnose eines Pankreaskarzinoms bei 68 Jahren, vor dem Alter von 50 Jahren treten in der Regel keine Pankreaskarzinome auf [\[130\]](#), [\[181\]](#), [\[134\]](#). Bei der CAPS-Konsensuskonferenz empfahlen 51% der Teilnehmer bei Individuen aus FPC-Familien das Screening im Alter von 50 Jahren zu beginnen [\[131\]](#). Bei Trägern von wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen CDKN2A und STK11 Genvarianten wurde die Diagnose eines Pankreaskarzinoms bei einem Teil der Patienten im Alter zwischen 30-44 Jahren gestellt [\[131\]](#), so dass ein früherer Beginn des Screenings gerechtfertigt ist. Bei Patienten mit einer hereditären chronischen Pankreatitis nimmt das Risiko ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, ab einem Alter von 50 Jahren zu. In einer Arbeit lag das kumulative Risiko bei einem Alter von 50 Jahren bei 3,4%, bei einem Alter von 70 Jahren bei 18,8% und bei einem Alter von 80 Jahren bei 33,3% [\[122\]](#). Da die Krankheitsdauer ein wichtiger Faktor für das Risiko zu sein scheint, ist es sinnvoll diese bei bekanntem Krankheitsbeginn zu berücksichtigen. Darauf basiert die Empfehlung, bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis ab dem Alter von 40 Jahren mit dem Screening zu beginnen, wenn der Krankheitsbeginn unbekannt ist oder 20 Jahre nach

Krankheitsbeginn, wenn dieser Zeitpunkt vor dem Alter von 40 Jahren liegt. Raucher haben ein fast doppelt so hohes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken und es kann bis zu 20 Jahre früher auftreten [182], [122]. Die zugrundeliegenden Leitlinien sprechen sich aber nicht für einen früheren Beginn von Surveillance-Untersuchungen bei Rauchern aus.

Konsultationsfassung

5 Diagnostik

5.1 Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.	
	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. Welche Symptome alleine und in welcher Kombination und ab welchem Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen sollten, ist in der Literatur nicht abschließend geklärt. 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 erklär- bare, alleinige Rückenschmerzen sollten jedoch keine diagnostischen Untersuchun- gen für ein Pankreaskarzinom auslösen. [Tabelle 11](#) stellt einen Vorschlag für ein al- ters- und verdachtslevel-adaptiertes Vorgehen dar, der auf Expertenmeinung basiert.

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

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
Niedrig	<50	nur Schmerz [¥]	Sonographie bei Symptompersis- tenz
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/Endosonogra- phie
¥ Neu aufgetretene Schmerzen, die lokalisiert/gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen und nachts wahrnehmbar sind, bedürfen altersunabhängig individuell einer weiteren Abklärung. Bei hohem Verdachtslevel ggf. auch bei negativer Sonographie komplementär CT oder Endosonographie einsetzen			
¥¥ Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)			

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[183] , [184] , [185]	
	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) [\[183\]](#), [\[184\]](#), [\[185\]](#).

5.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie sollte in bestimmten Fällen (Patienten > 50 Jahre mit erstmaliger „idiopathischer“ Pankreatitis) zusätzliche Maßnahmen zum Ausschluß eines Pankreaskarzinoms auslösen.	
Evidenzlevel 4 Oxford 2011	[184] , [186] , [187]	
	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 [\[187\]](#), [\[186\]](#).

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

5.2 Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

5.4	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2026
ST	Zur Klärung eines Tumorverdachtes sind bildgebende Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP geeignet.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[188], [189]	
	Starker 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 Metastasen-diagnose ermöglicht. Alle weiteren Verfahren ermöglichen ebenfalls den Nachweis eines Pankreaskarzinoms, wobei die ERCP allein zur Diagnose eines duktaalen Pankreaskarzinoms nicht geeignet ist, da sie lediglich Gangveränderungen nachweist und nicht die Raumforderung selbst zur Darstellung bringt [188], [189].

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

5.5	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	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.	
	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 Zytologie

5.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang bei V.a. ein Pankreaskarzinom sollte auf Grund der geringen Sensitivität nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

5.3.2 Laboruntersuchungen

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA19-9 Untersuchung durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[190] , [191] , [192] , [193]	
	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 Tumorlast vorliegt, als in der

Bildgebung vermutet, z. B. eine disseminierte Tumoraussaat. Grundsätzlich ist bei unklarer Pankreasraumforderung mit erhöhtem Ca19.9 > 500 IU/ml eine histologische Sicherung anzustreben in Vorbereitung auf eine neoadjuvante Therapie. Bisher existieren aber keine Kosten-Nutzen-Analysen für die Bestimmung von CA19.9 [193], [190], [191], [192].

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei Diagnosestellung eines primär metastasierten Pankreaskarzinoms können folgende somatische Mutationen KRAS, BRCA1, BRCA2, PALB2 sowie eine Analyse auf DNA-Mismatch-Reparatur-Defizienz aus dem Gewebe erfolgen, um eine individualisierte Tumorthherapie zu ermöglichen. Parallel kann eine Diagnostik auf BRCA1, BRCA2, PALB2-Keimbahnmutationen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zielgerichtete Therapieoptionen für das Pankreaskarzinom nehmen zu [194], [195]. Bisher konnte kein Überlebensvorteil für eine aus genetischen Untersuchungen abgeleitete molekulare Erstlinien-Therapie für das Pankreaskarzinom gezeigt werden [196], [197]. Für einzelne zielgerichtete Therapien (DNA-Mismatch-Reparatur-Gene) liegen positive Daten aus tumoragnostischen Studien vor (siehe Kapitel 8.6.3); die Bestimmung erfolgt hier im Tumorgewebe. Der PARP-Inhibitor Olaparib stellt die erste molekular zielgerichtete Behandlungsoption als Erhaltungstherapie für die kleine Subgruppe von Patienten mit BRCA-1/2-Keimbahn-mutationen nach mindestens 16-wöchiger Platinbasierter Vorbehandlung dar. Bei gutem Ansprechen auf eine Platintherapie muss vor einer Therapie mit Olaparib unabhängig vom somatischen Befund eine Keimbahndiagnostik BRCA-1/2 erfolgen. Sollte eine Strahlentherapie erwogen werden, empfiehlt sich eine Keimbahn-testung von ATM und TP53. Das mediane Überleben eines Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom nach Versagen der Erstlinientherapie liegt bei 6 Monaten. Nach Versagen der Erstlinientherapie ist der Zeitraum bis zum Erhalt des Ergebnisses einer molekularen Diagnostik zu lang, um eine zielgerichtete Therapie sinnvoll einsetzen zu können [198]. Deshalb kann eine frühe Testung empfohlen werden. Diese sollte nur erfolgen, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für eine Kombinationschemotherapie in Frage kommt (ECOG 0-1).

5.3.3 Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte eine endosonographisch gesteuerte Biopsie durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[199] , [200] , [201]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms oder möglicher Differentialdiagnosen [\[200\]](#), [\[201\]](#), [\[199\]](#). Die Accuracy liegt bei > 90%. Abgewogen werden sollen bei der histologischen Sicherung die Risiken der Punktion (Blutung, Post-Punktionspankreatitis und Perforation) gegenüber der operativen Mortalität bei potentiell benigner Läsion. Die Mortalität eine EUS gesteuerten Punktion wird mit 0.02%, die häufigste Komplikation sind Blutungen mit ca. 1%. Differentialdiagnosen, die zu einer Therapieänderung führen sind die Autoimmune Pankreatitis (Typ1, Typ 2 oder Typ 3 (nach Check-Point Inhibitor Therapie)) sowie die fokale Pankreatitis oder Metastasen anderer Karzinome (z.B. Nierenzellkarzinom, Lymphom, NET).

Erkrankung	Inzidenz	Prävalenz
Fokale Läsion		
Autoimmunpankreatitis	0,5 pro 100.000	2.8 pro 100.000
Pankreaskarzinom	14 pro 100.000	16 pro 100.000
Pankreatischer NET	0,6 pro 100.000	64 pro 100.000
Lymphom im Pankreas	0,04 pro 100.000	?
Metastasen	0,3 pro 100.000	?
Azinuszellkarzinom	0,15 pro 100.000	0,15 pro 100.000

5.10	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Sollte aufgrund differentialdiagnostischer Erwägungen eine Biopsie durchgeführt werden, so werden vorzugsweise solche Raumforderungen biopsiert, deren Punktion mit dem geringsten Komplikationsrisiko behaftet ist.	
	Konsens	

5.11	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Vor der Durchführung einer systemischen oder Strahlentherapie soll eine biopsische Diagnosesicherung durchgeführt werden, unabhängig vom Krankheitsstadium und Therapieziel.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Vor Durchführung einer palliativen Chemotherapie muss die Diagnose zytologisch oder histologisch gesichert sein, um mögliche Differenzialdiagnosen und daraus resultierende Fehlbehandlungen auszuschließen [202]. Bei einer auf das Pankreas beschränkten Läsion empfiehlt sich eine endosonographisch geführte Feinnadelbiopsie. Metaanalysen belegen eine diagnostische Genauigkeit von 94% für dieses Verfahren. Im metastasierten Stadium sollte die Läsion die mit dem geringsten Risiko erreicht werden kann punktiert werden.

Tabelle 12: Häufigkeit Differenzialdiagnosen

Differentialdiagnose	Häufigkeit (%)	Bemerkung
Pankreasgangkarzinom (PDAC)	70–85 %	häufigste solide Läsion, v. a. >50 J.
Neuroendokriner Tumor (pNET)	10–20 %	meist hypervaskularisiert
Fokale chronische Pankreatitis inklusive Autoimmunpankreatitis	5–10 %	Tumor muss sicher ausgeschlossen werden
Metastasierung in das Pankreas	2–5 %	häufig Nierenzellkarzinom, nachgeordnet Melanom, Bronchialkarzinom
Azinuszellkarzinom	~1–2 %	selten, oft große Tumoren
Solid-pseudopapillärer Tumor (SPN)	~1–2 %	junge Frauen
Lymphommanifestation im Pankreas	<1 %	sehr selten, große Raumforderung ohne Gangobstruktion

5.4 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

5.12	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektor-CT und die Endosonographie zu bevorzugen.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[203]	
	Konsens	

5.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Die Endosonographie als hochwertiges diagnostisches Verfahren kann zur lokalen Beurteilung eines Pankreaskarzinoms herangezogen werden.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[204] , [205]	
	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 [\[206\]](#), [\[207\]](#). Der negativ prädiktive Wert einer abdominalen Ultraschalluntersuchung ist bei guten Schallbedingungen sehr hoch und kann als Ausschlussdiagnostik bei unklaren Beschwerden gewählt werden. Bei eingeschränkter Sensitivität und Spezifität des Verfahrens sollte bei diagnostischer Unsicherheit eine kontrastmittelverstärkte 2-phasige-Computertomographie (CT) erfolgen [\[203\]](#). 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 [\[204\]](#), [\[205\]](#), 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 [\[203\]](#).

5.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine kontrastmittelgestützte Computertomographie der Lunge und des Abdomens/Beckens soll erfolgen, wenn eine Evaluation der Tumorausbreitung notwendig ist und keine Kontraindikationen für ein CT vorliegen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Internationale Leitlinien empfehlen zur prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik die Durchführung einer kontrastmittelgestützten Untersuchung von Lunge und Abdomen mit Becken [208], [209]. Für die vorliegende Leitlinie (Version 2.01) wurde keine systematische Literaturanalyse bzgl. dieser Fragestellung durchgeführt.

Im Hinblick auf die diagnostische Wertigkeit und diagnostische Genauigkeit bildgebender Verfahren sind MRT und CT jeweils mit Kontrastmittel zur Diagnosestellung einer Pankreasläsion gleichwertig (Accuracy: 90%). Die Wahl des Verfahrens wird durch die Verfügbarkeit und Kontraindikationen für das eine oder andere Verfahren bestimmt (Niereninsuffizienz, Kontrastmittelallergie, Claustrophobie). Die Wertigkeit des endosonographischen Ultraschalls im Vergleich zum CT wird im Kapitel 5.4 erläutert. Entscheidend für die Qualität der Diagnostik ist ein strukturierter Befundbericht.

5.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem resezierbaren Pankreaskarzinom sollten präoperativ nach einem 2-phasigen Dünnschicht-CT ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung erhalten.	
Evidenzlevel 3, 4 Oxford 2011	3: [210] 4: [211], [212], [213], [214] [210], [211], [212], [213], [214]	
	Konsens	

5.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Alternativ sollten sie ein FDG-PET CT erhalten, um das Vorliegen einer Fernmetastasierung mit höherer Sicherheit auszuschließen.	
Evidenzlevel 1, 2 Oxford 2011	1: [215] 2: [216] [215], [216]	
	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 metachronen Metastasen nach Staging mittels MRT im Vergleich zum CT signifikant später detektiert wurden - verbunden mit einem längeren postoperativen Überleben [211], [213], [210], [212], [214]. 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 [216], [215], [217], [218], [219], [220], [221], [222], [223], [224]. Die Daten stammen aus einer randomisierten Studie aus Grossbritannien [216]. Das PET/CT in dieser Indikation wird in Deutschland nicht flächendeckend vergütet und es muss eine individuelle Kostenübernahme bei der Krankenkasse beantragt werden. 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.

5.5 Diagnostik in der palliativen Situation

5.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte mittels Computertomographie und ggf. mit Oberbauchsonographie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.6 Zystische Prozesse

5.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Von allen schnittbildenden Verfahren sollte das MRT mit MRCP zur Differentialdiagnostik einer zystischen Läsion des Pankreas bevorzugt eingesetzt werden. <i>Leitlinienadaptation: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Magnetresonanztomografie (MRT) stellt aufgrund ihrer exzellenten Weichteilkontrastauflösung sowie der hohen Sensitivität zur Flüssigkeitserkennung in der T2-Wichtung den diagnostischen Goldstandard für die nichtinvasive Beurteilung zystischer Pankreasneoplasien dar. Der diagnostische Vorteil der Endosonografie, die durch ihre überlegene räumliche Auflösung gekennzeichnet ist, wird durch die erhebliche Untersucherabhängigkeit der Methode und insbesondere durch die Notwendigkeit einer Sedierung der Patientinnen und Patienten relativiert.

Aus Gründen des Strahlenschutzes sollte auf Verlaufskontrollen mittels Computertomografie (CT) möglichst verzichtet werden. Bei unkomplizierten Zysten kann die Nachsorge alternativ durch eine abdominale Sonografie erfolgen. Ein Verdacht auf

eine Seitengang- oder Hauptgang-Intraduktales papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN) ist gegeben, wenn eine Verbindung der Zyste zu einem Seitengang besteht oder der Hauptgang des Pankreas auf ≥ 5 mm erweitert ist, ohne dass eine mechanische Obstruktion nachweisbar ist.

Differenzialdiagnostisch ist insbesondere die Abgrenzung gegenüber einer pankreatitisbedingten Pseudozyste oder einer durch Pankreatitis verursachten Hauptgangerweiterung von klinischer Relevanz. Besteht auch nach Durchführung einer MRT Unklarheit hinsichtlich der Zystenentität oder können IPMN-assoziierte Risikomerkmale bildgebend nicht sicher ausgeschlossen werden, sollte ergänzend eine Endosonographie erfolgen. Diese kann, je nach Fragestellung, mit einer Kontrastmittelgabe oder einer Feinnadelaspiration der Zysten- bzw. Gangstrukturen kombiniert werden [225].

5.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Für die weitere differentialdiagnostische Eingrenzung sollte bei Diagnosestellung einer Läsion > 1 cm oder bei diagnostischer Unsicherheit zusätzlich zur Schnittbildgebung eine Endosonographie erfolgen. <i>Leitlinienadaptation: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms 2018</i>	
	Starker Konsens	

5.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine endosonographische Punktion zur Gewinnung von Zellen bzw. Zystenflüssigkeit und differentialdiagnostischen Eingrenzung der Läsion (Histo- bzw. zytopathologische Analyse, Bestimmung von Lipase/Amylase und CEA, molekulare pathologische Analyse) kann erfolgen. <i>Leitlinienadaptation: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms 2018</i>	
	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/CT 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 %) [226]. Werden zusätzliche Methoden, wie die Bestimmung von Lipase/Amylase und CEA und molekular-pathologische Analysen mittels hoch-sensitivem NGS (Next-Generation Sequencing) hinzugezogen, kann die diagnostische Genauigkeit erhöht werden. Mittels NGS kann eine Sensitivität von 100 % (95 % CI 74-100 %) für die Diagnose einer muzinösen zystischen Neoplasie (MCN) und von 76 % (95 % CI 66-84 %) für die Diagnose einer intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN) erreicht werden [227].

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 im 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 [228], sowie auf die revidierten Fukuoka Konsensus-Empfehlungen verwiesen [229].

5.21	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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. <i>Leitlinienadaptation: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms 2018</i>	
	Starker Konsens	

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine Endosonographie bei zystischer Pankreasläsion sollte erfolgen, um morphologische Charakteristika zu identifizieren, die helfen das Risiko für eine maligne Entartung besser zu beurteilen. <i>Leitlinienadaptation: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms 2018</i>	
	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 [230] und die Endosonographie einen zusätzlichen diagnostischen Wert für perfundierte Noduli von 7,5 % hat gegenüber der CT sollte eine EUS erfolgen [231]. Von Noduli unabhängige Risikofaktoren für Malignität sind eine Grösse von über 3 cm und ein auf > 5mm erweiterter Ductus wirsungianus [231].

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

5.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Diagnose einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) sollen die therapeutischen Entscheidungen in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien [228] und/oder die internationalen Leitlinien [229] erfolgen. <i>Leitlinienadaptation: European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms 2018 & Fukuoka 2017</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

empfohlen. Bei einem Karzinomnachweis sollten diese alle 6 Monate erfolgen. Die Patienten können bei Rezidivnachweis von einer erneuten Resektion profitieren.

Die Leitlinien zur Therapie der IPMN schlagen weiterhin vor, dass Tumoren < 3cm, die von Seitenästen ausgehen und bekanntermaßen selten maligne transformieren, engmaschig beobachtet werden können. Dieses Vorgehen ist durch prospektive Fallserien belegt ([Tabelle 13](#), [Abbildung 1](#)).

Tabelle 13: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN.

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

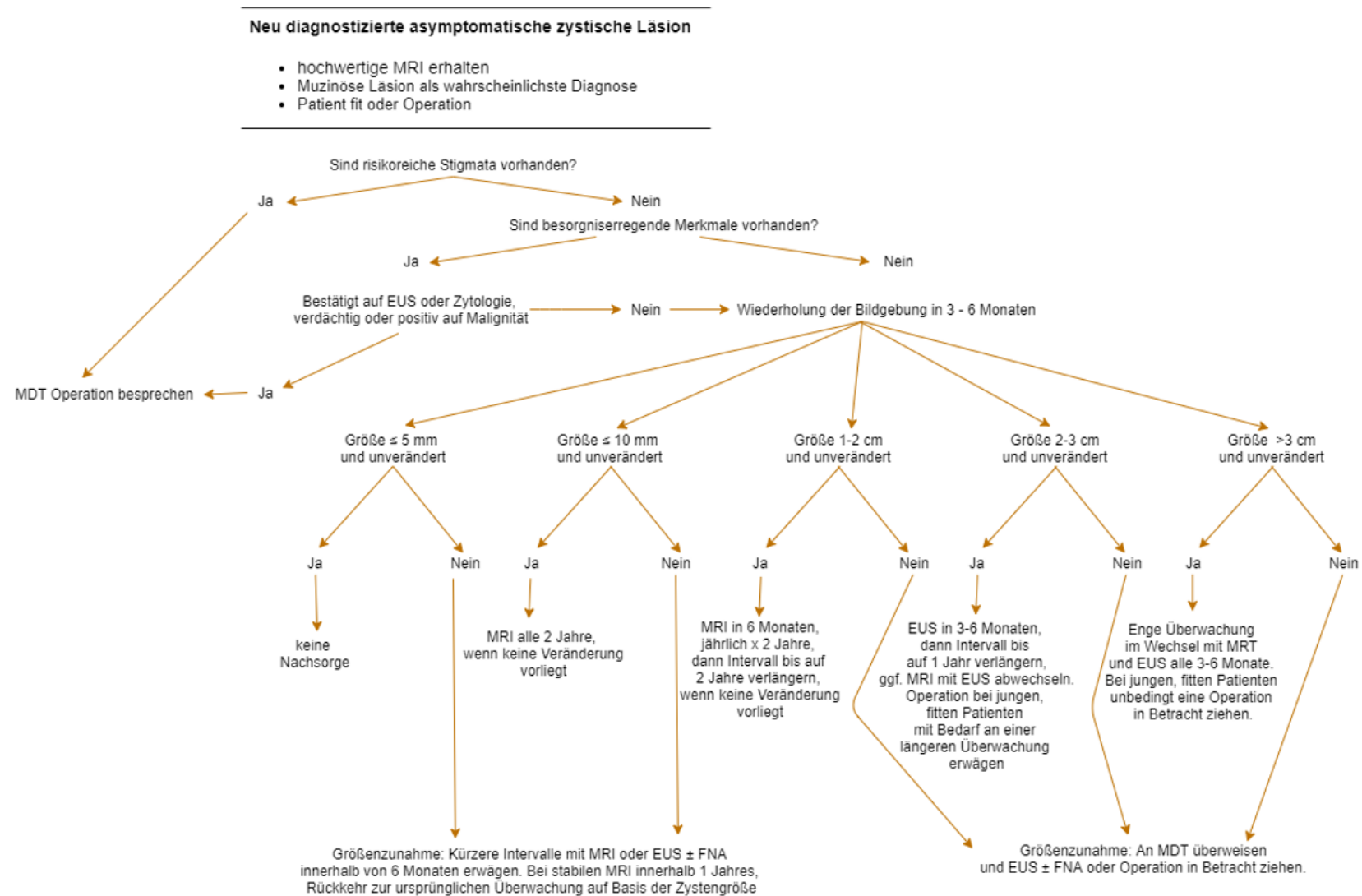


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas

6 Chirurgische Therapie

6.1 Einleitung

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

6.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[232]	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine ausschließliche Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Strahlentherapie sollen bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die chirurgische Therapie ist die einzig potenziell kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom. Durch alleinige Chemo- und/oder Strahlentherapie lässt sich bei diesem Tumor keine Heilung erzielen. Eine randomisierte Studie zeigte die Unterlegenheit der Radiochemotherapie im Vergleich zur Operation bei als resektabel eingestuftem lokal invasiven Pankreaskarzinom [\[232\]](#). 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.

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) sollte außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[233] , [234] , [235] , [236] , [237] , [238] , [239] , [240]	
	Starker Konsens	

Aufgrund der vorliegenden Literatur und fehlender Evidenz sollte eine intraoperative Radiotherapie (IORT) außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.

Die Publikationen zeigen 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 [\[233\]](#), [\[234\]](#), [\[235\]](#), [\[236\]](#), [\[237\]](#). 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 [\[233\]](#), [\[234\]](#), [\[235\]](#), [\[236\]](#), [\[237\]](#). Aufgrund der langen Rekrutierungszeiträume, der niedrigen Fallzahlen sowie der retrospektiven Erhebungen wurde jeweils eine 3 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 [\[238\]](#), [\[239\]](#), [\[241\]](#), [\[240\]](#). Die Kohortenstudien wurden ebenfalls mit 3 bewertet. Zudem liegen sehr wenige Angaben zu Nebenwirkungen vor.

6.1.1 Mindestfallzahlen

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Operative Eingriffe beim Pankreaskarzinom sollten in einem Krankenhaus mit ≥ 20 Pankreasresektionen (OPS-Codes: 5-524 und 5-525) pro Jahr durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 4 Oxford 2011	[242] , [243] , [244] , [245] , [246] , [247] , [248] , [249] , [250] , [251] , [252] , [253] , [254] , [255] , [256]	
	Konsens	

Hintergrundtext:

Eingriffe am Pankreas gehören zu den komplexesten planbaren Operationen in der Viszeralchirurgie, die mit einer hohen Komplikations- und auch Mortalitätsrate einhergehen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und der Fallzahl im Krankenhaus und heruntergebrochen auf den OperateurIn auf die Letalität konnte bereits in der Pionierarbeit von Birkmeyer et al. [\[257\]](#) im Jahr 2002 in einer Auswertung der amerikanischen Daten nachgewiesen werden. So lag die Sterblichkeit in High Volume-Zentren mit mehr als 16 Pankreasresektionen pro Jahr bei 3,8 % während diese in Low Volume-Kliniken mit 3-5 Eingriffen bei 11 % lag und damit signifikant höher war.

Dieser Effekt konnte ebenfalls in dieser wegweisenden Arbeit auf den/die einzelne/n ChirurgIn heruntergebrochen werden, mit postoperativen Mortalitätsraten von 14,7 % bei nur 2 Pankreasresektionen pro Jahr mit einer Senkung der Sterblichkeit auf 4,6 %, wenn der/die ChirurgIn mehr als 4 Resektionen durchführt. Der Einfluss der Leistungsmenge konnte nicht nur für die postoperativen Ergebnisse wie Mortalität und Morbidität, sondern auch für die Prognose in vielen nachfolgenden internationalen Studien belegt werden.

Die "Lernkurve" des Chirurgen einerseits und höhere Fallzahlen führen zu einer Reduzierung von Morbidität und Mortalität, und damit zu einer Prognoseverbesserung [\[258\]](#). 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 erfahrener/r ChirurgIn die negativen Implikationen eines "Low Volume Centers" (hier definiert als weniger als 20 Pankreasresektionen pro Jahr) teilweise ausgleichen zu können [\[259\]](#), [\[260\]](#), [\[261\]](#). 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 [\[262\]](#), [\[263\]](#).

In der größten deutschen Versorgungsforschungsstudie von Krautz et al. [263] 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 [264], [265].

In den Niederlanden wurden Pankreaseingriffe ab dem Jahr 2011 zentralisiert [250], [266]. Im Ergebnis konnte mit einer Mindestmenge von 20 Pankreasresektionen pro Klinik und Jahr die Mortalität bei Bauchspeicheldrüsenoperationen von über 8 % auf unter 4 % gesenkt werden, so dass wir diese Zahl auch für uns übernommen haben. Diese Zahl steht auch im Einklang mit der Forderung der amerikanischen Non-Profit-Organisation der Leapfrog-Gruppe (Pendant zu unserem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG), die eine Mindestmenge von 20 Pankreasresektionen pro Krankenhaus und mindestens 10 solcher Resektionen pro ChirurgIn im Jahr angibt, um eine hohe Qualität bei komplexen Pankreaseingriffen zu gewährleisten (<https://ratings.leapfroggroup.org/measure/hospital/2026/pancreatic-resection-cancer>).

6.2 Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[267], [268], [269], [270], [271], [272]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Infektionen nach ERCP und Stentanlage sind in bis zu 73 % der Fälle zu beobachten [267]. Infektionen des biliären Systems zum Zeitpunkt der Pankreasresektion sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert [268], [269], [270], [271]. 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 [272]) (siehe Evidenzbericht IMEBI unter www.leitlinienprogramm-onkologie.de). Wenn keine Cholangitis vorliegt, ist daher bei zeitnaher Operation eine Galleableitung nicht indiziert. Bei Vorliegen einer Cholangitis sollte allerdings rasch eine interventionelle Galleableitung erfolgen, um Komplikationen der Infektion zu vermeiden.

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine präoperative Galleableitung kann erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.	
	Konsens	

Hintergrund

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

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Eine diagnostische Laparoskopie sollte bei resektablen Pankreaskarzinomen bei folgenden Konstellationen eingesetzt werden: • wenn nach der Bildgebung ein großer Tumor (s. Hintergrund) vorliegt oder • Aszites besteht oder • ein erhöhter Tumormarker-Wert vorliegt (CA 19-9 > 500 U/ml, ohne Cholestase).	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[273], [274], [275], [276]	
	Konsens	

Hintergrund

Beim PDAC besteht ein frühes Metastasierungs-Potential sowohl lokal in Lymphknoten als auch peritoneal und hepatisch. Vor einer Laparotomie mit angestrebter R0-Resektion sollte deshalb eine Metastasierung ins Peritoneum und/oder in die Leber sicher ausgeschlossen werden. Okkulte Metastasen können der Bildgebung allerdings verborgen bleiben [273], [274].

Gemäß des International Association of Pancreatology (IAP)-Konsensus und den ABC-Kriterien zur Resektabilität [277] wird eine diagnostische Laparoskopie vor Laparotomie bei einem Tumorausmaß > 3 cm oder einem CA 19-9-Wert > 500 U/ml oder Vorliegen von Ascites (bei Ausschluss einer hepatischen oder portal-venösen Ursache) empfohlen, vor allem wenn in der Bildgebung (CT/MRT/MRCP/PET-CT) keine eindeutige Organmetastasierung zu sehen ist. Was die Tumorgöße anbelangt, konnte in Studien gezeigt werden, dass ab einer Tumorgöße von > 3 cm verbunden mit einer ungewollten Gewichtsabnahme von mehr als 5 kg das Risiko für eine Organmetastasierung auf 30% ansteigt [276].

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

Die diagnostische Laparoskopie mit intraoperativem Ultraschall ist möglich bei bis dato erfolgloser Tumorsicherung [275]. Im Rahmen der laparoskopischen Evaluation kann zudem aus Metastasen und dem Primarius eine Stanze zur histologischen Tumorsicherung gewonnen werden [276]. Dies ermöglicht in Zukunft auch eine NGS-Analyse.

Die laparoskopische Evaluation stellt dabei ein sicheres und komplikationsarmes Verfahren dar mit einer Komplikations-Rate von 0-0,8% [273].

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

Statement zur intraoperativen Peritoneallavage:

Nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms kommt es zwar 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 [278]. Obwohl mittels Peritoneallavage diese peritonealen Mikrometastasen detektiert werden können [279], [280], [281], 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 [282], [283], [284].

6.3 Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[285] , [286] , [287] , [288] , [289] , [290] , [291] , [292] , [293] , [294] , [295] , [296] , [297]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei einer Resektion im Gesunden (R0) besteht für den Patienten die größte Chance auf ein Langzeitüberleben [\[285\]](#), [\[286\]](#), [\[288\]](#). 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 [\[289\]](#). 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 dukta-ler Adenokarzinome des Pankreas mit diskontinuierlicher Ausbreitung, desmoplastischer Stromareaktion und zumeist ausgedehnter Perineural- bzw.

Lymphgefäßinvasion kann die exakte Beurteilung eines Resektionsrands erschwert sein [287], [290], [291], [292], [293], [294], [295], [296], [297].

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	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Das Lebensalter per se sollte kein Kriterium darstellen, von der Resektion eines Pankreaskarzinoms abzusehen.	
Evidenzlevel 1, 4 Oxford 2011	1: [298], [299], [300] 4: [301], [266], [302], [303], [304], [305], [306], [307], [308], [309], [310], [311], [312] [266], [298], [299], [300], [301], [302], [303], [304], [305], [306], [307], [308], [309], [310], [311], [312]	
	Starker Konsens	

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 sollte eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms darstellen.	
Evidenzlevel 1, 4 Oxford 2011	1: [299], [300] 4: [313], [314], [315] [299], [300], [313], [314], [315]	
	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 [300] zeigte sich beim Vergleich der Patientengruppen < 75 Jahre und ≥ 75 Jahre ein statistisch signifikanter Anstieg der 30-Tage Mortalität sowie der postoperativen Pneumonien in der Gruppe der älteren Patienten.

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

In der Gruppe der Patienten ≥ 80 Jahre zeigt sich nach Pankreatikoduodenektomie im Vergleich zur Patientengruppe < 80 Jahre ein anderes Bild. In einer großen Metaanalyse [299] mit insgesamt 49.449 Patienten, davon 3.993 Patienten ≥ 80 Jahre zeigt sich im Vergleich zu Patienten < 80 Jahren im älteren Kollektiv neben einer statistisch signifikanten Zunahme der postoperativen 30-Tage Mortalität (OR 2,22 95 % CI 1,48-3,31, $p < 0,001$) und der postoperativen Gesamtkomplikationsrate (OR 1,51 95 % CI 1,25-1,83, $p < 0,001$), auch eine Zunahme des Auftretens von postoperativen Atemwegskomplikationen, kardialen Komplikationen und verzögerter Magenentleerung mit komplikationsbedingt resultierendem, längerem Krankenhausaufenthalt. Keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten sich hingegen bei der Häufigkeit von postoperativen Pankreasfisteln, Gallenleckagen, Blutungskomplikationen, Wundinfektionen oder der Notwendigkeit einer Revisions-Operation. Zunehmendes Lebensalter scheint also mit einer Zunahme der Mortalität und Morbidität verbunden zu sein. Dies ist möglicherweise auch durch die höhere Rate an vorbestehenden Komorbiditäten in der älteren Bevölkerung mitbedingt. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten und die Risikoabwägung bzgl. bestehender Komorbiditäten sollte die chirurgische Entscheidungsfindung zur Resektion eines Pankreaskarzinoms leiten.

Bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom im Allgemeinen ($p < 0,001$) und einem anatomisch resektablen Pankreaskarzinom im Speziellen ($p = 0,015$) zeigt sich bei einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 ein signifikant kürzeres medianes Überleben im Vergleich zu Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 [313].

Schlussfolgernd daraus wurden 2017 von der „International Association of Pancreatology“ (IAP) Konsensus-Kriterien zur Resektabilität von Pankreaskarzinomen publiziert [277]. 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 [277]. Des Weiteren wurden in diesem Konsensus-Papier mit den „ABC-Kriterien“ (siehe [Tabelle 14](#)) 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 14](#)).

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 14: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.)

Resektabilität	A(anatomisch)	B(biologisch)	C(konditional)
Resektablel (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.
 Quelle: [277]

6.3.1.2 Kriterien der Resektabilität von Seiten der Tumorbiologie

6.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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. <i>Leitlinienadaptation: NCCN 2016</i>	
	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 [277], [316].

Im Consensus Statement der IAP aus 2017 (s. o.) wird ein PDAC aus tumorbiologischer Sicht als borderline-resektabel definiert, wenn bei einem anatomisch potentiell resektablen Tumor der Verdacht auf Fernmetastasen aufgrund eines CA19-9 Wertes > 500 U/ml oder aufgrund von regionalen Lymphknotenmetastasen besteht. Die Lymphknotenmetastasen werden dabei entweder im FDG-PET-CT oder mittels Biopsie nachgewiesen [277].

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 [317]). Das Überleben ist deutlich besser bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen, verglichen mit 1-3 LK-Metastasen und ≥ 4 LK-Metastasen, und zwar für alle T1-T3 Tumore. Allerdings besteht kein Zusammenhang zwischen positiven Lymphknoten und der Prognose bei lokal irresektablen T4-Tumoren. Diese Ergebnisse zeigen, dass positive regionale Lymphknoten, gerade in der Gruppe der Patienten mit anatomisch als resektabel eingestuftem PDAC ein negativer prognostischer Parameter sind [318].

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 [319].

Präoperative CA19-9 Werte korrelieren mit Stadium und Prognose des PDAC, wobei die Evidenz dafür auf kleinen bis mittelgroßen Kohortenstudien basiert [320], [321]. Hartwig et al. [322] 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 [323]. Diese Überlegung wird durch die Ergebnisse einer japanischen Studie aus 2017 unterstützt: Ein präoperativer CA19-9 Wert > 529 U/ml korrelierte mit einer hohen Rezidivrate innerhalb des ersten Jahres nach Resektion und einem häufigeren Auftreten von Fernmetastasen. Das deutet an, dass primär resektable Pankreaskarzinome mit CA19-9 > 500 U/ml schon okkulte Fernmetastasen gebildet haben und potentiell von einem neoadjuvanten oder multimodalen perioperativem Therapiekonzept profitieren könnten.

In einer weiteren Studie mit 110 neoadjuvant mit FOLFIRINOX vorbehandelten Patienten mit BRPC/LAPC zeigten sich biologische Kriterien wie CA19-9 > 100 U/ml und Tumorgroße > 3 cm als stärkere Prädiktoren für Irresektabilität und verkürztes Überleben im Vergleich zu bildmorphologisch erfassten anatomischen Resektabilitätskriterien [324]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine italienische Studie von 2017, in der ein Abfall des CA19-9-Werts > 50 % nach einer Induktionschemotherapie relevanter war als die Unterteilung in BRPC und LAPC nach NCCN Kriterien [325].

6.3.1.3 Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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. Anhand dieser Kriterien sollte eine Einteilung des Pankreaskarzinoms in resektabel, grenzwertig resektabel (borderline resektabel), lokal fortgeschritten und metastasiert erfolgen. Für die CT-basierte Beurteilung der anatomischen Resektabilität sollte das im Hintergrundtext dargestellte Protokoll (Tabelle 15) verwendet werden.	
	Starker Konsens	

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine Tumordinfiltration des exokrinen Pankreaskarzinoms in Nachbarorgane (Magen, Duodenum, Kolon, Nebenniere) mit in der Bildgebung resektablem Befund sollte keine Kontraindikation für eine onkologische Tumorchirurgie darstellen, sofern eine R0-Resektion erzielt werden kann.	
	Starker Konsens	

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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	

Hintergrund

Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom ist unabhängig von seiner Lokalisation die Resektion im Gesunden (R0, s.o.) [285]. Auch lokal fortgeschrittene Karzinome können ggf. mit den entsprechenden Nachbarorganen en bloc reseziert werden, da auch bei erweiterter R0 Resektion die Prognose identisch zu der nach Standardresektion ist [326], [327], [328], [329], [330], [331], [332], [333].

6.3.1.4 Infiltration von Gefäßen

6.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Tumordinfiltration 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	geprüft 2026
EK	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) (siehe [Tabelle 14](#) im Hintergrundtext zu 6.10) [\[277\]](#).

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 [\[334\]](#). Die damals schon existierenden Empfehlungen des NCCN wurden dabei mit leichten Modifizierungen übernommen und sind auch in der Deutschen Leitlinie seit 2013 berücksichtigt (siehe [Tabelle 15](#)) [\[S3LL\]](#). 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 (siehe [Tabelle 16](#)) [\[319\]](#), [\[335\]](#), [\[336\]](#).

Die genaue Tumorausdehnung wird bildgebend aufgrund der ausgeprägten desmoplastischen Reaktion, besonders bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten, häufig überschätzt [\[127\]](#), [\[319\]](#). 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 der Pankreaschirurgie erfolgt [\[337\]](#). Unter Chemotherapie/Strahlenchemotherapie kann bei grenzwertig und lokal fortgeschrittenem exokrinem Pankreaskarzinom eine sekundäre Resektabilität erreicht werden.

Tabelle 15: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

[338] (modifiziert nach IAP-Guideline und Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft [277], [336])

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

Resektabilität	Arteriell	Venös
Resektable	Kein Tumorkontakt zu Truncus coeliacus [TC], Arteria mesenterica superior [AMS] oder Arteria hepatica communis [AHC]	Kein Tumorkontakt mit der Vena mesenterica superior [VMS] oder Pfortader [PA] oder $\leq 180^\circ$ Kontakt ohne Konturirregularität der Vene
„borderline“ resektabel**	Tumor in Pankreaskopf oder Processus uncinatus: • Solider Tumorkontakt mit der AHC ohne Ausdehnung auf den TC oder die Bifurkation der Arteria hepatica mit möglicher sicherer und kompletter Resektion und Rekonstruktion • Solider Tumorkontakt mit der AMS mit $\leq 180^\circ$ • Solider Tumorkontakt mit normvarianter Arterie (z. B. akzessorische Arteria hepatica dextra, varianter Abgang der Arteria hepatica dextra, varianter Abgang der AHC). Typ der Normvariante sowie das Ausmaß des Tumorkontaktes sollen angegeben werden, da dies die operative Planung beeinflussen kann. Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz: • Solider Tumorkontakt mit dem TC mit $\leq 180^\circ$ • Solider Tumorkontakt mit dem TC mit $> 180^\circ$ ohne Beteiligung der Aorta und mit intakter und nicht beteiligter Arteria gastroduodenalis, sodass ggf. eine modifizierte Operation möglich ist.	• Solider Tumorkontakt mit der VMS oder PA mit $> 180^\circ$, Kontakt mit $\leq 180^\circ$ mit Konturirregularität der Vene oder Thrombose der Vene bei aber erhaltener Vene proximal und distal des betroffenen Gefäßabschnittes, sodass eine sichere und komplette Resektion und Rekonstruktion möglich ist. • Solider Tumorkontakt mit der Vena cava inferior [VCI].

Resektabilität	Arteriell	Venös
Nicht resektabel**	Fernmetastasen (u. a. distante Lymphknotenmetastasen)	
	Tumor in Pankreaskopf oder Proc. uncinatus: - Solider Tumorkontakt mit der AMS > 180° - Solider Tumorkontakt mit dem TC > 180° Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz: - Solider Tumorkontakt mit > 180° mit der AMS oder TC - Solider Tumorkontakt mit dem TC und Beteiligung der Aorta	Tumor in Pankreaskopf oder Proc. uncinatus: - Nicht rekonstruierbare VMS oder PA bei Tumorbeteiligung oder Verschluss (durch Tumor- oder blanden Thrombus) - Tumorkontakt mit dem proximalsten in die PA drainierenden jejunalen Ast Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz: - Nicht rekonstruierbare VMS oder PA bei Tumorbeteiligung oder Verschluss (durch Tumor- oder blanden Thrombus)
** Ein solider Tumorkontakt kann durch diffuse angehobene Imbibierungen um die peripankreatischen Gefäße ersetzt werden, typischerweise nach neoadjuvanter Therapie. Dies sollte in Staging- und Follow-up-Untersuchungen beschrieben werden. In diesen Fällen sollte eine Entscheidung bezüglich der Resektabilität als Konsensus-Entscheidung im Tumorboard erfolgen.		

Tabelle 16: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)

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

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

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
	arteriell: hypo- / iso- / hyper- venös: hypo- / iso- / hyper-	
Gangassoziation	---	Keine / Hauptgang / Seitenast / kombiniert Haupt- und Seitenast
Ductus pancreaticus	unauffällig / Dilatation prästenotisch mit max. Durchmesser: __ mm	
Ductus hepatocholedochus (DHC):	unauffällig / Dilatation prästenotisch mit max. Durchmesser: __ mm/ Stent regelrecht	
Indexläsion maximale Größe	__ mm <i>Exokrin: T1: ≤ 2cm (T1a: ≤ 0,5 cm / T1b < 1 cm / T1c: ≤ 2 cm) / T2: ≤ 4 cm / T3: > 4 cm / T4: Gefäßinfiltration;</i> <i>Neuroendokrin: T1: < 2cm / T2: 2-4 cm / T3: > 4 cm / T4: Organ- oder Gefäßinfiltration</i>	
Gefäße und Nachbarorgane		
Indexläsion mit Infiltration von Nachbarorganen	Magen / Milz / Duodenum / Jejunum / Kolon / Niere / Nebenniere	
Aszites	nein / ja: wenig / ausgeprägt / peritoneale Implantate. Lokalisation: __	
Indexläsion Gefäßinfiltration	nein / ja (von Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und/oder Arteria hepatica communis, im Detail siehe unten)	
Gefäßbezug des Primärtumors (Angabe in Grad der Zirkumferenz)	• Aorta (ventral): nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Truncus coeliacus: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria hepatica communis: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria hepatica propria: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria gastroduodenalis (abgangsnah): nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria mesenterica superior: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria lienalis: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung	

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
	- Anatomische Gefäßvarianten: nein / akzessorische Arteria hepatica dextra / communis aus der AMS / sonstige: __ Infiltration: nein/ $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung - Vena lienalis: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / Thrombose - Vena mesenterica superior: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / 1. Jejunalast infiltriert / Thrombose - Pfortader: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / Thrombose / Freitext: z.B. kavernöse Transformation	
Atherosklerose Truncus coeliacus	nein/ Stenose ca. __ %	
Atherosklerose AMS	nein/ Stenose ca. __ %	
Fernmetastasen	nein / Ja (Lokalisation)	
Leber*	unauffällig / nachweisbare:	
Lebermetastasen*	Anzahl insgesamt: __ im Segment: __	
Messung von max. 2 Läsionen gemäß RECIST 1.1*	L01: __ (Serie / Bildnummer) L02: __ (Serie / Bildnummer)	
Zyste im Segment*	--	
Hämangiom im Segment*	--	
Sonstige Leberläsion*	Freitext	
Lymphknoten		
Lymphknoten, lokoregionär	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __ (Serie/ Bildnummer)	
Lymphknoten, distant	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __	
Quelle: [336]		

6.3.2 Resektion des Primärtumors bei Metastasierung

6.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1, 4 Oxford 2011	1: [339] , [340] , [341] , [342] 4: [331] , [343] , [344] , [345] , [346] , [347] , [348] , [349] , [350] , [351] , [352] , [353] , [354] , [355] , [356] , [357] , [358] , [359] [339] , [340] , [341] , [342] , [331] , [343] , [344] , [345] , [346] , [347] , [348] , [349] , [350] , [351] , [352] , [353] , [354] , [355] , [356] , [357] , [358] , [359]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Nachweis von Fernmetastasen verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose der Patienten nicht [\[331\]](#), [\[352\]](#), [\[353\]](#). Bei Befall von paraaortalen Lymphknoten ist die Prognose der Patienten ungünstig [\[339\]](#), [\[354\]](#), [\[355\]](#), [\[360\]](#). Allerdings scheint die Entfernung von metastatischen paraaortalen Lymphknoten der Station 16 mit einem längeren Überleben der Patienten zu korrelieren [\[344\]](#), [\[357\]](#).

Auch ein Befall von Lymphknoten entlang der Arteria hepatica korreliert mit einer signifikant schlechteren Prognose [\[356\]](#). 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 [\[344\]](#), [\[347\]](#), [\[348\]](#).

Die Resektion des Primärtumors bei ausgedehnten lokoregionären Lymphknoten-Metastasen (N2, LNR > 0,4, > 4 positive LK) ergibt ein besseres Überleben als Chemotherapie allein. Die Prognose bei Lymphknotenbefall ist besser als bei Fernmetastasen [\[347\]](#), [\[361\]](#).

6.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.	
Evidenzlevel 1, 4 Oxford 2011	1: [339] , [340] , [341] , [342] 4: [331] , [343] , [344] , [345] , [346] , [347] , [348] , [349] , [350] , [351] , [352] , [353] , [354] , [355] , [356] , [357] , [358] , [359] [339] , [340] , [341] , [342] , [331] , [343] , [344] , [345] , [346] , [347] , [348] , [349] , [350] , [351] , [352] , [353] , [354] , [355] , [356] , [357] , [358] , [359]	
	Starker 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 [\[361\]](#), [\[362\]](#), [\[363\]](#).

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 [\[345\]](#), [\[347\]](#). In der multizentrischen Analyse von Tachezy et al. zeigt sich bei Patienten nach Resektion eines M1-Pankreaskarzinoms ein deutlich längeres Überleben verglichen mit den Patienten nach Exploration: 14 Monate vs. 8 Monate; dies gilt allerdings nur für die Subgruppe von Patienten mit Pankreaskopfkarzinom. Diese Zahlen weichen allerdings nicht stark von denen ab, die im metastasierten Stadium durch eine systemische Chemotherapie erzielt werden. In einer anderen Studie profitierten am stärksten Patienten mit einem Korpus/Schwanz-Pankreaskarzinom von einer synchronen Resektion des Primarius und der Lebermetastasen. Ein systematischer Review berichtet, dass Patienten mit simultaner Resektion des Primarius und der Lebermetastasen sogar ein vergleichbares Überleben haben können wie resezierte Patienten ohne Fernmetastasen. Diese Ergebnisse finden sich auch in aktuelleren, kleinen, nicht randomisierten Pilotstudien, wobei u. a. eine besondere Rolle des Tumormarkers CA 125 als Resektionskriterium bei Lebermetastasen zugeschrieben wird und eine hohe Patientenselektion auffällt [\[349\]](#), [\[364\]](#). Möglicherweise sind die Ergebnisse nach neoadjuvanter Chemotherapie eindeutiger [\[343\]](#), [\[362\]](#).

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 - systemischen Therapie ohne Resektion vergleichen, müssen prospektive, randomisierte Studien zeigen. Bis dahin ist die Resektion des Primärs und der Metastasen auch bei Oligometastasierung kein klinischer Standard [341].

6.4 Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen

6.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion des Primärtumors trotz gegebener Resektabilität unterbleiben. (Empfehlung von 2013: 6.27)	
Evidenzlevel 1, 4 Oxford 2011	1: [339], [340], [341], [342] 4: [331], [343], [344], [345], [346], [347], [348], [349], [350], [351], [352], [353], [354], [355], [356], [357], [358], [359] [331], [339], [340], [341], [342], [343], [344], [345], [346], [347], [348], [349], [350], [351], [352], [353], [354], [355], [356], [357], [358], [359]	
	Konsens	

Hintergrund

Ohne multimodale Therapiekonzepte zeigen synchrone Resektionen des Primärs und der Lebermetastasen keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu palliativen Bypass-Eingriffen bei allerdings vergleichbarer Morbidität und Mortalität [351], [331]. Schon 2008 lieferte ein systematisches Review Hinweise, dass bei Patienten mit simultaner Resektion des Primärs und der Lebermetastasen bei entsprechender Patientenselektion ein vergleichbares Überleben wie bei resezierten Patienten ohne Fernmetastasen erreicht werden könnte [342]. 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 [345]. 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 Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie

6.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	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. <i>(*1) Starker Konsens</i> 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. Die Patienten sollten in einem Zentrum (siehe Empfehlung 6.3) mit entsprechender Erfahrung vorgestellt werden. <i>(*2) Konsens</i>	
Evidenzlevel 3, 4 Oxford 2011	3: [365] , [366] , [367] 4: [368] , [369] , [370] [365] , [366] , [367] , [368] , [369] , [370]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Nach neoadjuvanter Therapie kann bei borderline-resektablem (BR-) oder lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (LAPC) die Resektabilität mit der heute zur Verfügung stehenden Bildgebung (CT, MRT, PET-CT) nicht sicher evaluiert werden: Auch wenn bildmorphologisch kein eindeutiges Ansprechen besteht, zeigt sich bei der chirurgischen Exploration teilweise nur noch residuelles Narbengewebe ohne vitalen Tumor an den kritischen arteriellen Strukturen [\[371\]](#). In retrospektiven Studien konnten insbesondere nach FOLFIRINOX sekundäre Resektionsraten von 30-60 % erzielt werden, wobei in bis zu 90 % eine R0-Resektion möglich ist [\[324\]](#), [\[372\]](#).

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 [\[366\]](#). Daneben scheint eine neoadjuvante Therapiedauer von 6-8 Monaten prognostisch vorteilhaft [\[324\]](#), [\[373\]](#). 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 [\[325\]](#). In einer weiteren retrospektiven Fallserie von 129 Patienten mit einem BR und initialer Chemotherapie zeigte sich letztendlich in der Bildgebung nur

bei einem Patienten (0,8 %) bildgebend eine Konversion zu einem klar resektablen Tumor. 69 % der Patienten hatten bildgebend eine stabile Erkrankung, 12 % eine partielle Remission und 19 % eine progrediente Erkrankung. Dennoch konnten 66 % der Patienten (davon 80 % R0) reseziert werden. Damit wurde ein medianes Gesamtüberleben von 30 Monaten erreicht. Limitierender Faktor für eine chirurgische Exploration nach neoadjuvanter Therapie ist eine weiterhin bestehende distale venöse Gefäßbeteiligung mit Ausdehnung unterhalb des Duodenalunterrandes [277], wodurch technisch eine venöse Rekonstruktion nicht möglich ist. In diesem Fall kann auf eine chirurgische Exploration verzichtet werden.

6.6 Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen

6.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A/0	Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden. Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.	
Evidenzlevel 1, 4 Oxford 2011	1: [339], [340], [341], [342] 4: [331], [343], [344], [345], [346], [347], [348], [349], [350], [351], [352], [353], [354], [355], [356], [357], [358], [359] [339], [340], [341], [342], [331], [343], [344], [345], [346], [347], [348], [349], [350], [351], [352], [353], [354], [355], [356], [357], [358]	
	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 [341], [374].

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, $p < 0,0001$ [343]. Mortalität und Morbidität solcher simultanen Resektionen sind im Vergleich zu standardmäßigen onkologischen Pankreasresektionen nicht höher [343], [346]. 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 [375], [376], [377], [378], [379]. 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 [380]. Allerdings fehlen auch hier prospektive Daten aus randomisierten Studien und konkrete Angaben zu Subgruppen, die von einem solchen Vorgehen profitieren können.

6.7 Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe

6.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe bei Pankreaseingriffen soll immer erfolgen.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[267], [381], [382], [383]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe (PAP) soll bei hepato-pankreatobiliären chirurgischen Eingriffen regelhaft durchgeführt werden, da hierdurch postoperative infektiöse Komplikationen inklusive Wundinfektionen signifikant reduziert werden (10-20%) [381], [382]. Eine aktuelle, multizentrische RCT verglich eine PAP mit Cefoxitin mit einer PAP mit Piperacillin/Tazobactam bei der Pankreaskopfresektion [384]. Die Studie wurde nach der zweiten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen, da sich eine höchstsignifikant geringere Wundinfektionsrate (SSI-Rate) in dem Piperacillin/Tazobactam-Arm zeigte (75 [19,8 %] vs. 131 [32,8 %]; OR 0,51 [95 % CI, 0,38-0,68]; $p < 0,001$). Zudem war eine PAP mit Piperacillin/Tazobactam mit einer signifikant geringeren Rate SSI-assoziiierter Komplikationen, wie postoperative Sepsis, postoperative Pankreasfisteln (POPF) und Clostridium difficile Kolitis assoziiert. Hierzu wird auf die aktuelle S3 Leitlinie perioperative und periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe, „PAP“ (S. 162-167; AWMF-Registernummer: 067-009) verwiesen (Tabelle 17 Prophylaxe-Regime bei Operationen an Pankreas und Gallenwegen). Insbesondere bei Patienten mit zu erwartender Besiedelung der Gallenwege bei einliegendem Gallengangsstent sollte für die PAP ein Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen Enterobakterien und Enterokokken zur Anwendung kommen [S3 Leitlinie perioperative und periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe, „PAP“, S. 162-167]. Im Falle einer Cholangitis wird eine Antibiotikatherapie durchgeführt [S3 Leitlinie „PAP“, S. 162-167].

Da bei einliegendem Gallengangsstent das Vorliegen einer Cholangitis präoperativ nicht sicher auszuschließen ist, und die Ergebnisse intraabdomineller Gallengangsabstriche in der Regel nicht früher als 72 Stunden postoperativ zu erwarten sind, kann hier eine prolongierte PAP i.S. einer präemptiven Antibiotikatherapie empfehlen

werden. Der Einsatz einer antifungal wirksamen PAP wird nicht von Evidenz unterstützt und sollte daher nicht durchgeführt werden.

Tabelle 17: Prophylaxe-Regime bei Operationen an Pankreas und Gallenwegen

PAP 1. Wahl	Alternativen	Penicillinallergie
Leber, Cholezystektomie (offen), Gallenwege, Pankreaslinksresektion		
Cefuroxim 1,5 g i.v. ± Metronidazol 500 mg i.v.	¹ Ampicillin/Sulbactam 2/1 g i.v.	Levofloxacin 0,5 g i.v. ± Metronidazol 500 mg i.v.
Pankreaskopfresektion und totale Pankreatektomie		
Piperacillin/Tazobactam 4,5 g i.v.	-----	Levofloxacin 0,5 g i.v. ± Metronidazol 0,5 g i.v.
Leber, Gallenwege bei einliegendem Gallengangsstent / V.a. Cholangitis		
Piperacillin/Tazobactam 4,5 g i.v.		Levofloxacin 0,5 g i.v. ± Metronidazol 0,5 g i.v.
¹ Ampicillin/Sulbactam sollte aufgrund der zunehmenden Resistenz von <i>Escherichia coli</i> u.a. <i>Enterobacterales</i> gegen Ampicillin-Sulbactam nur bei nachgewiesener Sensitivität oder bei Kenntnis der lokalen Resistenzanlage aus S3-Leitlinie: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/067-009		

6.8 Perioperative Maßnahmen zur Reduktion von Komplikationen (Somatostatin-Analoga, Kortikoide, Gefäß-Wrapping/Lig. teres-Patch) und Rezidiven

6.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Zur Reduktion einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) sollte eine perioperative Therapie mit Somatostatin-Analoga durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[385] , [386] , [387] , [388] , [389] , [390] , [391] , [392]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Somatostatin-Analoga:

Zahlreiche Studien zur Behandlung mit Somatostatin-Analoga (SSA) zeigen Hinweise auf eine potenzielle Reduktion der postoperativen Pankreasfistel (POPF). Dennoch sind weitere Untersuchungen erforderlich, um die Wirksamkeit von SSA in spezifischen Patientenkohorten, insbesondere bei Hochrisikopatienten nach Pankreatoduodenektomie (PD), zu evaluieren. Die Qualität der Metaanalysen ist heterogen und unterliegt einem hohen Bias.

Nur die Metaanalyse von Rompen et al. 2023 kann mit einem „LoE 1“ bewertet werden und auch nur hierbei lassen sich die Ergebnisse hinsichtlich der POPF Definition und Verfahrensdefinition (PD und DP) konsistent vergleichen [393]. In der Subgruppenanalyse dieser Metaanalyse nach PD konnte gezeigt werden, dass auf Basis der Analyse von 19 RCTs die Anwendung von SSA statistisch seltener zu einer POPF führt (OR:0,67 (95% CI: 0,52-0,86) [393]. Ferner kommt es in der Subgruppenanalyse von klinisch relevanten POPF (Typ B und Typ C) auf Basis von 6 eingeschlossenen RCTs statistisch seltener zu einer POPF durch den Einsatz von SSA (OR:0,48 (95% CI: 0,31-0,73) [393]. Alle anderen postoperativen Komplikationen wie Galleleckage, postoperative Blutung, DGE, postoperativer Abszess, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Letalität wurden durch den Einsatz von SSA nicht beeinflusst [393].

Kortikoide:

Die Datenlage zum Einsatz von perioperativen Glukokortikoiden und deren möglicher Rolle bei der Verringerung postoperativer Komplikationen nach Pankreaschirurgie und insbesondere beim PDAC ist derzeit begrenzt [394]. Weitere Studien sind notwendig, um den potenziellen Nutzen hinsichtlich der POPF-Prävention zu bestätigen.

Gefäß-Wrapping/Lig. teres-Patch:

Zur Vermeidung von lebensgefährlichen Arrosionsblutungen an den arteriellen Oberbauchgefäßen nach Pankreasresektionen durch eine POPF liegen für das Gefäß-Wrapping oder für den Ligamentum teres-Patch gemischte Ergebnisse der statistischen Signifikanz der auftretenden Endpunkte vor, so dass keine klare Empfehlung ausgesprochen werden kann. Vier Reviews [395], [396], [397], [398] und zwei RCTs [399], [400] untersuchten postoperative Blutungen. Hang et al., 2024 [396] fanden einen statistisch signifikanten selteneres Auftreten nach Gefäß-Wrapping (PD-W), während ein weiteres Review [397] und ein RCT [399] keinen statistisch signifikanten Unterschied finden konnten. Auch für postoperative Blutungen der Leberarterie oder des Stumpfs der Arteria gastroduodenalis fanden Hang et al., 2024 ein statistisch signifikant geringeres Auftreten nach PD-W [396], wohingegen eine RCT keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen konnte [400].

Der RCT von Welsch et al. 2022 mit 417 eingeschlossenen Patienten mit PD fand in dem Auftreten postoperativer Blutungen Grad B/C in der Intention to Treat-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch in der per-Protokol-Auswertung ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von postoperativen Blutungen Grad B/C bei einem Wrapping der Gefäße mit einem Ligamentum teres patch 2% vs 7,2% ($p=0,019$). Die Umhüllung scheint einen positiven Effekt damit zu haben, eine generelle Empfehlung kann aber zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

Das Review von Nour et al., 2020 [398] wurde ein statistisch signifikant selteneres Auftreten von extraluminaler postoperativer Blutung festgestellt. Andreasi et al., 2020 fanden in ihrem Review ein statistisch signifikant selteneres Auftreten extraluminaler postoperativer Blutungen bei Umhüllung peripankreatischer Gefäße, für eine Umhüllung der Pankreasanastomose stellten sie keinen statistisch signifikanten Unterschied fest. Für das Auftreten postoperative Blutungen allgemein fanden sie weder für eine Umhüllung der peripankreatischen Gefäße noch der Pankreasanastomose einen statistisch signifikanten Unterschied [395], [401].

Perioperative Maßnahmen zur Rezidiv-Verhinderung

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 [278]. Obwohl mittels Peritoneallavage diese peritonealen Mikrometastasen detektiert werden können [279], [280], [281], 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 [282], [284], [283].

Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.

6.9 Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom: Resektionsausmaß, klassischer vs pyloruserhaltender Whipple, Lymphknotendisektion, Rekonstruktionen (Pankreasanastomose und Nahrungspassage), offenes vs. minimalinvasives Vorgehen

6.9.1 Resektionsausmaß

Im Falle eines Pankreaskopfkarakzinoms 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 [402], [403], [404], [405], [406], [407], [408], [409], [410], [411], [412], [413], [414], [415], [416], [417], [418], [419], [420], [421], [422], [423], [424].

Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich [406], [425], [426], [427], [428], [429], [430], [431].

Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion mit Splenektomie. Ggf. sollte im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderer Strukturen die Resektion entsprechend ausgedehnt werden. Ziel soll stets die R0-Resektion sein [406], [425], [426], [427], [428], [429], [430]. State of the Art und GCP ist darüber hinaus, dass die onkologischen Resektionen immer mit der lokalen standardisierten Lymphknotendisektion ergänzt werden sollen.

6.9.2 Klassischer Whipple versus pyloruserhaltender Whipple

6.24	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[432]	
	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 [\[432\]](#).

6.9.3 Rekonstruktionen (Pankreasanastomose und Nahrungspassage)

6.25	Evidenzbasiertes Statement	neu 2026
ST	Es besteht keine evidenzbasierte Überlegenheit einzelner Techniken für die Pankreasanastomose oder bei der Nahrungspassage-Rekonstruktion.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011		
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Frage der Rekonstruktion mittels Pankreatogastrostomie (PG) oder Pankreatojejunostomie (PJ) im Rahmen einer Pankreatoduodenektomie wurden 19 systematische Reviews [\[433\]](#), [\[434\]](#), [\[435\]](#), [\[436\]](#), [\[437\]](#), [\[438\]](#), [\[439\]](#), [\[440\]](#), [\[441\]](#), [\[442\]](#), [\[443\]](#), [\[444\]](#), [\[445\]](#), [\[446\]](#), [\[447\]](#), [\[448\]](#), [\[449\]](#), [\[450\]](#), [\[451\]](#) mit Metaanalyse im Zeitraum 2015-2025 betrachtet, welche vor allem Daten aus bis zu 11 randomisierten Studien zur Analyse heranzogen. Als wesentliche Endpunkte sind die postoperative Pankreasfistel (POPF) und die postoperative Blutung (postpancreatectomy hemorrhage, PPH) hervorzuheben: die meisten Metaanalysen finden eine signifikant reduzierte Inzidenz von POPF [\[436\]](#), [\[439\]](#), [\[440\]](#), [\[442\]](#), [\[444\]](#), [\[445\]](#), [\[446\]](#), [\[447\]](#), [\[448\]](#), [\[449\]](#), [\[450\]](#), [\[451\]](#), sowie einige eine erhöhte Inzidenz von PPH bei PG im Vergleich zu PJ [\[433\]](#),

[439], [441], [444], [448], [449]. Letzteres ist wahrscheinlich am ehesten durch frühe Blutungen aus der Pankreasschnittfläche begründet. Eine niedrigere Rate an POPF ist zeigt sich konkordant mit ebenfalls oft signifikant geringerer Inzidenz von intraabdominellen Abszessen oder Flüssigkeitskollektionen [433], [436], [440], [446], [449], [451]. Die Heterogenität der Studien ist erheblich, das Risk of Bias wird in allen bis auf ein Review [433] als hoch eingeschätzt. Insbesondere wurden nicht nur Patienten mit Pankreaskarzinom eingeschlossen, was die Aussagekraft in dieser Patientengruppe einschränkt. Zusammenfassend liegen Hinweise für reduzierte Pankreasfistelraten mit PG vor, es kann auf der dargestellten Datenbasis aber keine klare Empfehlung für PG oder PJ ausgesprochen werden. Es erscheint daher am sinnvollsten die Anastomosentechnik nach individueller Expertise des Operateurs bzw. patientenindividuellen Faktoren zu wählen.

Zur Frage der Rekonstruktion mit oder ohne Braunsche Fußpunktanastomose (BF) bei Pancreatoduodenektomie wurden 5 systematische Reviews im Zeitraum 2015 bis 2022 herangezogen [437], [452], [453], [454], [455]. Diese schlossen 2 RCTs und 7 bis 13 nicht-randomisierte Studien ein. Hervorzuheben ist, daß vier Reviews eine signifikante Reduktion von klinisch relevanter Magenentleerungsstörung (DGE, delayed gastric emptying Grad B/C) [452], [453], [454], [455] und konkordant auch Erbrechen oder Wiederanlage der Magensonde zeigen. Die Analyse der zwei existenten RCTs [437] hat diesen Endpunkt jedoch nicht untersucht. Das Risk of Bias wird bei allen Reviews als hoch eingeschätzt und die Aussagekraft beim Pankreaskarzinom ist außerdem dadurch begrenzt, dass die zugrundeliegenden Studien auch Patienten mit anderen Grundkrankheiten einschlossen. Zusammenfassend liegen Hinweise auf weniger DGE mit BF vor, es kann auf der vorliegenden Datenbasis jedoch keine allgemeine Empfehlung für oder gegen BF gegeben werden.

Bezüglich der Resektion als pyloruserhaltende oder pylorusresezierende Variante bei Pancreatoduodenektomie wurden 7 systematische Reviews [456], [457], [458], [459], [460], [461], [462] von 2015 bis 2025 analysiert. Drei dieser Reviews beziehen nur RCTs ein [456], [458], [462]. Auch hier zeigt sich bis auf ein Review [458] ein hohes Risk of Bias und die Aussagekraft bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist unklar, da in den relevanten Studien auch Patienten mit anderen Pathologien einbezogen wurden. Als wichtigster Endpunkt zeigen alle Reviews eine signifikante Verminderung der Magenentleerungsstörung (DGE) und konkordant dazu eine verminderte Liegezeit einer nasogastralen Sonde, wohingegen keine Unterschiede bezüglich Pankreasfistel, Morbidität, Mortalität, Krankenhausverweildauer oder Überleben [458], [462] bestehen. Somit liegt ein deutlicher Hinweis darauf vor, dass bei Pyloruserhalt mehr Magenentleerungsstörungen auftreten, bei ansonsten vergleichbarem perioperativem Verlauf und Überleben. Insofern muss keins der beiden Verfahren bevorzugt werden.

6.9.4 Minimal-invasive Chirurgie

6.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Die distale Pankreatektomie kann bei Pankreaskarzinomen ohne Gefäßbeteiligung durch erfahrene Chirurgen laparoskopisch oder robotisch durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2, 4 Oxford 2011	2: [463] 4: [248] , [304] , [464] , [465] , [466] , [467] , [468] , [469] , [470] [248] , [304] , [463] , [464] , [465] , [466] , [467] , [468] , [469] , [470]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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 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 wurden weniger Magenentleerungsstörungen und eine bessere Lebensqualität ohne steigende Kosten für die minimal-invasive distale Pankreatektomie festgestellt [\[471\]](#). 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 [\[472\]](#).

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 [473].

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 [474].

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 [475].

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 [476].

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 [470].

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 [477].

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 [478], [479].

Bei Durchführung einer laparoskopischen Resektion eines Pankreaskarzinoms sollte diese an das laparoskopische Pankreaschirurgieregister der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (<https://www.dgav.de/studog>) 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 [480].

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 %; $p=0,38$) [481].

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 [482], [483], [484], [485].

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 [486].

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 [487].

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 [466].

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.

6.9.5 Lymphadenektomie

6.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt werden. Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[488], [489], [490], [491], [492], [493], [494], [495], [496], [497], [498], [499]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Bei der Bewertung der prognostischen Bedeutung einer erweiterten Lymphknotenentfernung scheint das Prinzip des "more lymph nodes and lesser mortality" beim Pankreaskarzinom nicht zu gelten. Die bisher publizierten Studien zeigen, dass eine erweiterte Lymphknotendisektion im Vergleich zu einer sogenannten regionären oder standardisierten Lymphknotendisektion keinen Überlebensvorteil bringt. Zudem konnte für die zirkuläre arterielle Dissektion eine Erhöhung der postoperativen Morbidität gefunden werden (z.B. Chylusfistel). Die Mitnahme des Plexus ist darüber hinaus mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität assoziiert, unter anderen durch die Erhöhung der Diarrhoeerate postoperativ [492], [494].

Auch die jüngste Cochrane-Analyse von [496] zeigte keinen Vorteil nach erweiterter Lymphadenektomie. Die erhöhte Anzahl entfernter Lymphknoten führte nicht zu

einem verbesserten Überleben. Allerdings zeigten sich verlängerte Operationszeiten mit einem erhöhtem Blutverlust - bei dann vergleichbarer postoperativer Morbidität und Letalität. Aus diesem Grund besteht der Konsens, dass bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt werden soll.

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

Definition der Tumorlokalisation (Abbildung 3):

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

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

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

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

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

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

Entsprechendes gilt bei der Pankreaslinksresektion für Tumoren des Pankreaskörpers und Schwanzes. Die standardisierte Lymphadenektomie umfasst hier die Lymphknoten entlang der Arteria hepatica communis, die zoeliakalen, die entlang der Milzarterie und des Milzhilus sowie die retroperitonealen und die lateralen aortalen Lymphknoten.

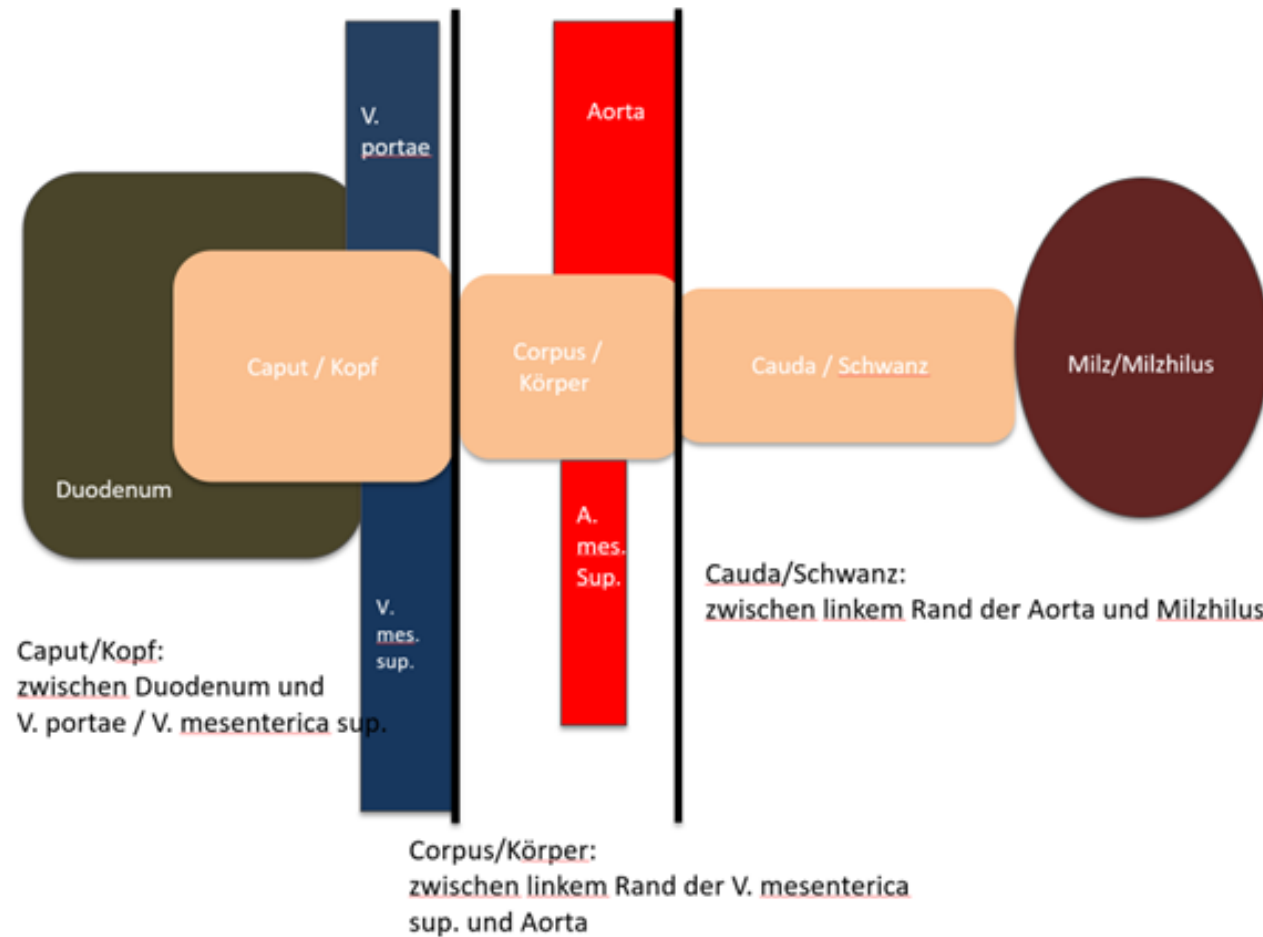
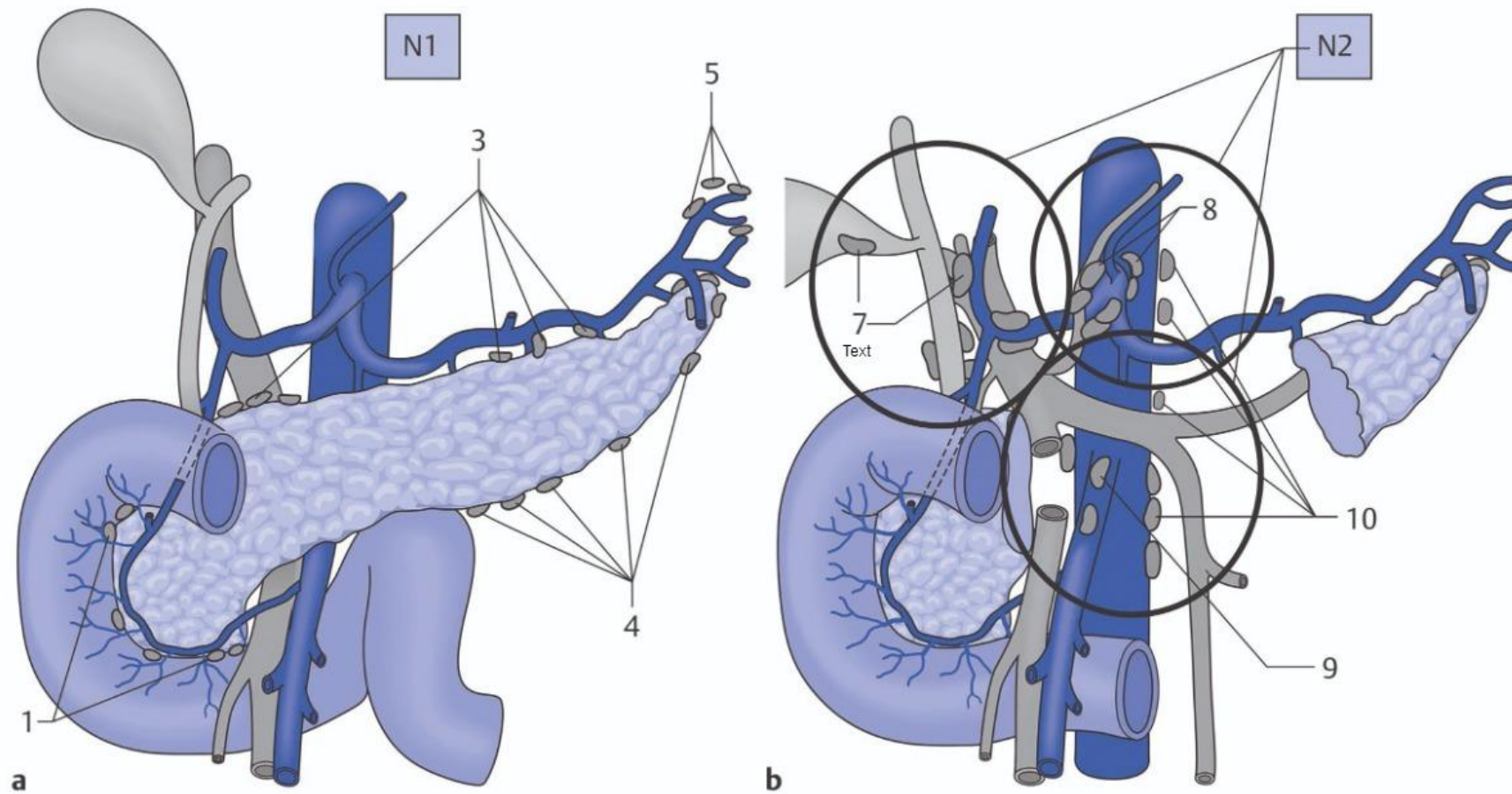


Abbildung 2: Schematische anatomische Einteilung der Pankreasregionen



Peripankreatische Lymphknoten (N1) und Sammellymphknoten (N2). Die posterioren duodenopancreatischen Lymphknoten (dorsal von 1 gelegen) und die subpylorischen Lymphknoten sind nicht eingezeichnet. 1: anteriore duodenopancreatische Lymphknoten; 3: suprapankreatische Lymphknoten (a Kopfbereich, b Körper-Schwanz-Bereich); 4: intrapancreatische Lymphknoten (a Kopfbereich, b Körper-Schwanz-Bereich); 5: lienale Lymphknoten; 7: Lymphknoten an der Leberpforte; 8: zöliakale Lymphknoten; 9: Lymphknoten am Stamm der A. mesenterica superior; 10: obere paraaortale Lymphknoten; (Quelle: Schwarz N. Lymphabfluss. In: Schwarz N, Hrsg. Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials. 8., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. doi:10.1055/b-004-132233).

Abbildung 3: Lymphknoten am Pankreas

6.28	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	
	Konsens	

6.10 Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats

6.29	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

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

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



Abbildung 4: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat

Legende: A: Pankreasschnitttrand; B: D. Choledochus; C: (grüne Farbmarkierung) Resektionsrand zu den Mesenterialgefäßen; D: (blaue Farbmarkierung) retropan-kreatischer Resektionsrand; E: Proc. Uncinatus; F: Duodenum; G: (weiße Farbmarkierung) ventrale Fläche
 Standardisierte Farbmarkierung: Rot: Pankreasschnitttrand; Blau: retropankreatische Resektionsfläche; Grün: ventrale Fläche; Weiß: Resektionsrand zu den Mesenterialgefäßen

6.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zur Beurteilung der Tumorfreiheit kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um durch Nachresektion die Rate kurativ resezierter Pankreaskarzinome zu erhöhen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In den zu dieser Frage publizierten Studien führte die intraoperative Schnellschnittuntersuchung zu einer Erhöhung der Rate R0-resezierter Pankreaskarzinome [500], [501]. 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 [501].

6.11 Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

6.31	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Die Kriterien einer R0-Resektion sind für alle Organtumore international einheitlich festgelegt. Die R-Klassifikation berücksichtigt die gesamte Situation eines Patienten. Daher ist für die Beurteilung einer R2-Situation die Information von u.U. in-situ belassenen Metastasen (z. B. Peritoneum) notwendig. Eine R1-Situation bedeutet, dass histologisch Tumorzellen am definitiven Resektionsrand nachgewiesen wurden.	
	Starker Konsens	

6.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden (diskontinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion), sollte das sogenannte „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (CRM-Konzept) in Analogie zum Rektumkarzinom angewandt werden, inklusive der Angabe des Abstands des Tumors zum Resektionsrand in mm.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Neben der korrekten Anwendung der international gültigen R-Klassifikation müssen einheitliche Standards bei der histopathologischen Aufarbeitung von Whipple'schen Resektaten mit Pankreaskarzinom gelten. Der sogenannte zirkumferentielle Resektionsrand muss besonders beachtet werden, da hier besonders häufig eine R1-Situation vorliegt. Es bietet sich im Rahmen einer standardisierten histopathologischen Aufarbeitung an, im sogenannten makroskopischen Zuschnitt diese Resektionsgrenzen zu markieren, eventuell in Kooperation mit dem operierenden Chirurgen. Der zirkumferentielle Resektionsrand setzt sich aus einem vorderen, medialen und posterioren Resektionsrand bzw. der entsprechenden Resektionsfläche zusammen. Darüber hinaus muss die hintere Fläche des *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 beigelegt und dadurch dem Operateur mitgeteilt.

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Karzinomzellen relativ häufig an diesen zirkumferentiellen Resektionsrand heranreichen, wird in Analogie zur Klassifikation des Rektumkarzinoms ein neues Konzept empfohlen, das „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (*Circumferential Resection Margin, CRM*). R0-resezierte Pankreaskarzinome werden in Analogie zum CRM-Konzept des Rektums dann als CRM-positiv klassifiziert, wenn der Abstand der Tumorzellen zum Resektionsrand weniger als ≤ 1 mm beträgt, diesen jedoch nicht erreicht (die korrekte Befundung lautet dann: R0, CRM-positiv = R0 narrow). Sind die Karzinomzellen > 1 mm vom definitiven Absetzungsrand entfernt, wird eine „CRM-negative“ R0-Situation klassifiziert (R0 wide, siehe [Abbildung 5](#)). Die Frage, welcher Abstand zum Resektionsrand tatsächlich von prognostischer Bedeutung ist, kann aktuell noch nicht abschließend beantwortet werden. In einer großen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die R0 reseziert wurden und deren Tumorzellen mehr als 1,5 mm vom Resektionsrand entfernt gewesen sind, eine bessere Prognose besitzen [\[291\]](#).

Durch Anwendung des CRM-Konzepts mit Angabe des minimalen Abstandes der Karzinomzellen zum zirkumferentiellen Resektionsrand können erstmalig Daten geschaffen werden, die eine abschließende Bewertung operativer Behandlungsverfahren von Pankreaskarzinomen erlauben mit dem Ziel, das Rezidivrisiko und die Prognose besser abzuschätzen zu können [\[296\]](#), [\[297\]](#), [\[502\]](#), [\[503\]](#).

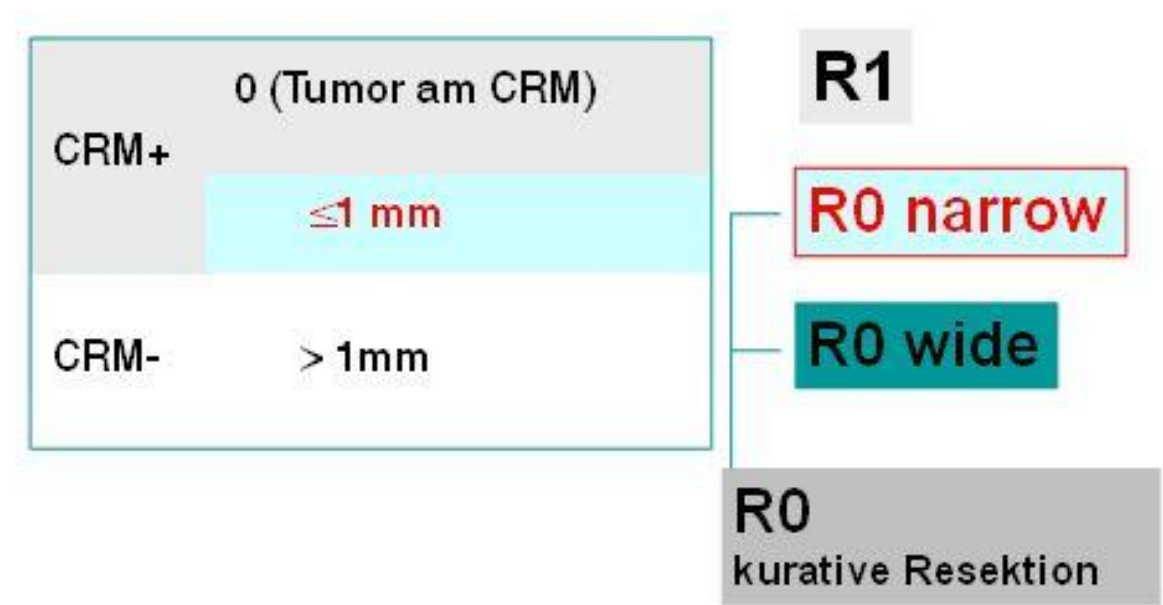


Abbildung 5: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom

6.33	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten Lymphknoten im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[353] , [354] , [356] , [357] , [504] , [505] , [506] , [507] , [508] , [509] , [510] , [511] , [512] , [513] , [514] , [515] , [516] , [517] , [360]	
	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 [\[357\]](#), [\[356\]](#), [\[354\]](#), [\[353\]](#), [\[360\]](#), [\[505\]](#), [\[511\]](#), [\[515\]](#), [\[504\]](#), [\[506\]](#), [\[507\]](#), [\[508\]](#), [\[509\]](#), [\[510\]](#), [\[512\]](#), [\[513\]](#), [\[514\]](#), [\[516\]](#), [\[517\]](#).

6.34	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[353] , [355] , [518] , [519] , [520] , [504] , [521] , [505] , [506] , [507] , [508] , [509] , [512] , [514] , [515] , [517]	
	Konsens	

Hintergrund

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

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist ein entscheidender Prognoseparameter [\[355\]](#), [\[353\]](#), [\[505\]](#), [\[515\]](#), [\[504\]](#), [\[506\]](#), [\[507\]](#), [\[508\]](#), [\[512\]](#), [\[514\]](#), [\[517\]](#), [\[521\]](#), [\[518\]](#), [\[519\]](#). Es sollten mindestens zwölf Lymphknoten entfernt werden, um eine korrekte pN0-Kategorisierung vorzunehmen (siehe Empfehlung 6.29.) [\[506\]](#).

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.) [\[353\]](#), [\[514\]](#), [\[505\]](#), [\[515\]](#), [\[504\]](#), [\[507\]](#), [\[508\]](#), [\[509\]](#), [\[512\]](#), [\[517\]](#).

Das Grading (Tumordifferenzierungsgrad) des dukalen Adenokarzinoms des Pankreas ist in der WHO-Klassifikation 2019 festgelegt [\[522\]](#) 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 [\[509\]](#), [\[514\]](#), [\[521\]](#), [\[520\]](#).

Ein Regressionsgrading ist derzeit noch nicht etabliert.

6.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion sollten Bestandteil der Pathologiebefundung sein.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[293] , [296] , [353] , [355] , [518] , [519] , [520] , [523] , [524] , [504] , [525] , [526] , [521] , [505] , [506] , [507] , [508] , [527] , [509] , [528] , [529] , [510] , [511] , [512] , [514] , [515] , [517] , [360]	
	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 [\[293\]](#), [\[296\]](#), [\[525\]](#), [\[355\]](#), [\[353\]](#), [\[360\]](#), [\[505\]](#), [\[511\]](#), [\[515\]](#), [\[504\]](#), [\[506\]](#), [\[507\]](#), [\[508\]](#), [\[509\]](#), [\[510\]](#), [\[512\]](#), [\[514\]](#), [\[517\]](#), [\[521\]](#), [\[518\]](#), [\[519\]](#), [\[520\]](#), [\[527\]](#), [\[528\]](#), [\[526\]](#), [\[523\]](#), [\[529\]](#), [\[524\]](#).

Konsultationsfassung

7 Nicht-chirurgische Therapie bei lokalisiertem Pankreaskarzinom

Einführung

Im Folgenden werden für lokalisierte (nicht-metastasierte) Pankreskarzinome adjuvante/additive Therapien nach kurativ intendierter chirurgischer Resektion des primär resektablen Pankreaskarzinoms (Kapitel 7.1), neoadjuvante/perioperative Therapien vor kurativ intendierter chirurgischer Resektion bei borderline-resektablem oder lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (Kapitel 0) sowie Therapieoptionen in der lokal fortgeschrittenen Situation (Kapitel 0) beschrieben.

Während in der adjuvanten/additiven Situation die Diagnose und das Tumorstadium bereits vorliegen, sind ein möglichst sensibler Ausschluss von Fernmetastasen (Kapitel 5.4) sowie eine histologische bzw. zytologische Sicherung des Primärtumors obligate Voraussetzungen für ein neoadjuvantes/perioperatives Therapiekonzept.

Wenngleich neoadjuvante Therapiekonzepte bei borderline-resektablen und lokal fortgeschrittenen (primär irresektablen) Pankreaskarzinomen mittlerweile den international akzeptierten Standard darstellen, ist der definitive Stellenwert einer Neoadjuvanz bei primär als resektabel eingeschätzten Tumoren weiterhin nicht geklärt und Gegenstand laufender, randomisierter Phase 3 Studien.

7.1 Adjuvante/additive Therapie nach kurativ intendierter chirurgischer Resektion

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

Allerdings liegt das Langzeitüberleben nach alleiniger Resektion immer noch unter 20 % [285]. Sowohl Lokalrezidive als auch Fernmetastasierung spielen eine Rolle [530]. Daher müssen multimodale Therapiestrategien weiterentwickelt werden, um das Langzeitüberleben zu verbessern. Basis der Therapie/langjähriger Standard ist die kurativ intendierte Pankreasresektion (R0/R1) in Kombination mit einer adjuvanten bzw. additiven Chemotherapie.

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[531], [532], [533], [534], [535], [536], [537], [538], [539]	
	Starker Konsens	

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Beim R1-resezierten Pankreaskarzinom sollte eine additive Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[531]	
	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 [\[531\]](#), [\[532\]](#), [\[533\]](#), [\[534\]](#). 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 [\[531\]](#), [\[532\]](#), [\[533\]](#). In zwei Studien (PRODIGE 24/ACCORD 24, ESPAC-4) wurde eine Kombinationschemotherapie eingesetzt [\[537\]](#). 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 PRODIGE 24/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 [\[538\]](#).

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 [\[531\]](#).

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 [\[538\]](#). In der PRODIGE 24/ACCORD 24 Studie wurde für mFOLFIRINOX nur eine Dosisdichte von ca. 50 % erzielt gegenüber einer Dosisdichte für Gemcitabin von über 90 % [\[538\]](#). Individuelle Dosismodifikationen und ggf. auch eine Anpassung der Therapiedauer müssen in Abhängigkeit vom jeweiligen Allgemeinzustand des Patienten sowie von auftretenden Nebenwirkungen erfolgen. Die Daten der ESPAC-3 [\[533\]](#) 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 [537].

Therapiedauer:

In Bezug auf die Therapiedauer sah die große Mehrheit der publizierten randomisierten Phase III Studien eine adjuvante Therapie der Patienten über 6 Monate vor [531], [532], [533], [535]. Die Empfehlung zur Dauer der adjuvanten Chemotherapie für 6 Monate findet sich auch in den Versionen der NICE-Leitlinie von 2018 [527] und der ASCO-Leitlinie von 2017 [540].

In der CONKO-001 Studie wurden auch die 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 [531]. Belastbare Evidenz für eine längere Therapiedauer liegt aktuell nicht vor, eine längere additive Therapiedauer könnte tumorbiologisch – aufgrund der residuellen Tumorzellen – jedoch sinnvoll sein. Zur Klärung sind weitere randomisierte Studien notwendig.

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 [541] mit 29,1 Monaten vs. 18,0 Monaten (HR 0,55; 95 % CI 0,32-0,96) [541].

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

Wenn möglich, sollten Patienten dazu angehalten werden, an klinischen Therapiestudien teilzunehmen. Nur so kann die optimale Dauer und Art der adjuvanten Therapie bestimmt bzw. weiter optimiert werden. 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 [531], [532], [535], [536].

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Das Lebensalter sollte keinen generellen Ausschluss für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms darstellen.	
	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 [531], 20 und 79 Jahren [536] bzw. 30-81 Jahren [538].

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.

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine adjuvante Chemotherapie sollte bei einem ECOG-Performance Status von 0 bis 2 durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In die publizierten Studien zur adjuvanten Chemotherapie wurden Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0-2 bzw. einem Karnofsky-Index von 50-100 % bzw. einer Lebenserwartung von über 3 Monaten eingeschlossen [531], [532], [533], [535], [536]. Obwohl Daten zeigen, dass das Überleben von Patienten mit Pankreaskarzinom mit dem ECOG korreliert [542], gibt es keine Daten, die nahelegen, dass Patienten mit einem (postoperativen) 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 [538].

Bei Patienten mit einem ECOG Performance Status von >2 sollte die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie auch unter Berücksichtigung der Lebenserwartung individuell gestellt werden [531], [532], [533], [535], [536].

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A	Bei einem ECOG 0-1 soll eine adjuvante/additive Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erfolgen.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[538]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Kombinationschemotherapie mit mFOLFIRINOX führt zu einer signifikanten und klinisch hoch relevanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie der 3-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie. Diese ist damit Therapie der 1. Wahl bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) unter 80 Jahren. Zu berücksichtigen ist eine im Vergleich zur Therapie des metastasierten Pankreaskarzinoms reduzierte Dosierung von Komponenten des FOLFIRINOX Protokolls als sogenanntes modifiziertes (m)FOLFIRINOX mit Irinotecan 150 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 500 mg/m² und 5-FU 2400 mg/m²/46h. Allerdings steht aufgrund der vorhandenen Evidenz, aber auch aufgrund klinischer Erfahrung diese Therapie nur für Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0-1 zur Verfügung. Um allen Patienten den Zusatznutzen dieser hochwirksamen Therapie zu ermöglichen, kann bei einem durch die Operation/Operationsfolgen bedingten ECOG > 1 eine Rekonvaleszenz von bis zu 12 Wochen nach Operation abgewartet werden. Die o. g. Effekte wurden mit einer Dosisintensität von ca. 50 % mFOLFIRINOX erzielt, so dass entsprechende erforderliche Dosisreduktionen möglich und sinnvoll sind [538].

7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Bei einem ECOG > 1-2 sollten die folgenden adjuvanten/additiven Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) Gemcitabin + Capecitabin	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[531], [532], [533], [535]	
	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 [539]. Dies wird auch in der aktuellen NICE-Leitlinie so empfohlen [127].

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 dukalen Adenokarzinoms des Pankreas verglichen [535]. 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 %) [531], [532], [533], [535]. 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 [537]. 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 APACT Studie erhoben. Hier ergab sich nach den bisherigen Ergebnissen kein Unterschied im primären Studienendpunkt [543], 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 [544].

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	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei einer Gemcitabin-Unverträglichkeit sollte alternativ eine adjuvante Therapie mit 5-FU erfolgen.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[535]	
	Starker Konsens	

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante Chemotherapie sollte innerhalb von 12 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	
Evidenzlevel 2, 4 Oxford 2011	2: [545] , [546] 4: [547] [545] , [546] , [547]	
	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 [\[538\]](#).

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) [\[545\]](#).

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) [\[547\]](#).

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 [127] 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	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Nach einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 1 - 4 Oxford 2011	1: [534], [548] 2: [533], [549], [550], [551], [552], [553], [554], [555], [556], [557] 3: [558] 4: [559], [560] [533], [534], [548], [549], [550], [551], [552], [553], [554], [555], [556], [557], [558], [559], [560]	
	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 [549] 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 [550], [551], [552], [553]: Die EORTC-Studie [554] 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 peripankreatische 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. [533] (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. [555] 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. [558]) sind aufgrund des Studiendesigns und der Studiendurchführung nicht geeignet, sichere Ergebnisse zu zeigen. Eine Metaanalyse zeigt ebenfalls keinen Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom [534]. 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 [561]. 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 [555], [556]. 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 Pankreaskopfkarcinomen wird in erster Linie auf die Guideline des RTOG Consensus Panels [562] verwiesen und auch auf die damit übereinstimmenden Empfehlungen von Brunner et al. [560] und Sun et al. [548] für die elektive Lymphknotenstationenbestrahlung.

Zum Nutzen einer adjuvanten Strahlentherapie allein wurde in der systematischen Recherche lediglich eine einzige prospektive Fallserie von 1992 identifiziert [559], 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.

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion beim Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[549], [555], [556], [558], [563], [564]	
	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 [549], [558], [563]. Der Anteil der Strahlentherapiekomponente an diesem Ergebnis ist allerdings nicht beurteilbar, da direkte Vergleiche zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie fehlen.

Butturini et al. [564] 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 [555], [556]. Die Häufigkeit isolierter lokaler Erstrezidive war mit 13 % in der Studie von van Laethem nach Radiochemotherapie gering [555]. 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/Perioperative Therapien bei kurativ intendierter chirurgischer Resektion

Resektable und borderline-resektabel Situation

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad B	Eine neoadjuvante alleinige Chemotherapie oder Strahlentherapie sollte Patienten mit einem als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	
Evidenzlevel 1 - 4 Oxford 2011	1: [565] , [566] , [567] , [568] 2: [569] , [570] 4: [571] , [572] , [573] , [574] , [575] , [576] , [577] , [578] [565] , [566] , [567] , [568] , [569] , [570] , [571] , [572] , [573] , [574] , [575] , [576] , [577] , [578]	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit einem als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom kann eine Gemcitabin-basierte präoperative simultane Chemostrahlentherapie angeboten werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[579] , [580]	
	Starker Konsens	

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem als borderline resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[579] , [580]	
	Konsens	

Hintergrund

Die aktuelle Studienlage zur neoadjuvanten/perioperativen beim resektablen Pankreaskarzinom ist komplex [565], [566], [567], [581], [127]. Hierzu tragen u.a. uneinheitliche Einschlusskriterien bzw. der Einschluss von Patienten mit sowohl resektablen als auch borderline resektablen Pankreaskarzinomen, aber auch methodische Unstimmigkeiten in den vorliegenden klinischen Studien bei. Für die Interpretation der aktuellen Studienlage bei primär resektablen Pankreastumoren und der hieraus abzuleitenden Evidenz- und Empfehlungsgrade ist hervorzuheben, dass aufgrund der biologischen Patientenselektion adjuvante Therapiestudien (Randomisation nach erfolgter R0/R1-Resektion und entsprechender postoperativer Rekonvaleszenz) nur sehr eingeschränkt mit neoadjuvanten Therapiestudien (Randomisation direkt nach Diagnosestellung) verglichen werden können.

Tumorbiologisch erscheint die neoadjuvante systemische Chemotherapie auch beim resektablen Pankreaskarzinom auf Grund der sehr frühen Metastasierungskompetenz dieser Tumorentität sinnvoll [582]. Potenzielle Vorteile dieses Konzeptes sind eine frühe systemische Behandlung existierender Mikrometastasen, eine bessere Verträglichkeit der Chemotherapie, eine Risikoreduktion für eine intraoperative Tumorzellverschleppung, eine verbesserte Gewebs-Oxygenierung, 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 [571], [583], [584]. 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 [585] mit 18,8 vs. 14,8 Monaten und einem deutlich stärkeren Effekt für die tatsächlich resezierten Patienten mit 21,6 vs. 15,0 Monaten [586]. 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) [586].

Neoadjuvante Therapie vs. primäre Resektion

Es liegen aktuell mehrere randomisierte Studien zum direkten Vergleich einer neoadjuvanten Therapie (Chemo- oder Chemostrahlentherapie) mit einer primären Resektion plus adjuvante Chemotherapie beim resektablen/borderline-resektablen Pankreaskarzinom vor, aber auch schon Studienergebnisse, die verschiedene neoadjuvante Therapien miteinander vergleichen [587].

Die Daten der randomisierten Phase III Studie PREOPANC zeigten für resektable, aber in erster Linie für borderline-resektable Pankreaskarzinome eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Gemcitabin (300 mg/m^2 wöchentlich während der Bestrahlung) im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin [570]. In dieser Studie wurde allerdings borderline-Resektabilität durch eine arterielle Ummauerung von lediglich bis zu maximal 90° definiert – abweichend zu den unter Abschnitt 6.3.1 genannten Kriterien, in der Borderline noch bei $< 180^\circ$ Ummauerung festgestellt wird. Die R0-Resektionsrate konnte durch die präoperative Radiochemotherapie mit 71 % (51 von 72 Patienten) gegenüber 40 % (37 von 92 Patienten) signifikant erhöht werden ($p < 0,001$) [570]. In der Langzeitauswertung dieser Studie ergab sich für die Gesamtgruppe ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der perioperativen Therapie (0.73; 95% KI 0.56-0.96). In der Gruppe der neoadjuvant radiochemotherapierten

Patienten lag das mediane Überleben bei 15,7 Monaten vs. 14,3 Monate bei den primär operierten Patienten. Der Unterschied in der 5-Jahres Gesamtüberlebensrate bei 20,5% (95% CI, 14,2 bis 29,8) in der neoadjuvanten Radiochemotherapiegruppe und der primär Operierten bei 6,5% (95% CI, 3,1 bis 13,7). Dieser Vorteil zeigte sich v.a. bei der nach o.g. Kriterien als borderline-resektabel definierten Subgruppe (nicht stratifizierte HR 0.67, 95% KI 0.45-0.99 vs. resektable Subgruppe: HR 0.79; 95% KI: 0.54-1.16) [573].

In die japanische PREP2/JSAP-05 Studie wurden 364 Patienten mit einem 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) [588].

In die Phase II PACT-15 Studie wurden in einem 3-armigen Studiendesign n=88 Pat eingeschlossen und die Effektivität von adjuvant Gem/adjuvant PAXG (Gem/Cis/Nab-Paclitaxel) und neoadjuvant/perioperativ PAXG verglichen. Es zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung der R0 Resektionsrate von 28,6 auf 53,1% (primärer Endpunkt) sowie ein OS-Vorteil mit 20,4 vs 26,4 vs 38,2 Monaten [589].

Das statistische Design der randomisierten Phase II NEONAX Studie (n=118 eingeschlossene Patienten) beruhte primär nicht auf einem direkten Vergleich NAT versus primäre Resektion plus adjuvante Chemotherapie. Sie zeigt allerdings, dass fast alle Patienten die präoperative Therapie durchlaufen, ein erheblicher Anteil der Patienten (42%) postoperativ wegen Komplikationen aber keine adjuvante Therapie erhielten. Numerisch ergab sich ein längeres Gesamtüberleben für den neoadjuvanten Studienarm mit 25,5 versus 16,9 Monaten [590]. Auch die Komplettierung der adjuvanten Therapie war bei NAT höher mit 42% versus 27%.

Eine aktuelle chinesische monozentrische Phase III Studie (NCT03750669) mit n=324 randomisierten Patienten konnte durch den Einsatz einer neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie (neoadjuvant Gem/nab-Paclitaxel gefolgt mFOLFIRINOX, adjuvant 4 Zyklen Chemotherapie) im Vergleich zur primären Resektion plus 12 Zyklen mFOLFIRINOX adjuvant eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigen: 35,4 vs 27,2 Monaten, HR 0,73 (0,53-1,0) [591]. Die adjuvante Chemotherapie war nicht standardisiert, 75% der Pat hatten in beiden Armen die Kombination aus Gemcitabin mit Capecitabin erhalten.

In der randomisierten Phase II NORPACT-1 Studie, in die n=140 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte sich beim Vergleich zwischen primärer Resektion plus adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX (12 Zyklen) und neoadjuvanter bzw. perioperativer Therapie (4 Zyklen mFOLFIRINOX neoadjuvant/8 Zyklen adjuvant) trotz einer deutlichen Verbesserung der R0-Resektionsrate von 39% auf 56% im neoadjuvanten/perioperativen Arm, eine Verschlechterung der Überlebensrate zum Zeitpunkt 18 Monate mit 73% nach primärer Resektion plus adjuvanter Chemotherapie vs 60% bei NAT. Allerdings haben 16/77 (21%) Patienten im neoadjuvanten Arm keine neoadjuvante Therapie mit mFOLFIRINOX erhalten und nur bei einem Teil wurde die adjuvante Therapie mit mFOLFIRINOX protokollgerecht umgesetzt [592].

Die PANACHE01-PRODIGE48 Phase II Studie randomisierte (2:2:1) 153 Patienten in einem 3armigen Studiendesign: Präoperativ 4 Zyklen mFOLFIRINOX versus 4 Zyklen FOLFOX vs primäre Resektion und adjuvante Therapie. Das 1 Jahr EFS zeigte sich mit

51,4% versus 43,1% versus 38,7% zugunsten einer NAT mit mFOLFIRINOX verbessert [593].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der definitive Stellenwert einer neoadjuvanten/perioperativen Chemotherapie bei bereits primär als resektabel eingeschätzten Tumoren weiterhin nicht abschließend geklärt und Gegenstand laufender randomisierter Phase 3 Studien ist.

Die aktuell laufenden Studien ALLIANCE A021806 (NCT04340141) und PREOPANC-3 (NCT04927780) vergleichen jeweils die Wirksamkeit von Resektion + adjuvanten mFOLFIRINOX mit perioperativer Gabe von mFOLFIRINOX (in beiden Studien 8 Zyklen neoadjuvant, 4 Zyklen adjuvant mFOLFIRINOX) und werden zur finalen Beurteilung des Nutzens entscheidend beitragen können.

Auswahl des optimalen neoadjuvanten/oder perioperativen Therapieregimes

Obwohl schon Studienergebnisse vorliegen, die verschiedene neoadjuvante Therapien miteinander vergleichen kann aktuell weder ein bestimmtes Therapieregime noch eine bestimmte Therapiedauer als Standard in der perioperativen/neoadjuvanten Therapie beim resektablen bzw. borderline-resektablen Pankreaskarzinom definiert werden.

Die PREOPANC-2-Studie [594] ist eine randomisierte Phase-III-Studie der Dutch Pancreatic Cancer Group. Ziel war es, zu untersuchen, ob neoadjuvantes FOLFIRINOX über 8 Zyklen gegenüber einer perioperativen neoadjuvanten Gemcitabin-basierten Radiochemotherapie (CRT) das Gesamtüberleben bei Patienten mit resektablem oder anatomisch borderline resektablem Pankreaskarzinom verbessert. 375 Patienten wurden randomisiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt OS: mOS 21,9 Monate (FOLFIRINOX) vs. 21,3 Monate (CRT), HR 0,88. Auch das PFS war vergleichbar (mPFS 12,1 vs. 11,9 Monate, HR 0,84). Die pathologische pCR-Rate war in der FOLFIRINOX-Gruppe numerisch höher (10% vs. 5%), die CRT-Gruppe wies dagegen mehr ypN0-Resektionen auf.

Die SWOG 1505-Studie [595] ist eine randomisierte Phase-II-Studie im „Pick-the-winner“-Design. Ziel war es, das 2-Jahres-Gesamtüberleben (OS) unter perioperativer Chemotherapie (neoadjuvant + adjuvant) beim resektablen Pankreaskarzinom zu bestimmen und das vielversprechendere Regime für eine nachfolgende Phase-III-Studie zu identifizieren. Es wurden 147 Patienten eingeschlossen und 1:1 randomisiert. Keiner der beiden Arme erreichte den vordefinierten Schwellenwert von 40% für die 2-Jahres-OS-Rate: mFOLFIRINOX erzielte 47% (95%-KI 31–61%), Gemcitabin/nab-Paclitaxel 48% (95%-KI 31–63%), mit einem medianen OS von 23,2 bzw. 23,6 Monaten. Die Resektionsrate lag in beiden Armen bei ca. 70–73%, die R0-Resektionsrate bei 85%. Ein wichtiger Nebenfund war, dass 29% der eingeschlossenen Patienten bei zentraler Radio-logieüberprüfung die Resektabilitätskriterien nicht erfüllten und so nur 102 Patienten auswertbar waren. Beide perioperativen Regime zeigten somit vergleichbare Effektivität und akzeptable Sicherheit.

Die CASSANDRA-Studie (PACT-21 [596]) ist eine randomisierte Phase-III-Studie mit 2x2-Faktordesign an 17 italienischen Zentren. Ziel war es, die Überlegenheit des neuen PAXG-Regimes gegenüber mFOLFIRINOX als präoperative Chemotherapie bei resektablem oder borderline-resektablem Pankreaskarzinom zu untersuchen. Es wurden 260 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Beide Studienarme erhielten mindestens 4 Monate präoperative Chemotherapie alle 14 Tage: PAXG (Cisplatin, nab-

Paclitaxel, Capecitabin oral, Gemcitabin) oder mFOLFIRINOX. Im 2x2-Design schloss sich dann eine zweite Randomisierung zu 2 weiteren Chemotherapiemonaten prä- oder postoperativ an. PAXG verlängerte das mEvent Free Survival (mEFS) signifikant: 16,0 vs. 10,2 Monate (HR 0,63; 95%-KI 0,47–0,84; $p=0,0018$). PAXG erzielte zudem höhere CA19-9-Ansprechraten (88% vs. 64%) und mehr ypN0-Resektionen. Das mediane OS tendiert zugunsten von PAXG (32,1 vs. 26,4 Monate), ist jedoch noch statistisch noch unreif. CASSANDRA ist die erste Phase-III-Studie mit signifikanter EFS-Verbesserung eines neoadjuvanten Therapieregimes gegenüber mFOLFIRINOX. Kritisch ist hier jedoch anzumerken, dass im Gegensatz zu anderen Studien, auch ein Ca19-9-Anstieg als Event gezählt wurde. Ebenso ist bemerkenswert, dass die Therapieverlängerung neoadjuvant von 4 auf 6 Monate keinen signifikanten Einfluss auf das EFS oder das mOS zeigte.

Stellenwert der neoadjuvanten Chemostrahlentherapie in der resektablen bzw. borderline-resektablen Situation

Bezüglich des Stellenwertes einer neoadjuvanten Chemoradiotherapie bei resektablen bzw. bei borderline-resektablen Pankreaskarzinom liegen neben den bereits erwähnten PREOPANC-1 und -PREOPANC-2 Studien weitere randomisierte Studien vor, welche eher die Präferenz für eine alleinige Kombinationschemotherapie (sofern möglich und durchführbar) in der neoadjuvanten Situation (v.a. bei borderline-resektablen Tumoren) unterstützen:

Eine multizentrische Phase II-Studie randomisierte zwischen sofortiger Resektion und einer neoadjuvanten Radiochemotherapie jeweils mit adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit resektablen Pankreaskopfkarzinomen, Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben [597]. 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 [597].

In die 4-armige Phase-2 ESPAC-5F Studie wurden 90 Patienten mit ausschließlich borderline-resektablen Pankreaskarzinom eingeschlossen. Eine direkte Resektion wurde mit einer neoadjuvanten Therapie bestehend aus Gemcitabin plus Capecitabin oder FOLFIRINOX oder einer Radiochemotherapie verglichen [598]. 90% der Patienten im direkten Resektionsarm, 68% nach GemCap, 85% nach FOLFIRINOX und nur 63% nach neoadjuvanter Radiochemotherapie wurden im FAS (full analysis set) tatsächlich reseziert, die R0 Raten betrugen 14% bei primärer Resektion und 23% nach neoadjuvanter Therapie ($p=0,49$). Das 1 Jahres-DFS wurde durch die neoadjuvante Therapie verbessert mit 33% vs 59% (HR 0,53 [95% CI 0,28–0,98], $p=0,016$). Ebenso wurde das 1 Jahres-Überleben durch eine neoadjuvante Therapie verbessert 39% (primäre Resektion) vs. 78% (GemCap) vs 84% (FOLFIRINOX) vs. nur 60% (RCT) ($p=0,0028$), allerdings handelte es sich bei der ESPAC 5F um eine Feasibility-Studie [598].

In einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie (Alliance A021501) [599] wurden ebenfalls nur Patienten mit borderline-resektablem Pankreasadenokarzinom ($N=126$) eingeschlossen. Arm 1 erhielt 8 Zyklen mFOLFIRINOX allein, Arm 2 erhielt 7 Zyklen mFOLFIRINOX gefolgt von hypofraktionierter Radiotherapie (SBRT 33–40 Gy/5 Fraktionen oder HIGRT 25 Gy/5 Fraktionen). Der primäre Endpunkt (18-Monats-Gesamtüberleben, OS) wurde im mFOLFIRINOX-Arm mit 66,7% (95% KI: 56,1–79,4%)

erreicht und übertraf die historische Kontrollrate von 50%. In Arm 2 (CTX plus SBRT) betrug die 18-Monats-OS-Rate lediglich 47,3% (95% KI: 35,8–62,5%). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 29,8 Monaten (Arm 1) vs. 17,1 Monaten (Arm 2); der Unterschied zwischen beiden Armen war statistisch nicht signifikant, da es sich um eine einarmig gepowerte Phase-II-Studie handelt und kein formaler Gruppenvergleich als primärer Endpunkt vorgesehen war. Damit erfüllte mFOLFIRINOX als einziger Arm das vorab definierte Aktivitätskriterium beim borderline-resektablen PDAC. Ein statistisch signifikanter oder durch einen direkten Gruppenvergleich belegter Überlebensvorteil gegenüber der Kombination mit hypofraktionierter Radiotherapie lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten; der Stellenwert der SBRT in Verbindung mit mFOLFIRINOX in diesem Setting bleibt daher offen.

7.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Sogenannte Targeted Therapies, immuntherapeutische Ansätze und Hyperthermiekonzepte sollten außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms nicht angewendet werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Vielzahl von sogenannten Targeted Therapies, insbesondere in der aufkommen- den Ära der KRAS-Inhibition, aber auch immuntherapeutische Ansätze und Hyperthermiekonzepte waren und sind Gegenstand klinischer Studien, sollten aber weiterhin außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms nicht angewendet werden.

7.3 Therapieoptionen in der lokal fortgeschrittenen Situation

7.3.1 Induktionschemotherapie

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad A/B	Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie durchgeführt werden. Die Dauer der Induktionschemotherapie sollte mindestens 3 Monate betragen. Eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie sollte bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
Evidenzlevel 2, 4 Oxford 2011	2: [600] , [601] 4: [322] , [372] , [602] , [603] , [604] , [605] [322] , [372] , [600] , [601] , [602] , [603] , [604] , [605]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Therapie des lokal fortgeschrittenen, primär irresektablen Pankreaskarzinoms (LAPC) hat in den letzten Jahren einen Paradigmenwandel von einem rein palliativen zu einem potentiell kurativen Behandlungsziel (chirurgische Konversionstherapie) erfahren. Seit der pivotalen NEOLAP-Studie [\[606\]](#), die erstmalig eine sekundäre Resektabilität als primären Endpunkt beim LAPC untersucht hat, wurden mehrere prospektive Phase II-III Studien und eine große retrospektive transatlantische Fallserie publiziert, die nach moderner Induktionstherapie (= Kombinations-Chemotherapie +/- lokale Strahlentherapie) sekundäre Resektionsraten von ca. 20% bestätigt haben. Daher sollte eine Konversionstherapie als wichtiges Behandlungsziel für alle LAPC-Patienten angestrebt werden, da resezierte Patienten ein signifikant längeres medianes und 5-Jahres Überleben aufweisen. Zu beachten ist jedoch, dass die sekundäre Resektabilität beim LAPC nach einer Induktionstherapie nicht anhand der klassischen Bildgebungs-basierten Kriterien beurteilt werden kann und daher alle Patienten in ausreichend gutem Allgemeinzustand ohne eindeutige lokale oder systemische Krankheitsprogression und/oder biochemischen Ansprechen nach einer Induktionstherapie chirurgisch exploriert werden sollten.

Wichtig ist jedoch festzuhalten, dass bei der Mehrzahl (ca. 75%) der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom eine sekundäre Resektion des Primärtumors auch nach chirurgischer Exploration in kurativer Intention nicht möglich ist und unterlassen werden soll. Diese Irresektabilität kann sowohl tumorbedingt als auch durch andere Faktoren wie z.B. Komorbiditäten bestimmt sein. Die Therapie hat daher für die Mehrheit der Patienten primär palliativen Charakter. Die Basis der Behandlung ist eine primäre Systemtherapie im Sinne einer Induktionstherapie dar, die sich an den Grundsätzen der metastasierten Situation orientiert (siehe Kapitel 8). Jedoch kann die Therapie auf Grund des lokalisierten Tumorgeschehens bei

Abwesenheit von Fernmetastasen um lokale, nicht-chirurgische Therapieoptionen wie eine simultan zur Chemotherapie durchgeführte Therapie mit tumor treating fields (TTF) [607] (siehe Kapitel 0) oder einer sequentiellen RCT ergänzt werden kann (siehe Kapitel 0). Diese sollen die lokale Tumorkontrolle verbessern, eventuell sekundäre Resektabilität ermöglichen, Lebensqualität erhalten sowie Schmerzen lindern.

Induktionschemotherapie:

Die primäre systemische Kombinations-Chemotherapie bildet für Patienten mit einem ausreichend guten Allgemeinzustand (ECOG 0/1) das Rückgrat der modernen multimodalen Behandlung des LAPC mit dem Ziel einer verlängerten Krankheitskontrolle und, wann immer möglich, einer Konversion auf eine sekundäre Resektion. Die aktuell eingesetzten Induktionschemotherapie-Schemata (FOLFIRINOX/NALIRIFOX oder Gemcitabin+nab-Paclitaxel) wurden aus zulassungsrelevanten Phase-III-Studien in der metastasierten Situation abgeleitet [608], [609], [367] und konnten in mittlerweile vorliegenden randomisierten Phase II - III Studien beim LAPC gegenüber einer Monotherapie mit Gemcitabin ein verbessertes Gesamtüberleben sowie ein höheres Resektionspotenzial demonstrieren. Direkte Vergleiche zwischen verschiedenen Kombinations-Chemotherapieschemata legen beim lokalisierten PDAC in randomisierten Phase II Studien bisher keinen signifikanten Vorteil für ein Kombinationschemotherapie-Regime nahe. Bei Patienten mit bekannten BRCA1/2- oder PALB2-Mutationen sollten allerdings Platin-basierte Therapieprotokolle priorisiert werden. Aktuelle Studien zur weiteren Optimierung von Kombinationschemotherapien weisen auf eine Überlegenheit von simultanem oder sequentiellem Einsatz von 4 wirksamen Substanzen (5-FU, Platinderivat, Gemcitabin, nab-Paclitaxel) beim PDAC hin, wobei bisher aber keine Daten für diese Schemata beim LAPC vorliegen. Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) und/oder relevanten Komorbiditäten, die nicht für diese Kombinationschemotherapien in Frage kommen, kann entweder Gemcitabin Mono oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel in einer dosisreduzierten Form verabreicht werden [610]. Die optimale Dauer einer Induktionschemotherapie beim LAPC ist nach wie vor unklar, wobei aber alle bisher publizierten Studien eine Mindest-Therapiedauer von 3 Monaten vorgesehen hatten. In der Praxis erfordern Entscheidungen über die Dauer und Intensität einer Induktionschemotherapie sowie den Zeitpunkt der Evaluation einer lokalen Therapiemaßnahme (Strahlentherapie und/oder chirurgische Exploration) eine sorgfältige individuelle Abwägung, die sich am dynamischen Therapieansprechen (klinisch, biochemisch und bildmorphologisch) und der Therapieverträglichkeit orientiert, anstatt an einem festen, zeitbasierten Ansatz.

7.3.2 Ergänzende, lokale, nicht-chirurgische Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad 0	Bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom kann eine Kombination aus elektrischen Wechselfeldern (TTF, tumor-treating fields) mit Chemotherapie (Gemcitabin plus nab-Paclitaxel) eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[611]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Neuere Ansätze der Lokalthherapie, wie die apparativ-interventionelle Therapie mit alternierenden elektrischen Feldern (Novo-TTF) können Patienten mit neu diagnostiziertem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom ohne Fernmetastasen in Verbindung mit einer Induktionschemotherapie (hier nab-Paclitaxel und Gemcitabin) angeboten werden.

Diese Kombination hat in der Phase III PANOVA Studie mit 571 randomisierten Patienten gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit nab-Paclitaxel und Gemcitabin eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (16,2 Monate vs. 14,2 Monate, HR: 0,82, $p=0,039$) und eine Verlängerung der schmerzfreien Zeit (15,2 Monate vs. 9,1 Monate, HR: 0,74, $p=0,027$) erzielt [\[607\]](#). Weder die progressionsfreie Zeit, die lokale progressionsfreie Zeit, noch die Ansprechraten ließen sich verbessern. 76,3% der Patienten entwickelten Hautreaktionen, meist milder und moderater Ausprägung. Mit einer Abbruchrate von 28% innerhalb der ersten 4 Wochen ist zu rechnen. In dieser Studie war allerdings eine chirurgische Exploration hinsichtlich einer sekundären Resektabilität nicht vorgesehen.

Die Nutzung über eine Progression hinaus ist ebenso wie der Einsatz im Rezidiv nicht untersucht. Eine Übernahme der Kosten durch die Versicherungen ist derzeit nicht gesichert.

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	Nach einer dreimonatigen Polychemotherapie kann bei Patienten bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem, primär nicht resektablen Pankreaskarzinom die Möglichkeit einer Radiochemotherapie ebenso wie die Fortsetzung der Chemotherapie angeboten werden, sofern es bis dahin nicht zu einer Erkrankungsprogression gekommen ist. Ziel der RCT ist die Verbesserung der lokalen Kontrolle und ebenso wie bei einer fortgesetzten Chemotherapie die Konversion in eine kurativ resektable Situation.	
Evidenzlevel 2, 4 Oxford 2011	2: [612] 4: [600]	
	Konsens	

Hintergrund

Strahlentherapeutische Verfahren, insbesondere eine Radiochemotherapie nach primärer Induktionschemotherapie können die Konversion des LAPC in ein resektables Pankreaskarzinom unterstützen [\[612\]](#) und bei ausbleibender Resektabilität die lokale Tumorkontrolle verbessern [\[600\]](#) aber auch Teil des palliativen Behandlungskonzeptes sein.

In der CONKO-007 war die Evaluation der Resektabilität integraler Bestandteil der Studie. Nach einer dreimonatigen Chemotherapie erfolgte entweder eine Radiochemotherapie gefolgt von einem Zyklus Chemotherapie mit Gemcitabin oder die Fortführung der initial gewählten Chemotherapie, präferentiell FOLFIRINOX für weiter drei Monate. Letztlich wurden 38% der randomisierten Patienten chirurgisch exploriert und bei 22% eine R0-Resektion herbeigeführt. Die R0-Resektion war mit einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (HR: 0.525, $p < 0.001$).

Angesichts der Bedeutung der Konversionschirurgie ist es relevant, dass eine konsolidierende Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie mindestens gleichwertig geeignet ist, die Basis für einer R0-Resektion zu legen wie eine alleinige Induktions-Kombinationschemotherapie.

In der CONKO-007 betrug die R0-Rate nach Radiochemotherapie 25% verglichen mit 18% nach Chemotherapie ($p = 0,113$) mit einer identischen postoperativen Mortalität von 8% in beiden Behandlungsarmen [\[612\]](#). Bezogen auf die Subgruppe der operierten Patienten ergaben sich signifikante Unterschiede in der R0-Resektionsquote mit 69% versus 50% ($p = 0.04$). Parameter, die auf eine stärkere Remission hindeuten (pCR, pN0, negativer pCRM) waren nach RCT häufiger als nach Chemotherapie, wobei ein tumorfreier Schnittrand ($> 1\text{ mm}$) prognostisch bedeutsam war [\[612\]](#).

Dennoch konnten Patientengruppen mit stabilem Erkrankungsgeschehen nach Induktionschemotherapie, die a priori von einer Substitution der Kombinationschemotherapie durch eine Radiochemotherapie profitieren, bisher nicht herausgearbeitet werden. Allerdings erreichten in der CONKO-007 Studie Patienten mit biochemischer

Remission (CA 19-9- Abfall) ein 5 Jahresüberleben von 11,9 % nach RCT vs. 4,2% nach fortgesetzter Chemotherapie (HR: 0.84, 95% 0.62-1.13) [\[612\]](#).

Sofern eine Bestrahlung in eine neoadjuvante Behandlungsstrategie bei einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom integriert werden soll, empfiehlt sich eine Radiochemotherapie mit einem normofraktionierten Konzept in Kombination mit Gemcitabin oder Capecitabin. Für hypofraktionierte neoadjuvante Konzepte beim primär nicht resektablen Pankreaskarzinom fehlen bisher die Daten zur Durchführbarkeit der Resektion.

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Das radioonkologische Bestrahlungskonzept sollte aus einer normofraktionierten simultanen Radiochemotherapie bestehen (Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy, Gesamtdosis von ca. 50 Gy).	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[612] , [600]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Normofraktionierte Bestrahlungsprotokolle in einem Dosiskorridor von 45-56 Gy wurden in den relevanten Studien (LAP07 und der CONKO-007) 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. In der CONKO-007 Studie verstarb kein Patient therapiebedingt im Radiochemotherapiearm. Resektionen gelten nach einer Dosis von 50.4 Gy als sicher [\[612\]](#).

In der LAP07-Studie konnte nach einer dreimonatigen Gemcitabin-Therapie +/- TKI die Radiochemotherapie mit 54 Gy+ Capecitabin 2 x 800mg/m² täglich sicher durchgeführt werden. Die Integration der Radiochemotherapie führte in der hinsichtlich ihres primären Endpunkte OS negativen LAP07 Studie allerdings zu keiner Verbesserung des Überlebens (15,2 vs. 16,5 Monate; p=0,83): Einige sekundäre Endpunkte deuten auf eine höhere lokale Effektivität hin. Der Einsatz der Radiochemotherapie ging mit einer längeren therapiefreien Zeit (6,1 Mo vs. 3,7 Mo, p =0,02) und einer besseren lokalen Kontrolle einher (32% vs. 46% lokale Rezidive). Die Nebenwirkungsrate war der Chemotherapie vergleichbar. Eine Resektion war nicht vorgesehen [\[600\]](#).

Die Radiochemotherapie in der CONKO-007 Studie erfolgte mit 50,4 Gy und weekly Gemcitabin gefolgt von einem weiteren Kurs Gemcitabin nach einer Induktionschemotherapie, die präferentiell mit FOLFIRINOX durchgeführt wurde. Die Rate fataler Komplikationen unterschied sich nicht zwischen dem Radiochemotherapiearm und dem Arm der alleinigen Chemotherapie (RCT: 0%, Chemotherapie: 1,7%). Die Prüfung der Resektabilität war integraler Bestandteil der Studie [\[612\]](#). Das Behandlungskonzept ließ die Möglichkeit der späteren Exploration zu. Durch die Radiochemotherapie reduzierte sich das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv von 63,2% auf 46,9% ohne

akzelerierte Fernmetastasierung durch die reduzierte Chemotherapie im Experimentalm. Es wurde ein identisches medianes Überleben von Chemotherapie und RCT von 15 Monaten nach Randomisation erreicht.

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B/0	Als Kombinationspartner können entweder Gemcitabin oder Capecitabin eingesetzt werden. Die Auswahl sollte nach dem vertretbaren Toxizitätsprofil getroffen werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[613] , [612]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Innerhalb der SCALOP Studie wurde die simultane Gabe von Gemcitabin 300mg/m² wöchentlich mit Capecitabin 830mg/m² BID parallel zur Bestrahlung verglichen. Die hämatologischen Nebenwirkungen (0 % vs. 18 %) und die nichthämatologischen Nebenwirkungen (11,1 % vs. 26,3 %) waren geringer und das mediane OS moderat um 3,0 Monate länger (17,6 vs. 14,6 Monate; HR 0,68) bei der Einnahme von Capecitabin als bei Gemcitabin [\[613\]](#). 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 [\[614\]](#). Zudem wurden sowohl in der CONKO-007 Studie als auch in den PREOPANC-Studien Gemcitabin zur Strahlentherapie eingesetzt. Während in der CONKO 007 Studie 300mg/m² bei einer normofraktionierten Bestrahlung zum Einsatz kam [\[612\]](#), erhielten die Patienten in den PREOPANC Studien 1000mg/m² als dreimalige wöchentliche Gaben zu einer moderat hypofraktionierten Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy [\[579\]](#), [\[594\]](#). 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.

Hochkonformale hypofraktionierte Bestrahlungstechniken: Sofern eine spätere kurative Resektion ausgeschlossen ist, kann beim Pankreaskarzinom durch höhere Bestrahlungsdosen eine höhere lokale Tumorkontrolle erzielt werden verglichen mit einer Radiochemotherapie, entsprechend retrospektiver Analysen [\[615\]](#), [\[616\]](#) und nicht-randomisierten Phase II-Studien [\[617\]](#), [\[618\]](#), [\[619\]](#), [\[620\]](#), [\[621\]](#).

7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Im Rahmen sequentieller Radiochemotherapien können hypofraktionierte intensitätsmodulierte Strahlentherapien durchgeführt werden. Unter konsequentem Einsatz stereotaktischer und bildnavigierender Techniken können bei strikter Beachtung der intestinalen Toleranzdosen Einzeldosen von mehr als 3 Gy eingesetzt werden, bevorzugt im Rahmen prospektiver Studien.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	[622] , [615] , [617] , [618] , [619] , [620] , [621] , [616]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für verschiedene strahlentherapeutische Fraktionierungskonzepte, die eine biologisch äquivalente Dosis von mehr als 70 Gy verabreichen, 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.

Mehrere prospektive multizentrische Phase-II-Studie mit moderater Hypofraktionierung, qualitätsgesicherten Techniken der SBRT konnten hohe lokale Kontrollraten von 78%-81% [\[622\]](#), [\[618\]](#) nach einem Jahr und nach zwei Jahren von 90% - 50% [\[619\]](#), [\[620\]](#) erzielen und nach 3 Jahren von 53% [\[618\]](#) mit Dosierungen von 5x6,5 Gy [\[622\]](#) bis zu 5x 9Gy [\[619\]](#). Dabei lagen die Raten für eine Grad 3 und 4 Toxizität bei 0-14% [\[622\]](#), [\[618\]](#), [\[621\]](#). Langfristige höhergradige gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei 5-11% beobachtet [\[622\]](#), [\[618\]](#), [\[621\]](#). Ergebnisse zur späteren Resektion sind noch nicht in hinreichendem Maß vorhanden.

Neben den moderat hypofraktionierten Schemata zeigen stark hypofraktionierte Schemata (3x12 Gy) höhere Raten der gastrointestinalen Toxizität von 22-27 % Grad 3 [\[616\]](#). Zusätzliche Maßnahmen der hochfrequenten und MRT-basierten Zielvolumenadaptation gingen in einer randomisierten Phase II Studie bei der 5x10 Gy gegeben wurden, mit einer geringen Grad 3 Toxizität von 7% einher. Weitere Phase II Studien sind erforderlich, um die Auswirkungen auf die lokale Kontrolle zu untersuchen [\[617\]](#).

8 Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

8.1 Einführung

Seit den Studien von Mallinson [623], Palmer [624] und Glimelius [625] 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 [626].

Standardoptionen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms sind FOLFIRINOX, NALIRIFOX und Gemcitabin + nabPaclitaxel [627]. Bei reduziertem Allgemeinzustand ist auch eine Monotherapie mit Gemcitabin gut etabliert [628]. 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 Radiochemotherapie nach vorangegangener Chemotherapie liegt beim lokal fortgeschrittenen, primär nicht resektablen Pankreaskarzinom nach bisherigen Kenntnissen vor allem in einer längeren lokalen Tumorkontrolle. In einer Phase-III Studie (CONKO 007) werden bei der alleinigen Behandlung mit FOLFIRINOX vergleichbare Überlebenszeiten und Nebenwirkungsraten erzielt. In jedem Fall sollte unter der Behandlung das Erreichen einer Resektabilität überprüft werden [600], [612].

8.2 Indikation zur Chemotherapie

Systemische Therapien in der Erst- und Zweitlinie

8.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2016</i>	
	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) [629]. In einzelnen Studien verbesserte sie auch die Lebensqualität [625], [628], [629], [630] und führte zu einem klinischen Benefit, d.h. insbesondere zu einem

verringerten Schmerzmittelverbrauch und geringerem Gewichtsverlust [623], [624], [625], [628], [630].

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 [628], [631], [632], [633], [634]. 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 [531], [631], [632], [635], [636]. Ist der reduzierte Performance-Status allerdings durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung bedingt, so kann im Einzelfall auch eine Chemotherapie zur Symptomkontrolle erwogen werden.

8.2	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Es gibt keine Daten, welche die optimale Dauer der Tumorthherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom festlegen. Die Dauer der Behandlung richtet sich daher nach der Verträglichkeit und den Behandlungszielen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

In diesem Zusammenhang wird auf die randomisierte Unicancer/PRODIGE-Studie (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin) hingewiesen, die bei Ansprechen eine Chemotherapieadauer von 6 Monaten empfiehlt. Mit diesem Vorgehen ist im FOLFIRINOX-Arm ein OS von 11,1 Monaten und im Gemcitabin-Arm von 6,8 Monaten erreicht worden [630].

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
Empfehlungsgrad 0	In der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, NALIRIFOX, Gemcitabin + nabPaclitaxel, die sequenzielle Gabe von Gemcitabin/nabPaclitaxel gefolgt von mFOLFOX sowie Gemcitabin plus Erlotinib und die Monotherapie mit Gemcitabin.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[637] , [628] , [638] , [639] , [627] , [640]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, NALIRIFOX, Gemcitabin + nabPaclitaxel, die sequenzielle Gabe von Gemcitabin/nabPaclitaxel gefolgt von mFOLFOX sowie Gemcitabin plus Erlotinib und die Monotherapie mit Gemcitabin.

8.4	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Die Wahl des optimalen Therapieregimes richtet sich vorrangig nach dem ECOG-Performance Status, der Komorbidität und der Präferenz des Patienten. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2016</i>	
	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	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit einem ECOG Performance Status 0-1 profitieren von Kombinationschemotherapien. Diesen Patienten sollten in der Erst- und Zweitlinientherapie Kombinationstherapien angeboten werden. Dagegen sollten Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 eher mit einer Monotherapie behandelt werden. In jedem Fall sollen die Patienten frühzeitigen Zugang zu supportiven Behandlungsoptionen haben. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2016</i>	
	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, $p = 0,40$) [641].

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 [630]. Die NAPOLI-3 Studie zeigte bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom und überwiegend gutem Performance Status (ECOG PS 0-1) für das NALIRIFOX Protokoll ein signifikant besseres Überleben im Vergleich zu Gemcitabin plus nab-Paclitaxel [627].

Für die Kombination von nab-Paclitaxel + Gemcitabin wurde in einer globalen Phase-III-Studie (MPACT) bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom mit gutem Performance Status (Karnofsky-Index 70-100 %) und mit normwertigen Bilirubin ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie gezeigt [642]. 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 [610].

Die SEQUENCE Studie untersuchte die sequenzielle Applikation von Gemcitabin/nab-Paclitaxel gefolgt von mFOLFOX und zeigte im Rahmen einer randomisierten Phase-II Studie einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu Gemcitabin/nab-Paclitaxel allein [640].

Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 und höherem Remissionsdruck (symptomatische Erkrankung) kann bei Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität alternativ zu einer Gemcitabin Monotherapie auch eine Kombinationstherapie mit dosisreduziertem nab-Paclitaxel (100mg/m² anstatt 125mg/m² wöchentlich) und Gemcitabin [610] [s. Evidenztabelle: Evidenzlevel 2] oder eine Kombination aus Gemcitabin mit Erlotinib angeboten werden [638].

Es gibt keine ausreichende Datenbasis dafür, dass das numerische Alter der Patienten für eine Therapieentscheidung herangezogen werden muss. In der Beurteilung der Therapiefähigkeit stehen hier eher Faktoren wie das biologische Alter, die Organfunktion und die Motivation des Patienten im Vordergrund. In diesem Zusammenhang kann aber darauf hingewiesen werden, dass für die PRODIGE-Studie (FOLFIRINOX vs. Gemcitabin) ein Alterslimit von ≥ 76 Jahre festgelegt worden war [630]. 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 [639].

Als Prädiktor für Nebenwirkungen unter einer palliativen Gemcitabin-basierten Therapie wurde der „APC-SAKK Toxicity Score“ entwickelt [643]. Dieser Score beinhaltet vier Variablen (Bilirubin, Nierenfunktion, WBC und ALP) und wurde von den Autoren als klinisch leicht einsetzbar empfohlen [643].

8.3 Monochemotherapie

8.6	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	Wenn Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom eine Monochemotherapie erhalten, dann ist Gemcitabin einer 5-FU Monotherapie vorzuziehen. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2016</i>	
	Starker Konsens	

8.3.1 Gemcitabin-Monotherapie

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Für die Gemcitabin-Monotherapie liegen umfangreiche Erfahrungen aus zahlreichen Phase-III-Studien vor [630], [628], [629], [638], [639], [644]. Die 1-Jahres-Überlebensraten bei einer Therapie mit Gemcitabin betragen 18-20 % [629].

Gemcitabin wurde für die Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms aufgrund einer randomisierten Studie zugelassen, die eine wöchentliche Therapie mit Gemcitabin (1000 mg/m²) mit einer 5-Fluorouracil-Bolus-Behandlung verglich [628]. 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 %) [628].

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 [645].

Eine Gemcitabin-Monotherapie sollte daher bevorzugt bei solchen Patienten eingesetzt werden, bei denen ein reduzierter Allgemeinzustand (ECOG PS ≥ 2) oder eine klinisch relevante Komorbidität den Einsatz einer intensiveren Chemotherapie verhindern. In dieser Konstellation kann auch die Kombination von Gemcitabin mit Erlotinib in Betracht gezogen werden [208].

8.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 3 oder mit schlecht kontrollierter Komorbidität können bei Fortführung der onkologischen Behandlung tumorspezifische Therapien im Rahmen von Einzelfallentscheidungen erhalten. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine ausreichende Evidenz, welche den Nutzen einer Tumorthherapie bei ECOG Performance Status ≥ 3 oder bei Vorliegen einer nicht beherrschten Komorbidität belegt. Im Einzelfall nimmt die Patientenpräferenz bei Therapieentscheidungen eine zentrale Rolle ein [208]. 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 2026
Empfehlungsgrad A	Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000mg/m ² über 30 Minuten) verabreicht werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[646]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die konventionelle Dosierung von Gemcitabin (1000 mg/m² als wöchentliche 30- Minuten Infusion x7 mit einer Woche Pause bzw. danach über 3 Wochen mit 1 Woche Pause) wurde sowohl in der Zulassungsstudie [\[628\]](#) als auch in mehreren Phase-III-Studien getestet [\[208\]](#), [\[630\]](#), [\[629\]](#), [\[638\]](#), [\[639\]](#), [\[644\]](#), [\[646\]](#), [\[647\]](#), [\[648\]](#), [\[649\]](#).

Eine randomisierte Phase-III-Studie zur Gabe von Gemcitabin als „fixed dose rate“-Infusion, bei der eine höhere Dosis eingesetzt und Gemcitabin über einen längeren Zeitraum infundiert wurde (1500 mg/m² für 150 min. alle 2 Wochen) führte im Vergleich zur konventionellen Therapie nicht zu einem signifikant verlängerten Überleben [\[646\]](#). Entsprechend gibt es keine Indikation für die Gabe von Gemcitabin als „fixed dose-rate“-Infusion. Das initial von Burris et al. [\[628\]](#) publizierte Gemcitabin-Regime (1000mg/m² über 30 Minuten i.v.) gilt daher als etablierter Standard.

8.4 Kombinationstherapien

8.4.1 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

8.4.1.1 FOLFIRINOX und NALIRIFOX

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	FOLFIRINOX oder NALIRIFOX sollen 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.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

In einer großen randomisierten Studie wurde ein deutlicher Vorteil des FOLFIRINOX Regimes im Vergleich zu Gemcitabin gezeigt [630]. 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 [630].

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 $p < 0,001$) [630]. Die signifikante Reduktion der QoL-Verschlechterung durch FOLFIRINOX wurde in einer ausführlicheren Analyse später bestätigt [650].

Die Effektivitätsdaten der Phase-III-Studie zu FOLFIRINOX werden durch mehrere Phase-II-Studien und Kohortenanalysen bestätigt [651]. Eine Metaanalyse zum Einsatz von FOLFIRINOX beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zeigt bei 315 evaluable 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) [652].

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 [652], [653]. 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 [538]. Dieses modifizierte FOLFIRINOX-Regime wird mit einer von 180 mg/m² auf 150 mg/m² reduzierten Irinotecan-Dosis und ohne den 5-FU Bolus gegeben.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass FOLFIRINOX eine hocheffektive Behandlungsoption darstellt, die unter sorgfältiger Beachtung der Indikationsstellung und unter Gewährleistung einer adäquaten Supportivtherapie sicher durchführbar ist. Die Behandlung mit FOLFIRINOX soll daher vorrangig Patienten mit einem guten ECOG-Performance Status von 0-1, günstigem Komorbiditätsprofil und gegebener Präferenz in der Erstlinientherapie angeboten werden [127], [208]. 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 [630].

In der NAPOLI-3 Studie, einer randomisierten Phase III Studie, wurde NALIRIFOX mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel verglichen und zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil mit einem medianen Gesamtüberleben von 11,1 Monaten (95% KI 10,0-12,1) vs. 9,2 Monaten (95% KI 8,3-10,6) mit Gemcitabin/nab-Paclitaxel. Das Auftreten einer peripheren Neuropathie war in der NALIRIFOX Gruppe mit 3,2% geringer als in der nab-Paclitaxel-Gruppe mit 5,8%. Die häufigsten Grad 3-4 Nebenwirkungen von NALIRIFOX waren Neutropenie, Hypokaliämie, Diarrhoe und Übelkeit [627].

8.4.1.2

Andere 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

Mehrere Phase-III Studien testeten 5-Fluorouracil-basierte Kombinationschemotherapien. Weder 5-FU/Mitomycin-C [654] noch 5-FU/Gemcitabin/Epirubicin/Cisplatin (PEGFG) [655], noch 5-FU/Cisplatin [656], [657] haben aufgrund geringer Effektivitätsdaten den Weg in die klinische Routine gefunden [658].

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 [659]. 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 %) [660].

8.4.2 Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien

8.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX oder NALIRIFOX nicht tolerieren oder nicht präferieren. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2016</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Der Überlebenszugewinn durch die Kombinationstherapie muss mit den unter dieser Behandlung vermehrt auftretenden Nebenwirkungen und den bei den Patienten bestehenden Komorbiditäten balanciert werden. Einige Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien wurden auch bei Patienten mit einem ECOG kleiner gleich 2 untersucht, im Gegensatz zu FOLFIRINOX und NALIRIFOX, die fast ausschließlich mit einem ECOG von 0-1 untersucht wurden [661], [127], [662], [639].

8.4.2.1 Kombination von Gemcitabin und nab-Paclitaxel

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	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 [639]. Wichtige Einschlusskriterien waren ein Karnofsky-Performance-Status ≥ 70 sowie ein Bilirubinwert $\leq$ oberer Normwert. Dabei erzielte Gemcitabin + nab-Paclitaxel eine hochsignifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (8,5 vs. 6,7 Monate; HR 0,72, $p < 0,001$), welches als primärer Studienendpunkt untersucht wurde. Darüber hinaus wurde eine signifikante Steigerung der Ansprechrates (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 [\[639\]](#). Gemcitabin + nab-Paclitaxel ist für den Einsatz in der Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen. Die MPACT-Studie schloss Patienten mit einem Karnofsky Performance Status KPS ≥ 70 ein. Entsprechend können Patienten mit einem ECOG Performance Status 0-2 behandelt werden [\[127\]](#), [\[642\]](#).

Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurden bei Patienten mit ECOG Performance Status 2 die Sicherheit und Effektivität einer nab-Paclitaxel-Dosis von 100mg/m² und 125 mg/m² in Kombination mit Gemcitabin (Applikation an den Tagen 1, 8, 15 alle 4 Wochen) belegt [\[610\]](#).

8.4.2.2

Sequenzielle Applikation von Gemcitabin/nabPaclitaxel und mFOLFOX

Die sequenzielle Gabe von Gemcitabin/nabPaclitaxel gefolgt von mFOLFOX (6-Wochen-Regime) wurde im Rahmen der SEQUENCE Studie untersucht. In dieser randomisierten Phase-II Studie wurde im Vergleich zur alleinigen Gabe von Gemcitabin/nab-Paclitaxel eine signifikante Verbesserung des 12-Monats-Überlebens (55,3% vs 35,4%; $p=0,02$) sowie auch des Gesamtüberlebens (HR 0,68) beobachtet [\[640\]](#). Allerdings war das Sequence-Regime auch mit einer deutlichen höheren Hämatotoxizität (Neutropenie Grad ≥ 3 , 47% vs 24%) verbunden.

8.4.2.3

Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen

8.13	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[658] , [663]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen wie 5-FU [\[633\]](#), [\[664\]](#), Capecitabin [\[644\]](#), [\[648\]](#), [\[665\]](#), S1 [\[666\]](#), [\[667\]](#), [\[668\]](#), 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; $p=0,01$) [\[663\]](#). Eine weitere Metaanalyse bescheinigt der Kombination von Gemcitabin plus Fluoropyrimidin eine moderate Verbesserung des Überlebens bei höherer Toxizität [\[658\]](#). Die Kombination von Gemcitabin plus S1 erwies sich bei asiatischen Patienten in einer randomisierten Phase-III-Studie gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie als nicht überlegen [\[669\]](#).

8.4.2.4 Andere Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapien

8.14	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[662]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Kombination von Gemcitabin mit Irinotecan [670], [671], Oxaliplatin [631], [646], Cisplatin [632], [647], Cisplatin/Epirubicin/5-FU [655], Pemetrexed [672], Exatecan [673] oder Docetaxel/Cisplatin [674] wurde in randomisierten Phase-III-Studien getestet. Keine dieser Studien konnte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für eine Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapie im Vergleich zu einer Gemcitabin-Monotherapie nachweisen.

Aus mehreren Studien gibt es jedoch Subgruppenanalysen, die nahelegen, dass Patienten mit gutem Performance Status (Karnofsky-Index ≥ 90 % bzw. ECOG 0–1) von Gemcitabin-basierten Kombinationstherapien profitieren könnten [641], [648]. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte jedoch erst in Metaanalysen gezeigt werden [629], [641], [675]. 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 Gemcitabin-Monotherapie zeigte, relativiert sich der therapeutische Nutzen dieser Gemcitabin-haltigen Kombinationschemotherapien [647]. Ein Überlebensvorteil konnte auch in einer Meta-Analyse nicht dargestellt werden [662].

Die Kombination von Gemcitabin mit Cisplatin kann allerdings eine Behandlungsoption für die Subgruppe der Patienten mit BRCA-mutiertem Pankreaskarzinom darstellen, insbesondere wenn Kontraindikationen gegen das FOLFIRINOX-Schema vorliegen (s. Kapitel 0)

8.5 Molekularbiologisch gezielte Therapien

8.5.1 Gemcitabin/Erlotinib

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann beim metastasierten Pankreaskarzinom eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[638]	
	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 [\[638\]](#), [\[676\]](#).

Allerdings zeigen Patienten, die unter der Kombinationstherapie mit Erlotinib ein akneiformes Hautexanthem entwickeln, einen wesentlichen Überlebensvorteil (HR 0,74; $p=0,037$) [\[542\]](#), [\[677\]](#). 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 ($p<0,001$) [\[638\]](#). 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 %) [\[638\]](#).

Die LAP07-Studie wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom durchgeführt [\[600\]](#). 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 [\[676\]](#).

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 [638] 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 [678].

8.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[638], [677], [542]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Ein Hautausschlag mit papulo-pustulösen, akneiformen Effloreszenzen sowie das Auftreten von Paronychien sind typische Nebenwirkungen 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 [542], [638], [677] 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

8.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit sogenannten "Targeted Therapies" wie Cetuximab, Bevacizumab oder Axitinib besitzen keinen Stellenwert in der Therapie des Pankreaskarzinoms und sollen außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht eingesetzt werden. Diese Kombinationen werden nicht empfohlen.	
Evidenzlevel 1 Oxford 2011	[679], [680], [681]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Molekularbiologisch gezielt wirksame Substanzen wurden in zahlreichen Phase-III-Studien in der Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Pankreaskarzinoms getestet [679], [682]. 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 Marimastat [683], Tipifarnib [634], Bevacizumab [684], Bevacizumab + Erlotinib [542], Cetuximab [649], Axitinib [685], Sorafenib [686], Aflibercept [687], Ganitumab [688], Masitinib [689], Ruxolitinib [690], Elpamotide [691], Vandetanib [692], Nimotuzumab [693], Dasatinib [694], Galunisertib [695], Kanglaite [696] oder LY2495655 [697]. Metaanalysen bestätigen diese Aussage [681], [682].

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 [698]. 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

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-1/2 Keimbahnmutation sollte eine Platin-basierte Erstlinientherapie bevorzugt werden.	
Evidenzlevel 2, 4 Oxford 2011	2: [699] 4: [136] [699], [136]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Präklinische und klinische Daten weisen darauf hin, dass Gemcitabin und Cisplatin insbesondere bei Vorliegen einer BRCA1 oder 2 Mutation effektiv sind [700]. 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 [699], 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 eingesetzt werden.

Aufgrund der geringen Fallzahlen (bzw. Inzidenz) für andere DRD-Gene (wie PALB2) bleibt diese Empfehlung zunächst auf gBRCA-Mutationen beschränkt (gPALB2-Mutation in der von O'Reilly durchgeführten Studie: n=3) [699].

In der POLO-Studie wurden Patienten mit gBRCA1/2-mutiertem Pankreaskarzinom mit einer Platin-basierenden 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 [700].

Derzeit liegt kein direkter Vergleich der beiden Platin-basierten Schemata (Gemcitabin/Cisplatin vs. FOLFIRINOX) vor. Die Wahl der Platin-basierten Therapie sollte daher von klinischen Auswahlkriterien (wie ECOG Performance Status, Komorbidität, Organfunktion) und Patientenpräferenz abhängig gemacht werden.

Bei jungem Primärmanifestationsalter (< 50 Jahre) und positiver Eigen- oder Familienanamnese (bezüglich BRCA-assoziiierter 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.

8.6.1.2 PARP-Inhibitoren

8.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 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.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[700]	
	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 [701], [700]. Darüber hinaus wird die Erkrankung zumeist auch in eher jüngerem Alter diagnostiziert als in der unselektierten Bevölkerung [141], [701]. Als weiterer Indikator für die Bestimmung des gBRCA-Mutationsstatus kann das gute Ansprechen auf eine Platin-basierte Therapie genannt werden (siehe Kapitel 8.6.1.1). 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 [702]. 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 [703].

8.6.1.2.1 Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Maintenance-Therapie

8.20	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2026
ST	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.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[700]	
	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 [700]. 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 Ansprechrates (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) [700].

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.

Da vergleichende Daten zum optimalen Zeitpunkt der Testung nicht vorliegen, wird empfohlen, sich am Design der Therapiestudien zu orientieren (siehe Kapitel 8.6.1.2.1). Entsprechend den Zulassungskriterien soll bei Patienten, die für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, möglichst frühzeitig auf das Vorliegen einer Keimbahnmutation im BRCA1/2 Gen (gBRCA) untersucht werden.

Bei jungem Primärmanifestationsalter (< 50 Jahre) und positiver Eigen- oder Familienanamnese (bezüglich BRCA-assoziiierter Malignome wie Ovarial-/Peritoneal-, Mamma-, Prostata- oder Pankreaskarzinom) ist aufgrund der höheren Inzidenz von Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen 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 alternativ auch eine Fortsetzung bzw. De-Eskalation der Erstlinientherapie oder eine Therapiepause erwogen 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 KRAS Mutationen

8.6.2.1 KRAS G12C Inhibitor bei KRAS G12C Mutation

8.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei Vorliegen einer KRAS-G12C Mutation kann nach Ausschöpfen aller therapeutischer Optionen beim Pankreaskarzinom eine Therapie mit einem selektiven KRAS-G12C Inhibitor durchgeführt werden. Zum Einsatz von Pan-Ras Inhibitoren in der Zweitlinientherapie siehe Empfehlung 8.24.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

KRAS-Mutationen werden bei etwa 90 % der Pankreaskarzinome gefunden. Seit kurzem ist eine gezielte Therapie einer KRAS p.G12C Mutation im Tumor möglich. Diese Subgruppe der KRAS-G12C mutierten Pankreaskarzinome ist klein und macht nur etwa 1-2 % der Fälle aus. Die CodeBreak 100 Phase I-II Studie untersuchte die Effektivität des irreversiblen KRAS G12C Inhibitors Sotorasib bei überwiegend intensiv vorbehandelten metastasierten Pankreaskarzinompatienten (n=38) [704]. Unter einer oralen Dosis von 960 mg pro Tag wurde bei einem akzeptablem Sicherheitsprofil eine ORR von 21% (DCR 84%), ein PFS von 4,0 Monaten und ein OS von 6,9 Monaten erreicht.

Adagrasib, ein weiterer KRAS G12C Inhibitor wurde bei fortgeschrittenen soliden Tumoren in der KRYSTAL-1 Studie untersucht und zeigte eine Ansprechrates von 33,3% bei den eingeschlossenen Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom (n=21) nach im Median 2 Vorthapien [705].

Weder Sotorasib noch Adagrasib sind derzeit für die Behandlung des Pankreaskarzinoms zugelassen.

8.6.3 Immuntherapeutika in der palliativen Therapie

8.6.3.1 Diagnostische Verfahren zur Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität

8.22	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	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. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Häufigkeit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) ist beim Pankreaskarzinom niedrig und liegt in einem Bereich von etwa 1 % [706], [707]. 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 [708]. Der immunhistochemische Nachweis einer Mismatchreparaturproteindefizienz scheint beim Pankreaskarzinom der molekularen Diagnostik hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen zu sein [707], [709] und ist somit als primäres Screeningverfahren zu empfehlen.

8.6.3.2 Effekt von Immuntherapeutika in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms

8.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Checkpoint-Inhibitoren sind tumoragnostisch wirksam bei Nachweis einer hochgradigen Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) bzw. einer DNA Mismatch Reparatur Defizienz (dMMR) [710]. 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 % [711].

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 [712]. In einer darauffolgenden Untersuchung von 86 Patienten wurden auch sechs Pankreaskarzinome eingeschlossen. Davon sprachen zwei Patienten mit einer kompletten Remission an [706].

In die einarmige Phase-II Keynote 158 Studie wurden insgesamt 233 Patienten mit dMMR/MSI-H Tumoren eingeschlossen und mit Pembrolizumab behandelt. In der Kohorte von 22 vorbehandelten Pankreaskarzinomen erreichte ein Patient eine CR, drei 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 [713]. Die Effektivität von

Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Behandlung des dMMR/MSI-h Pankreaskarzinoms wurde mit deutlich besseren Outcome-Daten in retrospektiven Kohorten bestätigt [714], [715].

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 [208]. 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 [716], [717], [718], [719]. Somit können andere Immuntherapien derzeit nicht empfohlen werden.

8.7 Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad 0	Der orale RAS(ON) Inhibitor Daraxonrasib kann in der Therapie des vorbehandelten Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[720]	
	Konsens	

Hintergrund

Die RASolute 302 Studie wurde als offene randomisierte Phase III Studie beim vorbehandelten metastasierten Pankreaskarzinom durchgeführt und verglich die Effektivität des oralen, multiselektiven RAS(ON) Inhibitors Daraxonrasib mit einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (investigator's choice). Als duale primäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben und PFS in der Subgruppe der Patienten mit RAS G12 Mutationen (91,8% der Studienpatienten) untersucht [720].

In dieser RAS G12 Population induzierte Daraxonrasib eine hochsignifikante Verlängerung des OS (HR 0,40; $P < 0.001$) sowie auch des PFS (HR 0,45; $P < 0.001$) und ermöglichte im Vergleich zu „investigator's choice“ auch eine deutliche Steigerung der Ansprechrate (ORR, 33,2% vs 11,8%). Eine vergleichbar hohe therapeutische Effektivität wurde auch in der Gesamtpopulation der untersuchten Patienten ungeachtet des RAS Status beobachtet [720]. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen gehört ein akneiformes

Hautexanthem (Rash), welches insgesamt bei 85,5% der Patienten und im Schweregrad 3 bei 13,7% der Patienten nachgewiesen wurde [720].

Die Zulassung von Daraxonrasib und damit die Etablierung als neuer Therapiestandard steht noch aus.

8.7.1 Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie

Zweitlinientherapien nach Versagen einer Gemcitabin-Vorthherapie beziehen sich sowohl auf eine Vorbehandlung mit Gemcitabin als auch auf Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien. Wichtig ist hier der Hinweis, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine randomisierte Studie gibt, welche die Effektivität einer Zweitlinientherapie ausschließlich nach Gemcitabin/nab-Paclitaxel untersucht hat [721].

8.7.1.1 Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan plus 5-FU/FA

8.25	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 ≥ 70 %, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die NAPOLI-Studie wurde bei Gemcitabin-vorbehandelten Patienten (Karnofsky Performance Status ≥ 70 %) durchgeführt [722]. 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; $p=0,039$) [722], [723] als auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (3,1 vs. 1,6 Monate; HR 0,56; $p=0,0001$) überlegen [724]. In einer „per-protocol“ Analyse von Patienten, die ≥ 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; $p=0,011$) [725].

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“, HRQOL) unter der Behandlung mit FU/FA/nal-Iri und FU/FA vergleichbar [726].

8.7.1.2 Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin und 5-FU

8.26	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	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 ≤ 2 , periphere Polyneuropathie CTCAE Grad ≤ 2 , relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	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 [208].

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

Die CONKO 003-Studie untersuchte die Effektivität der Kombination aus 5-FU plus Oxaliplatin in der Zweitlinientherapie des Gemcitabin-vorbehandelten Pankreaskarzinoms. Dabei zeichnet sich das OFF-Regime (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin) im Vergleich zum FOLFOX6-Regime durch eine geringere Dosisdichte und damit bessere Verträglichkeit aus. Die CONKO 003-Studie zeigte im randomisierten Vergleich bei 160 Patienten (Karnofsky Performance Status ≥ 70 %), dass das OFF-Regime einer alleinigen Behandlung mit 5-FU plus Folinsäure hinsichtlich der Zeit bis zur Tumorprogression (2,9 vs. 2,0 Monate; HR 0,68; $p=0,019$) und des Gesamtüberlebens (5,9 vs. 3,3 Monate HR 0,66; $p=0,010$) überlegen war [727], [728].

Die PANCREOX-Studie kommt dagegen zu einem anderen Ergebnis [729]: 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 [730].

8.7.1.3 Weitere Optionen der Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-Vorthherapie

Im Rahmen einer randomisierten Phase-II-Studie wurde nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Vorthherapie der MEK-Inhibitor Selutinib mit Capecitabin verglichen [731]. Bei 70 Patienten ergab sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens (primärer Endpunkt) kein signifikanter Unterschied (OS 5,4 vs. 5,0 Monate; HR 1,03; $p=0,92$) [732].

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 [728], [733].

Eine randomisierte Phase-III-Studie, die bei asiatischen Patienten durchgeführt wurde ($n=603$), zeigt nach Versagen einer Gemcitabin-Vorthherapie 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) [734]. 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 vorthераpierten Patienten nicht überlegen war [735].

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.

8.7.2 Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad 0	Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX eine Tumordprogression auftritt.	
Evidenzlevel 2 Oxford 2011	[637]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zur Folgetherapie nach FOLFIRINOX gibt es nur eingeschränkte Evidenz aus der UNICANCER/PRODIGE-Studie [630]. In dieser Studie erhielten 47 % der Patienten eine Zweitlinientherapie, wobei Gemcitabin (82,5 %) und Gemcitabin-basierte Kombinationen (12,5 %) zu den am häufigsten verwendeten Regimen gehörten.

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, ist allerdings in dieser Situation nicht zugelassen [208].

Im Rahmen der randomisierten Phase-III GEMPAX Studie wurde nach FOLFIRINOX-Versagen die Kombination von Gemcitabin plus Paclitaxel mit einer Gemcitabin-Monotherapie verglichen. Diese Studie zeigte im Kombinationsarm zwar eine signifikante Verbesserung der Ansprechrates (17,1% vs 4,2%) und des PFS (3,1 vs 2,0 Monate), ein signifikanter und klinisch relevanter Überlebensvorteil (6,4 vs 5,9 Monate) konnte jedoch nicht belegt werden [736].

Diese Beobachtung passt zu Daten aus retrospektiven Analysen, die zwar die Effektivität der Gemcitabin-basierten Zweitlinientherapie belegen, aber keinen Vorteil zu Gunsten von Kombinationsregimen zeigen [737], [738].

8.7.3 Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status

8.28	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil kann in der Zweitlinientherapie angeboten werden, wenn ein ECOG Performance Status von ≥ 2 oder eine Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	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.

8.7.4 Behandlung in späteren (>2) Therapielinien

8.29	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2026
EK	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. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Mehrere randomisierte Studien haben sich mit der Zweitlinientherapie nach Versagen einer Gemcitabin-basierten Vorthherapie befasst [728], [729], [722]. Zur Drittlinientherapie liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor [208].

8.7.5 Indikationsstellung

8.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Klinische Studien belegen, dass eine adäquate Folgetherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom zu einer relevanten Überlebensverlängerung beitragen kann. Entsprechend sollte eine Zweitlinientherapie bei gutem Performance Status und entsprechender Motivation allen Patienten angeboten werden [208], [721], [657], [686], [724], [739], [727], [728], [729], [722].

Eine Subgruppenanalyse der NAPOLI-Studie weist darauf hin, dass auch ältere Patienten von einer Zweitlinientherapie profitieren [740].

9 Palliativversorgung und supportive Therapie des Pankreaskarzinoms

Es existieren Querschnittsleitlinien des Onkologischen Leitlinienprogramms zu Supportiver Therapie, Psychoonkologie, Palliativmedizin, Ernährung und Ernährungsmedizin in der Onkologie. Allgemeingültige Empfehlungen werden daher aus diesen Leitlinien übernommen. Eigenständige Empfehlungen finden sich noch zu bestimmten Themenbereichen, die in den entsprechenden Querschnittsleitlinien aufgrund spezifischer Anforderungen beim Pankreaskarzinom nicht (ausreichend) berücksichtigt sind.

9.1 Palliativversorgung und supportive Therapie

9.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei allen Patienten mit einem Pankreaskarzinom sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patient:innen und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erfasst werden. <i>Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 5.1)</i>	
	Starker Konsens	

9.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei Patient:innen mit Pankreaskarzinom soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung regelmäßig die Komplexität der Bedürfnisse und Probleme (niedrig/mittel/hoch) evaluiert und die Indikation der Versorgungsstufe (Palliativmedizinische Basisversorgung durch die Primärbehandelnden, allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung) gestellt werden. <i>Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 5.3)</i>	
	Starker Konsens	

9.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Bei Patient:innen mit einem nicht-heilbaren Pankreaskarzinom soll die Komplexität der Situation durch die Patienten- und Angehörigenbedürfnisse, den Funktionsstatus der Patient:in und die Krankheitsphase eingeschätzt werden. <i>Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 5.4)</i>	
	Starker Konsens	

9.4	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	
Evidenzlevel 3 Oxford 2011	3: <i>Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 5.7)</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Empfehlungen zum Zugang zu Informationen, zum Angebot von Palliativversorgung und zur Einbindung von spezialisierter Palliativversorgung sind übernommen aus der erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung ([Langversion 3.01, Juni 2026, AWMF-Registernummer 128/001OL](#)). Es erfolgte lediglich die Spezifizierung auf Patienten mit Pankreaskarzinom.

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

Drei Versorgungsebenen werden unterschieden: Palliativmedizinische Basisversorgung durch die Primärbehandelnde, Allgemeine Palliativversorgung (APV) und Spezialisierte Palliativversorgung (SPV).

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

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

9.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Supportive Therapie soll in allen Phasen der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Alle Patienten mit Pankreaskarzinom sollen ein Screening auf typische belastende Symptome erhalten. Ein Symptomscreening soll frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zur Erfassung der Symptome sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden.	
	Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. <u>Übernahme aus S3 LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1 (Empfehlungen 7.2 + 7.3)</u>	
	Starker Konsens	

9.9	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden. <i>Übernahme aus S3 LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1 (Empfehlungen 7.4 + 7.5)</i>	
	Starker Konsens	

9.10	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbidität sowie dem Unterstützungs- und Behandlungsbedarf angeboten werden. <i>Übernahme aus S3 LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1 (Empfehlung 7.6)</i>	
	Starker Konsens	

9.11	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Patient*innen mit diagnostizierten psychischen Störungen sollen entsprechend den vorhandenen störungsspezifischen Leitlinien versorgt werden. <i>Übernahme aus S3 LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1 (Empfehlung 8.4)</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Siehe [S3 LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Hintergrundtexte zu den jeweiligen Empfehlungen](#)

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Schmerzanamnese und schmerzbezogene klinische Untersuchung sollen Bestandteil jeder klinischen Vorstellung sein. <i>Siehe auch S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Hintergrundtext zu Kapitel 10.2 Schmerzerrfassung)</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Psychoonkologie, Supportive Therapie und Palliativmedizin sind Teil einer guten onkologischen Versorgung im allgemeinen und der Versorgung von Patienten mit Pankreaskarzinom im speziellen. Das Leitlinienprogramm Onkologie in Zusammenarbeit von AWMF, DKG und DKH hat dem mit den Querschnittsleitlinien Supportive Therapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin Rechnung getragen. Das Pankreaskarzinom ist innerhalb der Krebserkrankung eine Erkrankung mit besonders ungünstiger Prognose und besonders symptomträchtigen Krankheitsverlauf. Daher hat die Erfassung von Symptomen, Belastungen und den sogenannten „patient-reported-outcomes“ (Lebensqualität) und ihre Behandlung einen besonders hohen Stellenwert. Geeignete Instrumente zum Screening von Symptomen und Belastungen sind z. B. Minimales Dokumentationssystem (MIDOS 2) [741], Edmonton Symptom Assessment System (ESAS/revised version ESAS-r) [741], [742], Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) [743], Distress-Thermometer mit Problemliste [<https://doi.org/10.1024/1661-4747.54.3.213>]. Zur Erfassung der Lebensqualität kann z.B. in Ergänzung zum E-ORTC-QLQ-C30 der EORTC-QLQ-PAN26 eingesetzt werden, der spezifisch für Patienten mit Pankreaskarzinom entwickelt wurde. Der Einsatz von Instrumenten zur Erfassung der „patient-reported-outcomes“ verbessert die Lebensqualität von Patienten, allerdings fehlen spezifische Daten für Patienten mit Pankreaskarzinom [744]. Einschränkungen der Lebensqualität sind mit einer geringeren Überlebenszeit assoziiert [745] und mit einer höheren Toxizität im Rahmen einer systemischen Therapie [746].

Schmerzen sind eines der Hauptsymptome von Patienten mit Pankreaskarzinom. Daher ist die Schmerzanamnese wichtiger Teil jeder klinischen Vorstellung. Liegen Schmerzen vor, schließt sich die klinische Untersuchung, ergänzt ggf. durch weitere Diagnostik an ([Empfehlung 9.10](#)). Zu weiteren Themen der Schmerzerrfassung und Behandlung wird auf die S3 LL Palliativmedizin Kapitel 10 verwiesen. Eine Nervenblockade kann eine Option in der Behandlung von Schmerzen sein, die durch lokale oder regionale Ausbreitung des Pankreaskarzinoms hervorgerufen werden.

9.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Eine stereotaktische Bestrahlung des Plexus coeliacus kann zur Linderung von Schmerzen bei unzureichendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Zum schmerzlindernden Effekt der Strahlentherapie liegen zwei Phase II Studien vor. In der PAINPANC Studie wurden in 3 wöchentlichen Sitzungen mit 8 Gy, was zu einer Schmerzreduktion von 80% und einer Reduktion der Schmerzmittel bei 55% verbunden mit einer Verbesserung der Lebensqualität mit einem akzeptablen Toxizitätsprofil [747]. In der weiteren multizentrischen Phase II Studie wurde der Plexus coeliacus mit einmalig 24 Gy bestrahlt. Nach 3 Wochen zeigten 53% ein partielles Ansprechen der Schmerzen. 2% zeigten eine therapiebedingte Grad 3 Toxizität [748].

9.3 Ernährung

9.14	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom sollte ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährung (z.B. Nutritional Risk Screening (NRS) oder Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)) erfolgen. <i>Leitlinienadaptation: ESPEN 2017, ESPEN 2021</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Unbeabsichtigter Gewichtsverlust bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist weit verbreitet (bis zu 85% der Patienten bereits bei Diagnose) und ist assoziiert mit einer geringen Therapietoleranz, reduzierten Lebensqualität und höheren Gesamt mortalität. Gründe hierfür sind Anorexie, Malabsorption und / oder Kachexie. [749]. Ein Screening auf Mangelernährung (Evaluation der Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlauf und BMI) sollte bei Diagnose erfolgen und abhängig von der klinischen Situation regelmäßig wiederholt werden [750], [751].

9.15	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Ernährungsproblemen soll ein individuelles Ernährungsassessment und eine entsprechende Beratung durchgeführt werden. Diese sollte durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft* erfolgen. <i>Leitlinienadaptation: ESPEN 2017, ESPEN 2021, ASCO 2020</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einem auffälligen Befund im Ernährungsscreening sollten ein spezifisches Ernährungsassessment erhalten, damit behandelbare Ursachen einer Mangelernährung identifiziert und behoben werden können [750], [752]. Inhalte sind das objektive und quantitative Assessment der ernährungsrelevanten Symptome und der Nahrungsaufnahme, Bestimmung der Körperzusammensetzung, Medikation,

Laborwerte (Entzündungsparameter, Serum-Albumin) und Allgemeinzustand des Patienten [751], [753]. So zeigte sich in der prospektiven, randomisierten EFFORT Studie auch in der Subgruppe der Patienten mit soliden gastrointestinalen Tumoren ein positiver Effekt auf die Funktionalität und das Outcome einer individualisierten Ernährungsintervention während eines stationären Aufenthaltes [754]. Dieses konnte in einer weiteren Populations-gematchten Kohorten Studie mit 11,906 onkologischen Patienten auch für die Gruppe der gastrointestinalen Tumoren bestätigt werden [755].

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

Augenmerk sollte auf einer hochkalorischen, eiweißreichen Nahrungsmittelauswahl (Energie 25-30 kcal/kg/Tag; Protein 1,2 -1,5 g/kg KG/Tag) mit hoher Energiedichte liegen. Ein routinemäßiger Einsatz von enteraler oder parenteraler Ernährung sollte jedoch nicht erfolgen [753]. Bei Patienten mit nicht-resektablem Pankreaskarzinom zeigt der Einsatz von Fischöl keinen Vorteil um dem Gewichtsverlust entgegenzuwirken [127], [753].

Es gibt zurzeit keine zugelassene pharmakologische Substanz zur Behandlung der Kachexie. Es kann ein Kurzzeitversuch mit Steroiden zur Steigerung des Appetits bei Patienten mit ausgeprägter Kachexie unter einer sorgfältigen Nutzen/Risiko Abwägung in Betracht gezogen werden [753].

9.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei anhaltender unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme trotz Ernährungsberatung kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung oder parenterale Ernährung erwogen werden. Ziel ist der Erhalt bzw. Verbesserung des Ernährungszustandes und der Lebensqualität unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung. <i>Leitlinienadaptation: ESPEN 2017, ESPEN 2021, ASCO 2020</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Falls trotz intensiver Ernährungsberatung (und dem Einsatz von oralen Ernährungssupplementen z.B. Trinknahrung) die orale Nahrungsaufnahme weiterhin unzureichend ist, kann eine ergänzende (supplementierende) oder totale enterale Ernährung oder parenterale Ernährung erwogen werden [751]. Eine Ernährungstherapie bei Patienten mit Tumorerkrankungen und Mangelernährung bzw. Risiko für Mangelernährung zeigte in Studien mit Patientenselektion eine Verbesserung der Energieaufnahme, Körpergewicht und Lebensqualität [751]. Ethische Bedenken gelten dem Einsatz während der letzten Wochen und Tage bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung [751]. Bei ausgewählten Patientengruppen kann ein Versuch mit

parenteraler Ernährung erfolgen (z.B. bei Patienten mit intestinaler Obstruktion), sollte jedoch am Lebensende abgebrochen werden [753].

9.17	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz bei Pankreaskarzinom sollen eine Pankreasenzymtherapie erhalten. <i>Leitlinienadaptation: NICE 2018</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Bei Patienten mit Pankreaskarzinom liegt die präoperative Inzidenz der Pankreasinsuffizienz zwischen 46-93 % und postoperativ zwischen 38% - 93% [756]. Die Hauptsymptomatik einer exokrinen Pankreasinsuffizienz ist gekennzeichnet durch Steatorrhö (Fettgehalt des Stuhlgangs beträgt mehr als 7 g/Tag bei einem Fettgehalt der Nahrung von 100 g Fett [749], [756]). Folgen sind abdominelle Schmerzen, Blähungen, Abnahme von Gewicht und Muskelmasse, Mangel an fettlöslichen Vitaminen [756]. Eine schwere Pankreasinsuffizienz (Fecal Elastase-Konzentration <20 ug/g) ist ein unabhängiger Faktor bzgl. schlechterer Prognose. Die Pankreasenzymtherapie wird bei Patienten mit Pankreasresektion auf Grund eines Karzinoms mit einer verbesserten Prognose in Verbindung gebracht [757].

Die Ergebnisse randomisierter Studien zum Effekt einer Enzymsubstitution bei nicht resektablem Pankreaskarzinom auf den Ernährungszustand sind nicht eindeutig [758], [759], [760]. In einer Zusammenstellung der verfügbaren Studien findet sich jedoch eine Reduktion der Symptomatik und Trend zur besseren Lebensqualität, daher soll ein Versuch mit Enzymsubstitution unternommen werden [761].

Die Menge der eingenommenen Pankreasenzyme müssen individuell auf den Patient und die Mahlzeit abgestimmt sein (50000-75000 Einheiten Lipase per Mahlzeit und 25000-50000 Units per Zwischenmahlzeit) [756]. Idealerweise werden die Pankreasenzyme während der Mahlzeit eingenommen, um eine optimale Vermischung des Chymus zu erreichen.

9.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Patienten mit Pankreaskarzinom sollen vor und nach einer onkologischen Pankreasresektion eine individualisierte Ernährungsintervention erhalten. <i>Leitlinienadaptation: ESPEN 2021</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit Pankreaskarzinom zeigen häufig bei Diagnosestellung schon einen reduzierten Ernährungszustand und einen Gewichtsverlust [762]. Eine der klinischen Situation angepasste prä-oder postoperative Ernährungsintervention eingebettet in ein Enhanced Recovery after Sugery (ERAS) Programm – insbesondere auch der Einsatz von oraler und enteraler Immunonutrition (Arginin, Omega-3 Fette, Nukleotide) [763], [764], [765] - soll Teil des Behandlungskonzeptes sein [751], [127]. Ernährungskomponenten des ERAS Programm beinhalten ferner Vermeiden von Fastenperioden, präoperative Flüssigkeitszufuhr mit Kohlenhydrat-Load und frühe orale Ernährung postoperativ [766], [767].

Bei unzureichender perioperativer Nahrungszufuhr ist primär der enterale Zufuhrweg zu bevorzugen [127], [768].

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Bei älteren onkologischen Patient*innen sollte ein geriatrisches Screening mittels G8-Fragebogen vorgenommen werden, um Patient*innen zu identifizieren, die von einem umfassenden geriatrischen Assessment vor Einleitung einer systemischen Krebstherapie profitieren können.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Höhere Komplettierungsrate der Chemotherapie, Geringere Abbruchrate der Chemotherapie, Häufigere primäre Dosisreduktion, Seltener sekundäre Dosisreduktion, Niedrigere Toxizität nach G8-Screening, Keine Verzögerung der Chemotherapie, Höhere Lebensqualität, Reduktion der Krankheitslast, Hohe Sensitivität zur Vorhersage von Frailty <i>Übernahme aus S3 LL Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten, Version 1.1 (Empfehlung 3.2.1)</i> [769], [770]	
	Starker Konsens	

9.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2026
Empfehlungsgrad B	Patient*innen ≥ 65 Jahre mit einem G8-Score ≤ 14 Punkte, geriatrische Patient*innen sowie alle Patient*innen ≥ 70 Jahre sollten ein CGA vor Einleitung einer systemischen Krebstherapie erhalten, um das Risiko von Therapie-assoziierte Toxizität CTCAE Grad 3 oder höher zu reduzieren.	
Evidenzlevel ⊕⊕⊕⊕, ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕: Niedrigere Toxizität nach CGA <i>Übernahme aus S3 LL Umfassendes Geriatrisches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten, Version 1.1 (Empfehlung 3.2.2)</i> ⊕⊕⊕⊕: Niedrigere Toxizität nach G8-Screening [769], [771]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Siehe S3 LL Umfassendes Geriatriches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten, Version 1.1 (Empfehlungen 3.2.1 und 3.2.2)

Ein Screening kann die Zahl der Patienten reduzieren, die ein geriatrisches Assessment benötigen. Das G8-Screening ist aktuell das am weitest verbreitete Screening im geriatrisch-onkologischen Bereich. Je älter die Patienten sind, desto höher ist der Anteil der Patienten, die im Screening positiv sind, so dass ein Screening dann nicht mehr sinnvoll ist. Das G8 Screening besteht aus acht Fragen zu Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust, Body-Mass-Index, Mobilität, psychosozialen Aspekten, dem selbst-eingeschätzten Gesundheitszustand, Alter sowie Polypharmazie. Ein Summenscore von 14 Punkten oder weniger ist mit einem hohen Risiko für das Vorliegen geriatrischer Defizite assoziiert [772].

Wie in dem systematischen Review von Hamaker et al. beschrieben, zeigt das G8-Screening eine hohe Sensitivität zur Identifikation von Patient*innen mit Behandlungsbedarf, die im zweiten Schritt einem CGA unterzogen werden [770] und wird von Nationalen und Internationalen Fachgesellschaften empfohlen [773], [774].

CGA basierte Therapieentscheidungen und CGA basierte Betreuung der Patienten resultiert in reduzierter Toxizität. Die Ergebnisse wurden in randomisierten Studien erhoben [769] und flossen in unterschiedliche systematische Übersichtsarbeiten ein [771].

Im Gesamtkontext überwiegt der Nutzen von CGA deutlich gegenüber den potenziellen Schäden. Obwohl die initiale Implementierung mit höheren Kosten verbunden ist, führt sie langfristig zu signifikanten Kosteneinsparungen.

9.4 Cholestase und tumorbedingte Stenose des oberen GI-Trakts

9.4.1 Stents

9.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Zur palliativen Ableitung einer malignen extrahepatischen biliären Stenose soll primär eine endoskopische Metallstenteinlage erfolgen. <i>Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 5.33)</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrundtext aus der S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 5.33)

Plastikendoprothesen oder selbstexpandierenden Metallstents (SEMS) sind in der Palliation einer chirurgischen Drainageoperation vorzuziehen. Sie unterscheiden sich

nicht in der primären kurzfristigen Drainageeffektivität. Mittel- und langfristig wird der Nutzen von Plastikstents aber durch Okklusion und daraus resultierender Cholestase bzw. Cholangitis und Reinterventionsnotwendigkeit limitiert, so dass SEMs bei Patienten mit einer prognostizierten Überlebenszeit von mehr als drei Monaten bevorzugt werden sollten [775], [776]. Hier kann ein voll-, teil- oder ungecoverter Metallstent eingesetzt werden.

Zwei nicht überschneidungsfreie Metaanalysen (14 RCT, 1417 Patienten bzw. 11 RCT, 1272 Patienten) zum Vergleich von gecoverten und nicht gecoverten SEMs bei maligner biliärer Stenose zeigten jeweils keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Offenheitsraten, Komplikationsrate und Überleben zwischen den beiden Stenttypen. Es ergaben sich lediglich nicht signifikante Trends zu mehr Tumorüberwuchs und Stentmigration bei Verwendung gecoverter Stents sowie mehr Tumoreinwuchs und Sludgebildung bei nicht-ummantelten SEMs [777], [778].

Aktuelle Studien zeigen den Stellenwert der endosonografisch gestützten transmuralen biliodigestiven Anastomosen durch den Einsatz eines LAMS (lumen-apposing-metal-stents) als Alternative zur ERCP-gestützten Drainage (Kapitel 7.8 EUS gesteuerte Drainage des Gallen- und Pankreasgangs).

9.22	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Endosonographisch gesteuerte Gallengangsverfahren sollten nach gescheiterter oder primär sehr komplexer oder risikoreicher endoskopischer retrograder Cholangiographie (ERC) erwogen werden. <i>Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 6.40)</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrundtext aus der S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 6.40)

In den letzten Jahren wird zunehmend bei bösartiger Grundkrankheit die Rolle der ERC als Goldstandard zur Drainage einer distalen Gallengangsstenose durch die sehr guten Daten für die Drainageverfahren in Frage gestellt. Aktuell ist die ERC hier noch als der Goldstandard anzusehen [779]. Im Falle einer veränderten Anatomie ist daher die ERC mittels Enteroskopie das zuerst zu erwägende Verfahren. Sollte die ERC scheitern oder auf Grund der anatomischen Gegebenheiten (inkl. der Anatomie des Tumors) mit nur sehr hohem Risiko möglich sein, sind die EUS gesteuerten Verfahren primäre Alternativen zu externen Drainageansätzen [780], [781], [782], [783], [784], [785], [786], [787], [788].

Insbesondere bei maligner distaler DHC Obstruktion mit erschwerter bis nicht möglicher ERC z.B. bei Tumorobstruktion des Duodenums oder der Papille haben sich die direkten EUS gesteuerten Drainageverfahren in den letzten Jahren als Alternative zur perkutanen Drainage etabliert. Hier liegen mittlerweile 5 randomisiert kontrollierte Studien zum Vergleich der EUS gesteuerten Choledochostomie (CDS) versus ERC zur primären Drainage vor, die eine aktuelle Metaanalyse zusammenfasst [789]. Diese 5 RCTs schlossen 519 Patienten ein, davon 3 Studien multizentrisch, 2 monozentrisch.

3 Studien verwendeten biliäre voll gecoverte Metallstents, 2 LAMS (Element / Drambo trial beide aus 2023). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der technischen und klinischen Erfolgsrate, der Komplikationsraten und der 1 Jahres Stentoffenheitsrate. Die EUS gesteuerte CDS zeigte eine etwas geringere Reinterventionsrate (Risk diff. -6.5%) und ein höheres Gesamtüberleben (mean diff 17,5 Tage). Damit liegen die Ergebnisse der neueren RCTs bei maligner distaler DHC Stenose im Einklang mit früheren Metaanalysen einschließlich retrospektiver Daten und Daten zur Zweitlinientherapie nach nicht erfolgreicher ERC [790], [791].

9.23	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Endosonographisch gesteuerte Verfahren zur Gallengangsdrainage sollten externen Verfahren (Perkutane transhepatische Cholangiodrainage) vorgezogen werden. Konkrete Indikationen (proximale versus distale Stenose), Patientenwunsch, individuelles prozedurales Risiko und lokale Expertise sollen berücksichtigt werden. <i>Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 6.41)</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrundtext aus der S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 6.41)

Die PTCB stellt ein etabliertes Verfahren zur Drainage aber auch für Rendezvous Verfahren am Gallengang dar. Die technischen und klinischen Erfolgsraten sind vergleichbar zu den EUS gesteuerten Verfahren. Metanalysen zeigen aber für die EUS gesteuerten Verfahren höhere klinische Erfolgsraten und auch niedrigere Nebenwirkungen gerade bei bösartigen Grunderkrankungen [792], [793].

Wie bereits dargelegt fehlen randomisierte Studien, die die EUS geführten Interventionen am Gallengang vergleichen. Die Auswahl des Verfahrens sollte zum einen durch die Grunderkrankung und zum anderen durch die jeweilige Expertise vor Ort bestimmt werden.

Hilusnahe Stenosen sind nur sinnvoll durch transhepatische Verfahren (Gastro-Hepaticostomie oder transhepatisches Rendezvous) anzugehen. Die transgastrischen Verfahren benötigen allerdings einen ausreichend im linken Leberlappen aufgestauten Gallengang als Zielstruktur und die transduodenalen Verfahren, die das rechte Gallengangssystem als Ziel haben sind sehr komplex. Bei bösartiger Grunderkrankung haben die EUS gesteuerten Drainageverfahren gegenüber dem Rendezvous Verfahren den Vorteil, dass eine Drainage eingelegt wird, die einen größeren Abstand zum Tumor hat und hierdurch in der Regel eine längere Haltbarkeit aufweist.

Auf Grund der berichteten niedrigeren Komplikationsraten der EUS gesteuerten direkten Drainage des externen Gallengangs sollte dieses Verfahren bei distaler Stenose dem Vorzug vor den transhepatischen Verfahren erhalten.

Hintergrundtext aus der S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 6.47)

Die EUS-GBD wurde für die primär interne biliäre Drainage bei Patienten mit distaler maligner Obstruktion nach frustraner ERC eingesetzt. Die vorhandenen Daten beruhen auf Kasuistiken und kleinen, retrospektiven Fallserien [794], [795]. Die Voraussetzung hierfür ist eine offene Kommunikation des Ductus cysticus mit dem biliären System oberhalb der Obstruktion, welche präinterventionell primär durch transabdominellen Ultraschall, EUS oder – bei weiterhin unklarem Befund – durch eine MRCP dargestellt werden sollte.

9.4.2 Biliodigestive Anastomose

9.24	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2026
EK	Zur Therapie einer malignen Stenose von Magenausgang und/oder Duodenum soll zwischen konservativer (Ablaufsonde), endoskopischer Therapie (EUS-GE, Stent) und chirurgischer Therapie (GE) entschieden werden. Dies soll in Abhängigkeit von der individuellen Prognose des Patienten, dem Lokalbefund und der Präferenz des Patienten und der lokalen Verfügbarkeit der Technik interdisziplinär entschieden werden. <i>Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 3.40)</i>	
	Starker Konsens	

Hintergrundtext aus der S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 3.40)

Im palliativen Therapiekonzept bei Magenausgangsstenose stehen eine duodenale Stentimplantation sowie eine chirurgische oder endoskopische Gastroenterostomie zur Verfügung. Vor Implantation eines Duodenalstents sollten nachgeschaltete weitere Stenosen ausgeschlossen werden.

Endoskopisches Stenting

Die Verwendung von Through-the-Scope Stentsystemen ermöglicht bei der Stentanlage eine zeitgleiche endoskopische und ggf. radiologische Kontrolle, dazu ist ein Therapieendoskop mit Arbeitskanal von mindesten 3,7 mm erforderlich [796]. Wegen der Nähe zum Gallengang werden meist ungecoverte SEMS angelegt, die einen Abfluss der Galle oder ein endoskopisches Stenting durch die Maschen des Metallstents erlauben.

Der primäre technische Erfolg der Stent-Implantation ist hoch (> 90 %), der klinische Erfolg mit der Nahrungsaufnahme von weicher Kost liegt zwischen 60 – 95 % [797]. Eine systematische Analyse von 32 Serien (davon 10 prospektiv) an 606 Patienten wies bereits 2004 eine klinische Erfolgsrate von 87 % für die Einlage eines SEMS nach [798]. Das mittlere Überleben der Patienten lag bei 12,1 Wochen. Schwere Komplikationen (Blutung, Perforation) traten bei 1.2 % auf, Stentmigration bei 5% und Stentobstruktion bei 18 % infolge Tumorinfiltration. 61 % der Patienten benötigten

gleichzeitig auch einen Gallengangsstent. Dieser wurde in 41 % vor dem Duodenalstent, in 18 % in einer Sitzung und in 2 % nach dem Duodenalstenting gelegt. Eine aktuellere multizentrische Analyse verfolgte 74 Patienten nach Stenteinlage bei gastroduodenaler Obstruktion. Der technische und klinische Erfolg lag bei 100 bzw. 97,2 %. 95,9 % der Patienten konnten oral bis zum Lebensende ernährt werden, 63,5 % mit festen Speisen. 78,4 % benötigten keine weiteren Interventionen. Die mittlere Stentoffenheit lag bei 76,6 Wochen [799].

Vergleichende Studien zwischen verschiedenen Stenttypen liegen nicht vor. Serien mit Einlage verschiedener ungecoverter Stentfabrikate zeigen ähnliche klinische Erfolgsraten gemessen an der Verbesserung des GOO (Gastric Outlet Obstruction) Scores vor und nach Stenteinlage zwischen 77 und 91 % [799], [800], [801], [802], [803], [804], [805].

Gecoverte Stents können bei Tumoreinbruch in einen ungecoverten Stent oder primär, wenn wegen eines intraluminalen Tumors ein rasches Einwachsen vom Tumor zu befürchten ist, eingesetzt werden. Serien, die partiell gecoverte [806] bzw. gecoverte [807] Stents untersuchten, berichten über klinische Erfolgsraten von 90 % bzw. 88 % und eine Stentmigrationsrate von 6 bzw. 10 %, meist in den ersten 2 Wochen nach Anlage. Vergleichende Studien zwischen ungecoverten und gecoverten Stents liegen nicht vor. Andere Daten analysierten die klinische Effektivität der Stents in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation. Eine Analyse von 71 Patienten [808] mit maligner gastroduodenaler Obstruktion ergab eine deutlich erniedrigte klinische Effektivität bei antraler Tumorlokalisation (29,4 %) im Vergleich zum duodenalen Stenting (70,2 %) und Stenting bei Tumorrezidiv der gastrojejunalen Anastomose (86,6 %). Eine andere Serie verglich das palliative Stenting bei Magenausgangsstenose zwischen Magen- und Pankreaskarzinomen ohne signifikante Unterschiede in der klinischen Erfolgsrate, der Komplikationsrate und der kumulativen Stentoffenheitsrate [809].

Endoskopisches Stenting oder Gastroenterostomie

Eine prospektiv randomisierte Studie (n=36) verglich die chirurgische Gastrojejunostomie mit dem endoskopischen Stenting [810]. Die Patienten nach Stent-Implantation konnten häufiger und früher kostaufgebaut werden, die Langzeitergebnisse waren aber in der Gastroenterostomie-Gruppe besser mit mehr Patiententagen mit einem GOO score ≥ 2 (72 vs. 50 Tage p=0.05). In der Stent-Gruppe kam es häufiger zu Reobstruktion (8 vs. 5 Pat p=0.02) mit Reinterventionen (10 vs. 2 p<0.01). Keine Unterschiede zeigten sich im Überleben (56 Tage vs. 78 Tage n.s.) und in der Lebensqualität. Ähnliche Ergebnisse erzielte auch ein vorangegangener systematischer Review der gleichen Arbeitsgruppe [811].

Eine aktuelle retrospektive Analyse schloss 113 Patienten [812] mit vergleichbaren Ergebnissen in der ersten Woche nach Intervention ein, aber einer erhöhten Rate an Stentkomplikationen (44,4 % vs. 12,2 %, p<0.001) sowie Reinterventionen (43.0 % vs. 5,5 % p<0.001) im Langzeitverlauf. Stentkomplikationen waren Tumoreinwachsen (n=29), Migration (n=2) und Perforation (n=1). Die mittlere Offenhitsrate betrug 125 Tage in der Stentgruppe vs. 282 Tage in der Gastroenterostomiegruppe (p=0.001). Das mittlere Überleben in der Stentgruppe lag bei gutem klinischen Performancestatus (ECOG 0-1) signifikant niedriger als in der Gastroenterostomiegruppe; ab einem ECOG von 2 war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar.

In Anbetracht der vorliegenden Daten scheint die chirurgische Gastroenterostomie somit eine längere Symptompalliation zu ermöglichen und ist daher für Patienten mit einer längeren Lebenserwartung von über zwei Monaten und einem guten klinischen Performancestatus zu diskutieren [813], [814]. Die Entscheidung hängt letztlich von der Erfahrung des Behandlers, der individuellen Prognose des Patienten und auch der Präferenz des Patienten ab [813].

EUS-GE

Die endoskopische ultraschallgesteuerte Gastroenterostomie (EUS-GE) ist ein neuartiges Verfahren, das für Patienten mit maligner Magenausgangsobstruktion (GOO) beschrieben wurde [815], [816]. Der technische und klinische Erfolg dieses Verfahrens ist hoch [817], [818]. Der technische Erfolg scheint sich je nach Technik nicht zu unterscheiden und reicht von 92 % bis 100 % [819]. Es gibt mehrere beschriebene Verfahren zum Ausführen der EUS-GE, deren Präferenz auf der Erfahrung des Untersuchers und der Verfügbarkeit basiert. Die endoskopische GI-Anastomose ist weniger invasiv und kostengünstiger als chirurgische Ansätze und scheint daher für Patienten mit malignen Magenausgangsstenosen als bevorzugtes Therapeutikum einsetzbar [820]. Der Einsatz der EUS-GE sollte multidisziplinär besprochen werden und durch in der interventionellen Endoskopie erfahrenen Untersuchern eingesetzt werden. Möglich ist die Anlage sowohl als drahtgeführtes, wie auch als drahtloses Verfahren, bei dem schließlich die Magenwand mit einer Dünndarmschlinge adaptiert wird [821]. Vier Studien existieren, die EUS-GE mit einer operativen GE verglichen haben. Dabei zeigte sich bei Einsatz der EUS-GE kürzere Zeiten bis zum Kostenaufbau, zum Beginn der Chemotherapie, kürzere Krankenhausaufenthalte und reduzierte Kosten [822], [823], [824], [825]. In zwei Studien, die EUS-GE mit enteralem Stenting verglichen, wurden höhere klinische Erfolgsraten in der EUS-GE-Gruppe beobachtet, die auch ein geringeres Risiko für rezidivierende Obstruktionen und einen geringeren Bedarf an Reintervention hatte [826], [827]. Hauptsächlich basierend auf retrospektiven Vergleichsdaten scheint die EUS-GE in der Experteneinstellung eine wertvolle Alternative zu Chirurgie und enteralem Stenting für das Management der GOO zu sein (siehe auch Kapitel 7.1 Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)).

9.4.3 Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose

9.4.4 Stenose des oberen GI-Traktes

9.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomerkrankung und einer inkompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 4 Oxford 2011	4: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 15.17)	
	Starker Konsens	

9.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2026
Empfehlungsgrad B	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreas-karzinomerkrankung und mit einer kompletten malignen intestinalen Obstruk-tion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese <i>nicht</i> eingesetzt werden.	
Evidenzlevel 4 Oxford 2011	4: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebs-erkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 15.18)	
	Starker Konsens	

9.27	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumor-be-dingten Obstruktion im Magenausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stentanlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. <i>Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 15.12)</i>	
	Starker Konsens	

9.28	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Patient:innen mit einer nichtheilbaren Krebserkrankung und MIO soll bei leidvol-lem Erbrechen eine transnasale Magensonde (nasogastrale Sonde) angeboten wer-den. <i>Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 15.8)</i>	
	Konsens	

9.29	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Perkutane Magensonden (Ablauf-PEG) können zur Dekompression bzw. Entlastung des Magens bei Patient:innen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und MIO angelegt werden. <i>Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 15.10)</i>	
	Konsens	

Hintergrund

Eine Stenose des oberen GI-Trakts und eine maligne intestinale Obstruktion (MIO) sind typische Erscheinungen bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.

Zur Behandlung wird auf die [S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01, Kapitel 15](#) verwiesen.

Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01, Kapitel 15:

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

Obwohl das klinische Bild dramatisch imponieren kann, stellt die interventionelle Versorgung einer MIO keinen Notfalleingriff dar und sollte mit dem Patienten und seinen Angehörigen ausführlich besprochen werden. Eine endoskopische Therapie und Stentanlage ermöglicht eine Wiederherstellung der Darmpassage mit einem minimal-invasiven Aufwand und hoher technischer Erfolgsrate [828], [829], [830], [831], [832], [833], [834].

Der Vorteil der endoskopischen Therapie und Stentimplantation liegt in der geringen Invasivität und dem damit verbundenen geringeren Morbiditätsrisiko. Darüber hinaus führt dieses Verfahren zu einer schnelleren Wiederaufnahme der oralen Nahrungszufuhr und kürzeren Krankenhausliegezeiten [835], [836].

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

Patienten, die anhaltend Erbrechen haben ein erhöhtes Aspirationsrisiko. Zudem ist das Erbrechen, besonders wenn es mehrmals täglich auftritt, für viele Patienten sehr belastend. Durch die Distension aufgrund der Flüssigkeitsmenge kann sich der Magen außerdem nicht mehr entleeren [837]. Die vorübergehende Dekompression durch eine nasogastrale Sonde kann durch die Entleerung von Magen- und Dünndarmsekret zur Verbesserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen, aber auch der abdominalen Schmerzen beitragen. Allerdings wird die Sonde von vielen Patienten nicht gut oder überhaupt nicht toleriert, insbesondere, wenn sie länger liegt (> 2-3 Tage).

Studien zur Anlage einer Ablauf-PEG sind retrospektiv [838], [839], [840], [841], [842], [843], [844], [845] – mit einer Ausnahme [846]. Besonders Patienten mit einer

hohen MIO im Magen oder Duodenum und unstillbarem Erbrechen können von einer Ablauf-PEG profitieren [837]. Eine eher frühzeitige Anlage der Ablauf-PEG scheint von Vorteil zu sein, um eine schnellere Symptomlinderung zu erreichen [843], [847]. Nach Anlage einer Ablauf-PEG können Patienten in der Regel Flüssigkeit und unter Umständen auch kleinere Mengen Nahrung zu sich nehmen. Allerdings muss darauf geachtet werden, dass die Sonde nicht verstopft. Die Anlage der Ablauf-PEG erfolgt in der Regel endoskopisch. Aszites sollte vorher drainiert werden [848]. Kontraindikationen sind infragastrale Tumormassen bzw. perigastrale Peritonealkarzinose.

9.5 Primäre Antikoagulation

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

9.30	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer Chemotherapie unterziehen, kann eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin unter Nutzen-/Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutungsrisikos durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Eine Vielzahl von Studien belegen, dass das Adenokarzinom des Pankreas mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse einhergeht [849].

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

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

Die Frage der prophylaktischen Antikoagulation zur Vermeidung (symptomatischer) venöser thrombembolischer Ereignisse bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer Chemotherapie unterziehen, wird von verschiedenen Leitlinien aktuell teils unterschiedlich bewertet [721], [850]. Primäre Datenbasis sind 2 prospektive, randomisierte klinische Studien, die den Stellenwert einer zusätzlich zur Standard Gemcitabin-basierten Chemotherapie durchgeführten prophylaktischen Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin (LMWH) bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersucht haben [851], [852].

In der FRAGEM Studie konnte durch die Hinzunahme von Dalteparin (für 12 Wochen parallel zur Chemotherapie mit Gemcitabin) der primäre Studienendpunkt Inzidenz

von „all-type VTE“ (vascular thromboembolism) in den ersten 100 Tagen nach Randomisierung von 23% auf 3.4% reduziert werden (Risk Ratio (RR) 0.145, 95% CI 0.035-0.612, $p=0.002$) [851]. Letale VTE wurden in den ersten 100 Tagen nach Randomisierung nur im Kontrollarm berichtet (8.3% vs. 0%, $p=0.057$). Die Rate an nicht-schwerwiegenden Blutungskomplikationen war im LMWH Arm höher (9% vs. 3%), die Rate an schweren Blutungskomplikationen (definiert nach der International Society on Thrombosis and Haemostasis) aber identisch (3.4% vs. 3.2%). Sowohl das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Tumorprogression als auch die objektive bildgebende Ansprechrates waren zwischen den beiden Armen jedoch nicht signifikant verschieden.

Die CONKO-004 Studie untersuchte eine Primärprophylaxe mit Enoxaparin, welches parallel zur Gemcitabin-basierten Chemotherapie für das fortgeschrittene Pankreaskarzinom verabreicht wurde. Enoxaparin wurde dabei innerhalb der ersten 3 Monate in einer Gewichts-adaptierten, halbtherapeutischen Dosis verabreicht, danach bis zur Progression mit einer fixen Dosis von 40 mg pro Tag. Der primäre Studienendpunkt, ein symptomatisches venöses thrombembolisches Ereignis innerhalb der ersten 3 Monate, trat bei 15 von 152 Patienten in der Beobachtungsgruppe und bei 2 von 160 Patienten der Enoxaparin Gruppe auf (HR 0.12, 95% CI 0.03-0.52, $p=0.001$) [852]. Zu „major bleeding events“ kam es bei 5 von 152 Patienten im Kontrollarm und bei 7 der 160 Patienten im Enoxaparin Arm (HR 1.4, 95% CI 0.35-3.72, $p=1.0$). Auch in dieser Studie hatte die begleitende LMWH Therapie keinen Einfluss auf das onkologische Therapieoutcome (gemessen am Progressions-freien und Gesamtüberleben).

In der kritischen Würdigung dieser Daten ist festzustellen, dass einige Autoren basierend auf den oben aufgeführten Erkenntnissen eine ambulante LMWH Prophylaxe für Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie und niedrigem Blutungsrisiko empfehlen [853], [854], [855]. Dieses Vorgehen wird auch durch Daten einer Meta-Analyse aus dem Jahre 2016 gestützt [856]: Hier wurde eine „number needed to treat“ von 11 Patienten errechnet um 1 symptomatisches venöses thrombembolisches Ereignis zu verhindern; die gepoolte „Risiko Ratio“ für ein „major bleeding event“ lag bei 1.25 (95% CI 0.48-3.3, $p=0.65$).

Das gewichtigste Gegenargument für eine LMWH Prophylaxe in der ambulanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom basiert auf der Tatsache, dass bisher keine Studie hierdurch einen Überlebensvorteil oder eine Verbesserung onkologischer Outcomeparameter (wie Ansprechrates oder PFS) zeigen konnte [857].

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

9.6 Rehabilitation und Nachsorge

9.6.1 Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms

9.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2026
EK	Eine postoperative Anschlussheilbehandlung sollte dem Patienten angeboten werden. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

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

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

9.6.2 Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion

9.32	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2026
EK	Eine strukturierte tumorspezifische Nachbetreuung sollte den Patient*innen angeboten werden.	
	Starker Konsens	

9.33	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2026
EK	Für ein strukturiertes tumorspezifisches Nachsorgeprogramm gibt es keine Evidenz aus prospektiven Studien.	
	Starker Konsens	

Hintergrund

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

Einzelne retrospektive monozentrische Studien sahen einen positiven Effekt eines strukturierten Nachsorgeprogramms gegenüber einer symptomorientierten Nachbetreuung [858], [859]. Eine systematische Übersichtsarbeit schloss 5 Studien ein und berichtet einen höheren Anteil von Patienten, deren Rezidive in einem asymptomatischen Stadium diagnostiziert wurden, die häufiger eine Rezidivtherapie erhielten, und länger überlebten, als Patienten, deren Rezidiv zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen diagnostiziert wurde. Da den Ergebnissen unterschiedliche Quellen von systematischen Fehlern zugrunde liegen können, sind geeignete Studien erforderlich, so die Autoren [860].

Eine Vielzahl von anderen Leitlinien empfiehlt derzeit eine Symptom-orientierte Nachbetreuung der Patienten in zunächst 3- bis 6-Monatsintervallen. Dabei sollte das Augenmerk auf Therapie-bedingte Symptome wie eine mögliche exokrine oder endokrine Pankreas-Insuffizienz, den Ernährungsstatus sowie den psychosozialen Status gelegt werden. Hierfür ist eine Anamnese und körperliche Untersuchung erforderlich [861], [862], [857]. Eine solche regelmäßige ärztliche Nachbetreuung sollte jedem Patienten nach Resektion eines Pankreaskarzinoms angeboten werden.

Es gibt Evidenz v. a. aus Populations-basierten Studien, dass durch den Einsatz von bildgebenden radiologischen Verfahren es zu einer früheren Rezidivdiagnose kommen kann, als wenn diese symptomatisch auftritt; inwiefern durch die frühere Rezidivdiagnose auch die Prognose der Patienten verbessert werden kann, ist aber noch unklar. Zu dieser Frage existieren Hypothesen-generierende meist retrospektive Erhebungen, jedoch bisher keine Daten aus prospektiv-randomisierten Studien [863], [864], [865].

Postoperative Tumormarkermessungen können einen Beitrag zur Prognoseabschätzung liefern; es ist jedoch wissenschaftlich nicht belegt, dass hierdurch ein Überlebensvorteil erreicht werden kann [866].

Die regelmäßige ärztliche Nachbetreuung kann beim Chirurgen, beim Internisten oder beim betreuenden Hausarzt stattfinden [867].

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.

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [868].

Die Generierung der Qualitätsindikatoren erfolgte auf Basis der Aktualisierung im Jahr 2021. Die genaue Vorgehensweise ist in dem dazugehörigen Leitlinienreport dargestellt.

Bei der vorliegenden Aktualisierung wurden keinen neuen Qualitätsindikatoren generiert. Die Qualitätsindikatoren sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 18: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: R0-Resektion (seit 2013)		
Zähler Patienten des Nenners mit R0-Resektion Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms und Resektion	<u>Empfehlung 6.8</u> Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	a) Qualitätsziel Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen b) Evidenzgrundlage LoE 1a-
QI 2: LK- Entfernung (seit 2013, modifiziert 2021)		
Zähler Patienten des Nenners mit Entfernung von mind. 12 LK Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms (ohne NEC/NET) und operativer Resektion	<u>Empfehlung 6.28</u> Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	a) Qualitätsziel Mind. 12 regionäre LK im OP-Präparat b) Evidenzgrundlage EK Operative Resektion: Pankreaskopfresektion, Linksresektion, Pankreatektomie
QI 3: Inhalt Pathologieberichte (modifiziert 2021)		

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Zähler Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe von: · pT, pN, M · Tumorgrading · Verhältnis von befallenen zu entfernten LK Nenner Alle Patienten mit Pankreaskarzinom und Tumorresektion	<u>Empfehlung 6.34</u> Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	a) Qualitätsziel Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte b) Evidenzgrundlage LoE 2b
QI 4: Adjuvante Chemotherapie (modifiziert 2021)		
Zähler Patienten des Nenners mit adjuvanter Chemotherapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III (ohne NET/NEC) und R0-Resektion	<u>Empfehlung 7.1</u> Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	a) Qualitätsziel Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie b) Evidenzgrundlage LoE 1b
QI 5: Palliative Chemotherapie (modifiziert 2021)		
Zähler Patienten des Nenners mit palliativer Chemotherapie Nenner Alle Patienten · mit Erstdiagnose Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, M0 und M1, ohne Tumorresektion und · mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, mit sekundärer Metastasierung (M1) ohne Metastasenresektion	<u>Empfehlung 8.1</u> 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. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2016</i>	a) Qualitätsziel Möglichst häufig palliative Chemotherapie bei metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ECOG 0-2 b) Evidenzgrundlage EK
QI 6: Keine primäre Resektion bei metastasiertem Pankreaskarzinom (neu 2021)		
Zähler	<u>Empfehlung 6.17</u>	a) Qualitätsziel

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patienten des Nenners mit primärer Resektion des Tumors Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose duktales Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC) mit Fernmetastasen (= Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen (M1) geltende Lymphknotenmetastasen)	Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.	Keine primäre Tumorresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit nachgewiesenen Fernmetastasen b) Evidenzgrundlage LoE 1 und 4
QI 7: Zweitlinientherapie (neu 2021)		
Zähler Patienten des Nenners mit Zweitlinientherapie Nenner Alle Patienten mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2 und Progress unter palliativer Erstlinientherapie	<u>Empfehlung 8.30</u> Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden. <i>Leitlinienadaptation: ASCO 2018</i>	a) Qualitätsziel Möglichst häufig Zweitlinientherapie bei Progress unter Erstlinientherapie und ECOG ≤ 2 b) Evidenzgrundlage EK

11 Forschungsfragen

Einleitung

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom wurden durch die beteiligten Arbeitsgruppen offene klinische und methodische Forschungsfragen identifiziert. Ziel war es, jene Themenbereiche zu priorisieren, in denen trotz relevanter Fortschritte weiterhin substanzielle Evidenzlücken bestehen und deren Bearbeitung einen unmittelbaren Einfluss auf Diagnostik, Therapieentscheidungen, Versorgungsqualität und zukünftige Leitlinienempfehlungen erwarten lässt.

In einem strukturierten Abstimmungsverfahren innerhalb der Leitliniengruppe wurden insgesamt 18 vorgeschlagene Forschungsfragen bewertet. Die nachfolgend dargestellten fünf Themen erzielten die höchste Priorität und werden daher als vorrangige Forschungsagenda für die kommende Leitlinienperiode empfohlen. Sie betreffen zentrale Fragestellungen der chirurgischen Therapie, der multimodalen Behandlung lokal fortgeschrittener Tumoren, der Versorgungsforschung in der palliativen Situation sowie innovative methodische Ansätze in der Leitlinienentwicklung.

Die Darstellung folgt einer einheitlichen Struktur aus Hintergrund, aktueller Evidenzlage, Forschungsfrage, PICO-Schema und empfohlener Studienkonzeption.

11.1 Anzahl untersuchter Lymphknoten und postoperatives Outcome

Hintergrund und aktuelle Evidenzlage

Die pathologische Beurteilung des Lymphknotenstatus ist ein zentraler Bestandteil des postoperativen Stagings beim resezierten Pankreaskarzinom. Der Lymphknotenbefall zählt konsistent zu den wichtigsten prognostischen Faktoren nach Resektion. Neben der dichotomen Einteilung in nodal negativ versus nodal positiv wurden in den vergangenen Jahren weitere nodale Parameter untersucht, insbesondere die Zahl positiver Lymphknoten, das Lymphknotenverhältnis (lymph node ratio, LNR) sowie LODDS (log odds of positive lymph nodes) [869], [512], [514], [870], [871].

Von besonderem Interesse ist die Zahl der pathologisch untersuchten Lymphknoten (examined lymph nodes, ELN). Eine höhere ELN-Zahl verbessert wahrscheinlich die Genauigkeit des N-Stagings, da mit zunehmender nodaler Ausbeute das Risiko eines falsch-negativen pN0-Befundes sinkt. Gerade bei nodal negativen Patient*innen wurde eine niedrige Zahl untersuchter Lymphknoten mit ungünstigerer Prognose assoziiert, was als Hinweis auf Stage Migration bzw. Understaging interpretiert wird [869], [872].

Die Interpretation eines Zusammenhangs zwischen ELN-Zahl und onkologischem Outcome ist jedoch komplex. Eine höhere Zahl untersuchter Lymphknoten kann die Qualität der chirurgischen Resektion, das Ausmaß der Lymphadenektomie, die Sorgfalt der pathologischen Aufarbeitung und damit insgesamt das Behandlungssetting widerspiegeln. Entsprechend bleibt unklar, ob die ELN-Zahl selbst prognosebestimmend ist oder primär als Surrogat für Versorgungsqualität und präziseres Staging fungiert. Die Evidenz ist überwiegend retrospektiv und heterogen hinsichtlich Operationsverfahren, pathologischer Aufarbeitung und verwendeter Cut-offs [869], [870], [871].

Hinzu kommt, dass die 8. UICC/AJCC-Klassifikation die Anzahl metastatischer Lymphknoten stärker gewichtet als lediglich das Vorliegen eines Lymphknotenbefalls. Damit

setzt die korrekte Einordnung in N0, N1 oder N2 implizit eine ausreichende Zahl analysierter Lymphknoten voraus [871].

Forschungsfrage

Beeinflusst die Zahl der pathologisch untersuchten Lymphknoten nach kurativer Resektion eines exokrinen Pankreaskarzinoms unabhängig von Tumorbiologie, Therapie und Versorgungsqualität das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben, und verbessert die Untersuchung von mindestens 12 Lymphknoten die Genauigkeit des nodalen Stagings im Vergleich zu einer geringeren Lymphknotenzahl?

PICO

P: Patient*innen nach kurativer Resektion eines exokrinen Pankreaskarzinoms

I / Exposition: Pathologische Untersuchung von ≥ 12 Lymphknoten

C: Pathologische Untersuchung von < 12 Lymphknoten

O: Primär: OS, DFS. Sekundär: Rezidivrate, lokoregionäres versus systemisches Rezidiv, korrektes N-Staging, LNR, Upstaging-Rate

Empfohlene Studienkonzeption

Multizentrische retrospektive Registeranalyse oder internationale Kohorte mit multivariabler Adjustierung für Alter und Geschlecht, pT-Stadium, Grading, Resektionsstatus, Operationsverfahren, Gefäßresektion, neoadjuvante/adjuvante Therapie, postoperative Komplikationen und Behandlungszentrum, sozioökonomischer Status (Proxy: Versicherungsart gesetzlich-privat-Beihilfe Anmerkung: wegen Understaging-Risiko). Die ELN-Zahl sollte sowohl kategorial (z. B. ≥ 12 vs. < 12 untersuchte Lymphknoten) als auch kontinuierlich modelliert werden, um potenzielle Schwellenwerte und nichtlineare Zusammenhänge zu untersuchen. Eine Stratifizierung nach Operationsverfahren ist erforderlich.

11.2 Prognose von BR- versus LA-PDAC und Stellenwert der Resektion nach erfolgreicher Induktionstherapie

Hintergrund und aktuelle Evidenzlage

Borderline resektable (BR) und lokal fortgeschrittene (LA) Tumoren werden in vielen Studien gemeinsam analysiert, obwohl bislang unklar ist, ob beide Gruppen unabhängig von der gewählten Therapie unterschiedliche biologische und prognostische Entitäten darstellen. Belastbare Daten dazu, ob sich BR- und LA-PDAC hinsichtlich des natürlichen Verlauf, Resektabilität und onkologischem Outcome unterscheiden, fehlen bislang weitgehend.

Nach erfolgreicher Induktionstherapie bei BR/LA-PDAC besteht häufig eine Diskrepanz zwischen radiologischer Beurteilung und tatsächlicher Resektabilität. Bildgebende Verfahren können posttherapeutische Fibrose und vitalen Tumor nur eingeschränkt unterscheiden; zugleich kann trotz radiologisch persistierender Gefäßbeteiligung eine vollständige Resektion möglich sein. Dies hat in spezialisierten Zentren zu einer Ausweitung explorativer Strategien nach stabiler Erkrankung oder partieller Remission geführt [372], [603], [873].

Unklar bleibt jedoch, welche Patient*innen nach erfolgreicher Induktionstherapie eher von einer Operation profitieren und bei welchen eine Fortführung einer systemischen Therapie oder Erhaltungstherapie vorzuziehen ist. Die existierenden Daten vergleichen häufig operierte und nicht operierte Patient*innen, ohne dass die nicht operierte Vergleichsgruppe hinsichtlich Tumorbilogie, Performance-Status, Therapieansprechen und Komorbidität ausreichend vergleichbar ist [603], [873], [874].

Gerade für ältere Patient*innen, Patient*innen mit relevanten Komorbiditäten oder kumulativer Therapietoxizität ist die Entscheidung zwischen Operation und nicht-operativem Vorgehen klinisch besonders bedeutsam. Gleiches gilt für Patient*innen, bei denen zum Erreichen einer R0-Resektion eine ausgedehnte multiviszerele und/oder technisch komplexe Operation mit arterieller Resektion und Rekonstruktion erforderlich wäre. Neben dem medianen Gesamtüberleben müssen daher auch Morbidität, Lebensqualität, therapiefreie Zeit, postoperative Erholung und die Möglichkeit weiterer systemischer Therapien berücksichtigt werden.

Forschungsfrage

Unterscheiden sich BR- und LA-PDAC unabhängig von der gewählten Therapie hinsichtlich Prognose und onkologischem Outcome? Und führt bei Patient*innen mit erfolgreicher Induktionstherapie eine operative Exploration mit Resektionsintention im Vergleich zu einem nicht-operativen Vorgehen zu einem Überlebensvorteil und/oder einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte?

PICO

P: Patient*innen mit BR/LA-PDAC

I: Operative Exploration mit Resektionsintention bzw. Resektion nach erfolgreicher Induktionstherapie

C: Nicht-operatives Vorgehen (Fortführung systemischer Therapie, Erhaltungstherapie, Beobachtung oder andere nicht-chirurgische Strategien)

O: Primär: OS. Sekundär: PFS, Lebensqualität, postoperative Morbidität (Clavien-Dindo $\geq$ III) und Mortalität, therapiefreie Zeit, weitere systemische Therapie, Hospitalisationsrate, postoperative Verweildauer, Resektionsrate

Stratifizierung

- Alter, Geschlecht und ECOG-Performance-Status
- Komorbidität und Frailty
- Initiale Resektabilitätskategorie (BR vs. LA nach standardisierten Kriterien) Therapieprotokoll und Dauer der Induktionstherapie
- CA19-9-Dynamik und radiologisches Ansprechen
- Lokalisation und Ausmaß der Gefäßbeteiligung
- Zentrumserfahrung und Operationsvolumen

Empfohlene Studienkonzeption

Vergleichende retrospektive Registerstudie oder Analyse von Routinedaten mit klar definierten Kriterien für eine erfolgreiche Induktionstherapie. Methodisch sollte ein Zielstudien-Ansatz („target trial emulation“) geprüft werden, um immortal-time bias und Selektionsbias zu minimieren. Eine Adjustierung mittels multivariabler Modelle,

Propensity-Score-Matching oder Gewichtungungsverfahren ist erforderlich. Zusätzlich sollten stratifizierte Analysen für BR- und LA-PDAC durchgeführt werden, um mögliche prognostische Unterschiede unabhängig von der gewählten Behandlungsstrategie zu untersuchen.

11.3 Anwendung und Outcome intensiver Erstlinienchemotherapie (FOLFIRINOX/NALIRIFOX) im klinischen Alltag

Hintergrund und aktuelle Evidenzlage

Mit der Einführung von FOLFIRINOX wurde die medikamentöse Tumorthherapie des metastasierten exokrinen Pankreaskarzinoms wesentlich erweitert. In der PRODIGE-4/ACCORD-11-Studie zeigte FOLFIRINOX bei selektionierten Patient*innen mit gutem Allgemeinzustand im Vergleich zu Gemcitabin eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [630].

Mit NALIRIFOX steht inzwischen ein weiteres intensives Kombinationsregime zur Verfügung. In der NAPOLI-3-Studie zeigte NALIRIFOX gegenüber Gemcitabin/nab-Paclitaxel ebenfalls einen Überlebensvorteil und stellt damit eine zusätzliche Erstlinienoption für geeignete Patient*innen dar [627].

Die Übertragbarkeit randomisierter Studiendaten auf die Versorgungsrealität ist jedoch nur eingeschränkt geklärt. Im klinischen Alltag werden häufig modifizierte Therapieprotokolle eingesetzt, beispielsweise mit reduzierter Irinotecan- oder Oxaliplatin-Dosis, ohne 5-FU-Bolus, mit verlängerten Therapieintervallen oder sequenziellen Anpassungen im Verlauf. Gründe hierfür sind höheres Alter, Komorbiditäten, eingeschränkter Allgemeinzustand, Toxizität unter Therapie oder Unterschiede zwischen stationärer und ambulanter Versorgung.

Bislang fehlen für Deutschland belastbare populationsbasierte Daten zur tatsächlichen Anwendung, Dosisintensität, Therapiedauer und zum Outcome intensiver Erstlinienchemotherapie im Versorgungsalltag. Insbesondere ist unklar, in welchen Patient*innengruppen FOLFIRINOX oder NALIRIFOX im klinischen Alltag bevorzugt eingesetzt werden, wie häufig Dosisanpassungen erfolgen und welche Ergebnisse unter Routinebedingungen erzielt werden.

Forschungsfrage

Wie werden intensive Erstlinienchemotherapien mit FOLFIRINOX oder NALIRIFOX beim exokrinen Pankreaskarzinom im klinischen Alltag eingesetzt, und welchen Einfluss haben Versorgungssituation, Alter, Geschlecht, verwendetes Therapieprotokoll, Dosisintensität und Therapiedauer auf progressionsfreies und Gesamtüberleben?

PICO

P: Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem exokrinem Pankreaskarzinom unter intensiver Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX oder NALIRIFOX

I / Exposition: Behandlung mit FOLFIRINOX, modifiziertem FOLFIRINOX, NALIRIFOX oder modifizierten NALIRIFOX-Schemata im klinischen Alltag

C: Vergleich verschiedener Regime, Versorgungsstrukturen, Altersgruppen, Therapieprotokolle, Dosisintensitäten und Therapiedauern

O: Primär: OS. Sekundär: PFS, objektive Ansprechraten, Therapieabbrüche, Toxizität, Hospitalisationsrate, Dosisreduktionen, relative Dosisintensität, Therapiedauer, Zeit bis Beginn einer Zweitlinientherapie

Stratifizierung

- FOLFIRINOX versus NALIRIFOX
- Metastasiert versus lokal fortgeschritten
- Alter (z. B. <65, 65–74, ≥75 Jahre)
- Geschlecht
- ECOG-Performance-Status
- Klinik versus Praxis
- Standardprotokoll versus modifizierte Schemata
- Initiale und kumulative Dosisintensität
- Therapiedauer / Anzahl applizierter Zyklen
- Stentversorgung
- Komorbidität
- Zentrumserfahrung / Fallzahl

Empfohlene Studienkonzeption

Multizentrische retrospektive Registerstudie und/oder Analyse von Routinedaten der Krankenkassen bzw. klinischer Krebsregister. Die Auswertung sollte zeitabhängige Expositionen (Dosisreduktionen, Therapieabbrüche, Wechsel in Zweitlinie) berücksichtigen. Eine multivariable Adjustierung oder Propensity-Score-Methodik sollte Unterschiede in Alter, Performance-Status, Tumorstadium, Komorbidität und Versorgungsstruktur adressieren. Separate Analysen für FOLFIRINOX und NALIRIFOX sowie direkte vergleichende Real-World-Analysen beider Regime sind anzustreben.

11.4 Zweitlinientherapie im klinischen Alltag

Hintergrund und aktuelle Evidenzlage

Für Patient*innen mit metastasiertem exokrinem Pankreaskarzinom besteht nach Progress unter einer gemcitabinbasierten Erstlinientherapie mit liposomalem Irinotecan in Kombination mit 5-FU/Folinsäure (nal-IRI/5-FU/LV) eine zugelassene Zweitlinientherapie. Die Zulassung beruht auf der NAPOLI-1-Studie, in der nal-IRI/5-FU/LV gegenüber 5-FU/LV einen Überlebensvorteil zeigte [722], [723].

Daneben wurden für die Situation nach gemcitabinbasierter Therapie auch Oxaliplatin-basierte 5-FU-Regime untersucht. Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich: Während CONKO-003 einen Vorteil für OFF gegenüber FF berichtete, zeigte PAN-CREOX für mFOLFOX6 keinen Überlebensvorteil und eine höhere Toxizität [728], [729]. Dies unterstreicht, dass Studiendaten in der Zweitlinie stark vom Regime, von Patientenselektion und von Dosisintensität abhängen.

Nach Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX oder NALIRIFOX existiert derzeit keine spezifisch zugelassene Standard-Zweitlinie. Die klinische Versorgung basiert in diesen Situationen häufig auf individuellen Therapieentscheidungen, Sequenzüberlegungen und der Übertragung verfügbarer Evidenz. Gerade deshalb sind Real-World-Daten zur

tatsächlichen Anwendung, Wirksamkeit und Verträglichkeit in Deutschland relevant. Von besonderem Interesse sind Unterschiede nach Versorgungsstruktur, Alter, Allgemeinzustand, Vortherapie, Dosisintensität und Therapiedauer [630], [627], [740], [875].

Forschungsfrage

Wie werden Zweitlinientherapien beim metastasierten exokrinen Pankreaskarzinom im klinischen Alltag eingesetzt, und welchen Einfluss haben Therapiesequenz, Patient*innenmerkmale (insbesondere Alter, Geschlecht, Performance-Status und Komorbidität) sowie Versorgungsstruktur (ambulante Praxis, Krankenhaus, universitäres Zentrum) auf das Outcome?

PICO

P: Patient*innen mit metastasiertem exokrinem Pankreaskarzinom nach Progress unter Erstlinientherapie

I: Durchführung einer Zweitlinientherapie, insbesondere nal-IRI/5-FU/LV nach gemcitabinbasierter Vortherapie

C: Unterschiedliche Therapiesequenzen, unterschiedliche Regime oder keine Zweitlinientherapie

O: OS, PFS, Therapieabbrüche, Toxizität, Dosisintensität, Therapiedauer, Lebensqualität

Subgruppen

- Gemcitabinbasierte Erstlinie versus FOLFIRINOX versus NALIRIFOX
- Klinik versus Praxis
- Alter, Geschlecht und ECOG-Performance-Status
- Dosisintensität, Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen
- Therapiedauer der Erstlinie und Intervall bis Progress
- Molekulare Marker, soweit verfügbar

Empfohlene Studienkonzeption

Multizentrische Real-World-Analyse unter Nutzung klinischer Registerdaten und/oder Abrechnungsdaten. Für die Auswertung sollten Therapiesequenzen, Zeit bis Beginn der Zweitlinie, Dosisintensität, Therapieabbrüche und patientenbezogene Faktoren systematisch erfasst werden. Die Frage nach zugelassenen und nicht zugelassenen Sequenzen sollte getrennt analysiert werden.

11.5 Einsatz künstlicher Intelligenz zur Unterstützung des Leitlinien-Updates

Hintergrund und aktuelle Evidenzlage

Die Aktualisierung evidenzbasierter S3-Leitlinien ist ein komplexer und ressourcenintensiver Prozess. Künstliche Intelligenz und insbesondere Large Language Models könnten einzelne Arbeitsschritte unterstützen, etwa Literatur-Screening, Extraktion relevanter Informationen, Abgleich bestehender Empfehlungen mit neuer Evidenz, Identifikation potenzieller Lücken und Erstellung strukturierter Revisionsvorschläge.

Erste Arbeiten zeigen, dass KI-gestützte Verfahren in der Evidenzsynthese grundsätzlich Potenzial haben, zugleich aber Risiken hinsichtlich Validität, Nachvollziehbarkeit, Bias, Halluzinationen und Reproduzierbarkeit bestehen [876], [877], [878], [879].

Für die Leitlinienentwicklung ist daher nicht die autonome Erstellung einer Leitlinie durch KI der relevante Prüfgegenstand, sondern die kontrollierte Unterstützung definierter Teilprozesse. Methodisch sinnvoll erscheint insbesondere ein Vergleich von KI-generierten Update- bzw. Revisionsvorschlägen auf Basis der Vorversion und neuer Evidenz mit der final durch Expert*innen konsentierten Leitlinienversion. Dabei müssen Qualität, Vollständigkeit und Fehlerquote anhand vordefinierter Kriterien bewertet werden [876], [880], [881], [882].

Forschungsfrage

Kann künstliche Intelligenz im Update-Prozess der S3-Leitlinie Pankreaskarzinom auf Basis der Vorversion und neuer Evidenz verlässlich Empfehlungen identifizieren, die aktualisiert, ergänzt oder modifiziert werden sollten, und stimmen die daraus generierten Vorschläge mit der final konsentierten Leitlinienversion überein?

PICO

P: Bestehende Leitlinienversion der S3-Leitlinie Pankreaskarzinom mit neu verfügbarer Evidenz

I: KI-gestützte Analyse mit Generierung von Update- und Revisionsvorschlägen

C: Konventioneller Leitlinien-Updateprozess mit formaler Konsensfindung

O: Übereinstimmung mit finalen Empfehlungen, Vollständigkeit, methodische Qualität, Halluzinationsrate, Zeitaufwand, Expertenakzeptanz

Empfohlene Studienkonzeption

Prospektive methodische Vergleichsstudie mit verblindeter Expert*innenbewertung anhand vordefinierter Qualitätskriterien. Als Referenzstandard sollte die final konsentierte Leitlinienversion dienen. Zusätzlich sollten Zeitaufwand, Anzahl relevanter identifizierter Evidenzlücken, Rate nicht belegter Aussagen sowie Akzeptanz durch Leitlinienmitglieder sowie externe Experten erfasst werden.

Fazit

Die priorisierten Forschungsfragen adressieren zentrale klinische und methodische Unsicherheiten in der Behandlung des exokrinen Pankreaskarzinoms. Ihre systematische Bearbeitung kann dazu beitragen, zukünftige Leitlinienempfehlungen stärker evidenzbasiert, versorgungsnah und patientenorientiert weiterzuentwickeln. Die ausgewählten Themen reichen von chirurgischen Qualitätsparametern über Therapieentscheidungen nach Induktionstherapie und die Real-World-Evaluation moderner medikamentöser Tumorthérapien bis hin zu innovativen methodischen Ansätzen im Leitlinien-Update.

Tabelle 19: Forschungsfragen

Forschungsfrage	Population	Intervention / Exposition	Comparison	Outcome
12.1 Anzahl untersuchter Lymphknoten und postoperatives Outcome	Patient*innen nach kurativer Resektion eines exokrinen Pankreaskarzinoms	Hohe Zahl pathologisch untersuchter Lymphknoten (ELN)	Niedrige Zahl pathologisch untersuchter Lymphknoten	Primär: OS, DFS Sekundär: Rezidivrate, loko-regionäres vs. systemisches Rezidiv, korrektes N-Staging, LNR, Upstaging-Rate
12.2 Resektion versus nicht-operative Strategien nach erfolgreicher Induktionstherapie bei BR/LA-PDAC	Patient*innen mit BR/LA-PDAC nach erfolgreicher Induktionstherapie ohne Nachweis einer Fernmetastasierung	Operative Exploration mit Resektionsintention bzw. Resektion	Nicht-operatives Vorgehen (Fortführung einer systemischen Therapie, Erhaltungs-therapie, Beobachtung oder andere nicht-chirurgische Strategien)	Primär: OS Sekundär: PFS, Lebensqualität, postoperative Morbidität (Clavien-Dindo $\geq$ III), Mortalität, therapiefreie Zeit, weitere systemische Therapie, Hospitalisationsrate, postoperative Verweildauer
12.3 Anwendung und Outcome intensiver Erstlinienchemotherapie (FOLFIRINOX/NALIRIFOX) im klinischen Alltag	Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem exokrinem Pankreaskarzinom unter intensiver Erstlinientherapie	Behandlung mit FOLFIRINOX, modifiziertem FOLFIRINOX, NALIRIFOX oder modifizierten NALIRIFOX-Schemata im klinischen Alltag	Vergleich verschiedener Regime, Versorgungsstrukturen, Altersgruppen, Therapieprotokolle, Dosisintensitäten und Therapiedauern	Primär: OS, PFS Sekundär: Therapieabbrüche, Toxizität, Dosisintensität, Therapiedauer, Lebensqualität

Forschungsfrage	Population	Intervention / Exposition	Comparison	Outcome
12.4 Zweitlinientherapie im klinischen Alltag	Patient*innen mit metastasiertem exokrinem Pankreaskarzinom nach Progress unter Erstlinientherapie	Durchführung einer Zweitlinientherapie, insbesondere nal-IRI/5-FU/LV nach gemcitabinbasierter Vortherapie	Unterschiedliche Therapiesequenzen, unterschiedliche Regime oder keine Zweitlinientherapie	Primär: OS, PFS Sekundär: Therapieabbrüche, Toxizität, Dosisintensität, Therapiedauer, Lebensqualität
12.5 Einsatz künstlicher Intelligenz zur Unterstützung des Leitlinien-Updates	Bestehende Leitlinienversion der S3-Leitlinie Pankreaskarzinom mit neu verfügbarer Evidenz	KI-gestützte Analyse mit Generierung von Update- und Revisionsvorschlägen	Konventioneller Leitlinien-Updateprozess mit formaler Konsensfindung	Übereinstimmung mit finalen Empfehlungen, Vollständigkeit, methodische Qualität, Halluzinationsrate, Zeitaufwand, Expertenakzeptanz

12 Anhang: Übersicht der Änderungen in Version 4

Tabelle 20: Tabellarische Übersicht der Änderungen aus v4.0 gegenüber der vorhergehenden Leitlinienversion v3.1

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		4.3	In systematischen Reviews wurde ein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom für einige berufsbedingte Risikosituationen beschrieben. Die Assoziationen sind schwach, zum Teil variabel, so dass keine generelle, über die gegenwärtigen Empfehlungen für den Umgang mit diesen Risikosituationen hinausgehende Warnung ausgesprochen werden kann.	modifiziert 2026
		4.4	Bestimmte Medikamente werden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms assoziiert. Die Assoziationen sind schwach und es kann keine generelle Warnung ausgesprochen werden. Die Verabreichung sollte gemäß der klinischen Indikation dieser Medikamente unter einer Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen.	neu 2026
4.2	Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, soll auf hohen Alkohol- und jeglichen Tabakkonsum verzichtet werden.	4.13	Eine spezifische medikamentöse Prophylaxe zur Reduktion des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, kann nicht empfohlen werden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
5.4	Zur Klärung eines Tumorverdachtes sind unterschiedliche Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP geeignet.	5.4	Zur Klärung eines Tumorverdachtes sind bildgebende Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP geeignet.	modifiziert 2026
5.6	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.	5.6	Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang bei V.a. ein Pankreaskarzinom sollte auf Grund der geringen Sensitivität nicht erfolgen.	modifiziert 2026
		5.8	Bei Diagnosestellung eines primär metastasierten Pankreaskarzinoms können folgende somatische Mutationen KRAS, BRCA1, BRCA2, PALB2 sowie eine Analyse auf DNA-Mismatch-Reparatur-Defizienz aus dem Gewebe erfolgen, um eine individualisierte Tumorthherapie zu ermöglichen. Parallel kann eine Diagnostik auf BRCA1, BRCA2, PALB2-Keimbahnmutationen erfolgen.	neu 2026
5.8	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.	5.9	Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte eine endosonographisch gesteuerte Biopsie durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
9.2	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	5.11	Vor der Durchführung einer systemischen oder Strahlentherapie soll eine bioptische Diagnosesicherung durchgeführt werden, unabhängig vom Krankheitsstadium und Therapieziel.	modifiziert 2026
5.25	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.	5.17	Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte mittels Computertomographie und ggf. mit Oberbauchsonographie durchgeführt werden.	modifiziert 2026
6.17	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen (≤ 3) eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.	6.18	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.	modifiziert 2026
6.19	Empfehlungsgrad A Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden. Empfehlungsgrad 0 Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen (≤ 3) im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.	6.21	Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden. Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
6.20	Eine perioperative Antibiotikaphylaxe sollte immer erfolgen.	6.22	Eine perioperative Antibiotikaphylaxe bei Pankreas-eingriffen soll immer erfolgen.	modifiziert 2026
7.7	Bei einer Gemcitabin-Unverträglichkeit sollte alternativ eine adjuvante Therapie mit 5-FU erfolgen.	6.23	Zur Reduktion einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) sollte eine perioperative Therapie mit Somatostatin-Analoga durchgeführt werden.	modifiziert 2026
		6.25	Es besteht keine evidenzbasierte Überlegenheit einzelner Techniken für die Pankreasanastomose oder bei der Nahrungspassage-Rekonstruktion.	neu 2026
7.1	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	7.1	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	modifiziert 2026
7.2	Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms gibt es keine generelle Altersbeschränkung.	7.3	Das Lebensalter sollte keinen generellen Ausschluss für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms darstellen.	modifiziert 2026
7.5	Bei einem ECOG 0-1 soll eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erfolgen.	7.5	Bei einem ECOG 0-1 soll eine adjuvante/additive Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erfolgen.	modifiziert 2026
7.6	Bei einem ECOG > 1-2 sollten die folgenden Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) Gemcitabin + Capecitabin	7.6	Bei einem ECOG > 1-2 sollten die folgenden adjuvanten/additiven Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) Gemcitabin + Capecitabin	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
7.8	Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	7.8	Eine adjuvante Chemotherapie sollte innerhalb von 12 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	modifiziert 2026
7.12	Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	7.11	Eine neoadjuvante alleinige Chemotherapie oder Strahlentherapie sollte Patienten mit einem als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	modifiziert 2026
		7.12	Bei Patienten mit einem als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom kann eine Gemcitabin-basierte präoperative simultane Chemostrahlentherapie angeboten werden.	neu 2026
7.14	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.	7.15	Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie durchgeführt werden. Die Dauer der Induktionschemotherapie sollte mindestens 3 Monate betragen. Eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie sollte bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	modifiziert 2026
		7.16	Bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom kann eine Kombination aus elektrischen Wechselfeldern (TTF,	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			tumor-treating fields) mit Chemotherapie (Gemcitabin plus nab-Paclitaxel) eingesetzt werden.	
8.31	Eine Radio-(Evidenzlevel 3) bzw. Radiochemotherapie (Evidenzlevel 2) kann Patienten bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem nicht-metastasiertem Pankreaskarzinom zur Verbesserung der lokalen Kontrolle angeboten werden, bei denen während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist.	7.17	Nach einer dreimonatigen Polychemotherapie kann bei Patienten bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem, primär nicht resektablen Pankreaskarzinom die Möglichkeit einer Radiochemotherapie ebenso wie die Fortsetzung der Chemotherapie angeboten werden, sofern es bis dahin nicht zu einer Erkrankungsprogression gekommen ist. Ziel der RCT ist die Verbesserung der lokalen Kontrolle und ebenso wie bei einer fortgesetzten Chemotherapie die Konversion in eine kurativ resektable Situation.	modifiziert 2026
8.3	In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, NALIRIFOX, Gemcitabin + nabPaclitaxel und Gemcitabin + Erlotinib sowie die Monotherapie mit Gemcitabin.	8.3	In der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, NALIRIFOX, Gemcitabin + nabPaclitaxel, die sequenzielle Gabe von Gemcitabin/nabPaclitaxel gefolgt von mFOLFOX sowie Gemcitabin plus Erlotinib und die Monotherapie mit Gemcitabin.	modifiziert 2026
8.11	FOLFIRINOX oder NALIRIFOX sollen Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status von 0-1, günstiges Komorbiditätsprofil,	8.10	FOLFIRINOX oder NALIRIFOX sollen Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status von 0-1, günstiges Komorbiditätsprofil,	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Patientenpräferenz, adäquate Möglichkeiten der Supportivtherapie.		Patientenpräferenz, adäquate Möglichkeiten der Supportivtherapie.	
8.22	Bei Vorliegen einer KRAS-G12C Mutation kann nach Ausschöpfen aller therapeutischer Optionen beim Pankreaskarzinom eine Therapie mit einem selektiven KRAS-G12C Inhibitor durchgeführt werden.	8.21	Bei Vorliegen einer KRAS-G12C Mutation kann nach Ausschöpfen aller therapeutischer Optionen beim Pankreaskarzinom eine Therapie mit einem selektiven KRAS-G12C Inhibitor durchgeführt werden. Zum Einsatz von Pan-Ras Inhibitoren in der Zweitlinientherapie siehe Empfehlung 8.24.	modifiziert 2026
		8.24	Der orale RAS(ON) Inhibitor Daraxonrasib kann in der Therapie des vorbehandelten Pankreaskarzinoms eingesetzt werden.	neu 2026
9.24	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumor-bedingten Obstruktion im Magen-ausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stent-anlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)	9.1	Bei allen Patienten mit einem Pankreaskarzinom sollen die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patient:innen und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erfasst werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 5.1)	modifiziert 2026
9.25	Die Indikation zur endoskopischen Stentanlage bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinom-erkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO)	9.2	Bei Patient:innen mit Pankreaskarzinom soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung regelmäßig die Komplexität der Bedürfnisse und Probleme	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	sollte interdisziplinär mit dem endoskopierenden Gastroenterologen und dem Viszeralchirurgen gestellt werden. Das Aufklärungsgespräch mit dem Patienten sollte dabei auch mögliche Konsequenzen des Versagens der endoskopischen Therapie bzw. damit verbundener Komplikationen beinhalten. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.34.)		(niedrig/mittel/hoch) evaluiert und die Indikation der Versorgungsstufe (Palliativmedizinische Basisversorgung durch die Primärbehandelnden, allgemeine oder spezialisierte Palliativversorgung) gestellt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 5.3)	
9.24	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumor-bedingten Obstruktion im Magen-ausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stent-anlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)	9.3	Bei Patient:innen mit einem nicht-heilbaren Pankreaskarzinom soll die Komplexität der Situation durch die Patienten- und Angehörigenbedürfnisse, den Funktionsstatus der Patient:in und die Krankheitsphase eingeschätzt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 5.4)	modifiziert 2026
		9.10	Bei positivem Screening und/oder subjektivem Unterstützungsbedarf soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen, psychischer Komorbidität sowie dem Unterstützungs- und Behandlungsbedarf angeboten werden. Übernahme aus S3 LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1 (Empfehlung 7.6)	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		9.11	Patient*innen mit diagnostizierten psychischen Störungen sollen entsprechend den vorhandenen störungsspezifischen Leitlinien versorgt werden. Übernahme aus S3 LL Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1 (Empfehlung 8.4)	neu 2026
		9.13	Eine stereotaktische Bestrahlung des Plexus coeliacus kann zur Linderung von Schmerzen bei unzureichendem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie durchgeführt werden.	neu 2026
		9.19	Bei älteren onkologischen Patient*innen sollte ein geriatrisches Screening mittels G8-Fragebogen vorgenommen werden, um Patient*innen zu identifizieren, die von einem umfassenden geriatrischen Assessment vor Einleitung einer systemischen Krebstherapie profitieren können.	neu 2026
		9.20	Patient*innen ≥ 65 Jahre mit einem G8-Score ≤ 14 Punkte, geriatrische Patient*innen sowie alle Patient*innen ≥ 70 Jahre sollten ein CGA vor Einleitung einer systemischen Krebstherapie erhalten, um das Risiko von Therapie-assoziiierter Toxizität CTCAE Grad 3 oder höher zu reduzieren.	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		9.21	Zur palliativen Ableitung einer malignen extrahepatischen biliären Stenose soll primär eine endoskopische Metallstenteinlage erfolgen. Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 5.33)	neu 2026
		9.22	Endosonographisch gesteuerte Gallengangsverfahren sollten nach gescheiterter oder primär sehr komplexer oder risikoreicher endoskopischer retrograder Cholangiographie (ERC) erwogen werden. Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 6.40)	neu 2026
		9.23	Endosonographisch gesteuerte Verfahren zur Gallengangsdrainage sollten externen Verfahren (Perkutane transhepatische Cholangiodrainage) vorgezogen werden. Konkrete Indikationen (proximale versus distale Stenose), Patientenwunsch, individuelles prozedurales Risiko und lokale Expertise sollen berücksichtigt werden. Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 6.41)	neu 2026
		9.24	Zur Therapie einer malignen Stenose von Magenausgang und/oder Duodenum soll zwischen konservativer (Ablaufsonde), endoskopischer Therapie (EUS-GE, Stent) und	neu 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
			chirurgischer Therapie (GE) entschieden werden. Dies soll in Abhängigkeit von der individuellen Prognose des Patienten, dem Lokalbefund und der Präferenz des Patienten und der lokalen Verfügbarkeit der Technik interdisziplinär entschieden werden. Übernahme aus S2k LL Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, Version 2.1 (Empfehlung 3.40)	
9.24	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumor-bedingten Obstruktion im Magen-ausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stent-anlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)	9.28	Patient:innen mit einer nichtheilbaren Krebserkrankung und MIO soll bei leidvollem Erbrechen eine transnasale Magensonde (nasogastrale Sonde) angeboten werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 15.8)	modifiziert 2026
9.24	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumor-bedingten Obstruktion im Magen-ausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stent-anlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)	9.29	Perkutane Magensonden (Ablauf-PEG) können zur Dekompression bzw. Entlastung des Magens bei Patient:innen mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und MIO angelegt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Version 3.01 (Empfehlung 15.10)	modifiziert 2026
9.31	Eine strukturierte Nachbetreuung sollte dem Patienten angeboten werden.	9.32	Eine strukturierte tumorspezifische Nachbetreuung sollte den Patient*innen angeboten werden.	modifiziert 2026

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
		9.33	Für ein strukturiertes tumorspezifisches Nachsorgeprogramm gibt es keine Evidenz aus prospektiven Studien.	modifiziert 2026
5.17	Die ERCP, die MRCP und die Skelettszintigraphie sollten nicht zur Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden.			entfallen 2021
5.18	Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen.			entfallen 2021
6.21	Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.			entfallen 2024
6.22	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.			entfallen 2006
7.17	In der Systemtherapie des initial als borderline resektabel oder lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom sollte eine Kombinationschemotherapie			entfallen 2021

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	erfolgen. Folgende Chemotherapieprotokolle können eingesetzt werden: a) FOLFIRINOX b) Gemcitabin plus nab-Paclitaxel			
8.35	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.			entfallen 2013
9.1	Alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben. EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.1.)			entfallen 2024
9.3	Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung ein Bedarfsassessment durch ein SPV-Team (Team der spezialisierten Palliativversorgung) angeboten werden.			entfallen 2024
4.3	Der Kontakt mit Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden könnte möglicherweise das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen. Weitere potenzielle Risikofaktoren können chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chrom und			entfallen 2024

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
	Chromverbindungen, elektromagnetische Felder und Kraftstoffdämpfe sein.			
5.11	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			entfallen 2024
6.23	Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.			entfallen 2024
9.16	Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.			entfallen 2006
9.17	Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.			entfallen 2006
9.18	Die perkutane transhepatische Cholangiodrainage, PTCD, ist in der Palliativtherapie des Pankreaskarzinoms bei nicht möglicher endoskopischer Therapie (z. B. bei tumorbedingten Duodenalstenosen) sinnvoll. Die PTCD ist auch bei frustranem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.			entfallen 2006

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
9.19	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.			entfallen 2024
9.20	Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben.			entfallen 2024
9.21	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.			entfallen 2024
9.30	Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden.			entfallen 2024

Vorherige Fassung		Aktuelle Fassung		Änderung
Nr.	Text	Nr.	Text	
6.24	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.			entfallen 2006
6.26	Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreaschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die in 6.24. genannten Kriterien.			entfallen 2006
6.27	Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich.			entfallen 2006

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	13
Tabelle 2: Arbeitsgruppe	16
Tabelle 3: Abkürzungen.....	18
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2013-2024	32
Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke	32
Tabelle 6: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von einzelnen Nahrungsmitteln	41
Tabelle 7: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit vom Genussmittelkonsum	47
Tabelle 8: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Vorerkrankungen	56
Tabelle 9: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO]	65
Tabelle 10: Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, in Abhängigkeit von Lebensgewohnheiten	67
Tabelle 11: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen	77
Tabelle 12: Häufigkeit Differenzialdiagnosen	84
Tabelle 13: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN.....	91
Tabelle 14: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.).....	102
Tabelle 15: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN).....	107
Tabelle 16: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)	109
Tabelle 17: Prophylaxe-Regime bei Operationen an Pankreas und Gallenwegen.....	118
Tabelle 18: Qualitätsindikatoren	209
Tabelle 19: Forschungsfragen	219
Tabelle 20: Tabellarische Übersicht der Änderungen aus v4.0 gegenüber der vorhergehenden Leitlinienversion v3.1	221

14 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas	92
Abbildung 2: Schematische anatomische Einteilung der Pankreasregionen.....	129
Abbildung 3: Lymphknoten am Pankreas	130
Abbildung 4: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat.....	132
Abbildung 5: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom.....	135

15 Literaturverzeichnis

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group, "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>, 2011.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, Leitlinien, AWMF-Regelwerk "Leitlinien", 2. Auflage, 2020., <https://www.awmf.org/regelwerk/>
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland 2019/2020 Robert-Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2023. 8., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publication-File
4. 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10378216/>
5. (WCRF), World Cancer Research Fund, Research, American Institute for Cancer, Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer., Revised 2018., <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/pancreatic-cancer-report.pdf>.
6. Morze, J., Danielewicz, A., Przybylowicz, K., Zeng, H., Hoffmann, G., Schwingshackl, L., An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer, European Journal of Nutrition, 2021. 60(3): p. 1561-1586., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7987633/pdf/394_2020_Article_2346.pdf
7. Grosso, G., Bella, F., Godos, J., Sciacca, S., Del Rio, D., Ray, S., et.al. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk, Nutrition Reviews, 2017. 75(6): p. 405-419., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969358/>
8. Lu, PY, Shu, L, Shen, SS, Chen, XJ, Zhang, XY, Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis., Nutrients, 2017. 9 (1)(1):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067765/>
9. Zheng, J, Guinter, MA, Merchant, AT, Wirth, MD, Zhang, J, Stolzenberg-Solomon, RZ, et.al. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer: a systematic review., Nutr Rev, 2017. 75 (11)(11): p. 883-908., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025004/>
10. Gao, Y., Ma, Y., Yu, M., Li, G., Chen, Y., Li, X., et.al. Poultry and Fish Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, Nutrition & Cancer, 2021. p. 1-13.
11. Zhao, Z., Yin, Z., Pu, Z., Zhao, Q., Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2017. 15(4): p. 486-493.e10., [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30854-0/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30854-0/pdf)
12. Mossine, V. V., Mawhinney, T. P., Giovannucci, E. L., Dried Fruit Intake and Cancer: A Systematic Review of Observational Studies, Advances in nutrition (Bethesda, Md.), 2020. 11(2): p. 237-250., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442373/pdf/nmz085.pdf>
13. Wu, Q. J., Wu, L., Zheng, L. Q., Xu, X., Ji, C., Gong, T. T., Consumption of fruit and vegetables reduces risk of pancreatic cancer: Evidence from epidemiological studies, European Journal of Cancer Prevention, 2016. 25(3): p. 196-205., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26075658/>

14. Zhao, Z., Yu, P., Feng, X., Yin, Z., Wang, S., Qiu, Z., et.al. No associations between fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies, *Oncotarget*, 2018. 9(63): p. 32250-32261., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6114958/>
15. Darooghegi Mofrad, M., Mozaffari, H., Askari, M. R., Amini, M. R., Jafari, A., Surkan, P. J., et.al. Potato Consumption and Risk of Site-Specific Cancers in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies, *Advances in Nutrition*, 2021. 16: p. 16., <https://academic.oup.com/advances/article-abstract/12/5/1705/6228237?redirectedFrom=full-text>
16. Zhang, D., Dai, C., Zhou, L., Li, Y., Liu, K., Deng, Y. J., et.al. Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality, *Aging*, 2020. 12(11): p. 10772-10794., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346045/pdf/aging-12-103292.pdf>
17. Gaesser, G. A., Whole grains, refined grains, and cancer risk: A systematic review of meta-analyses of observational studies, *Nutrients*, 2020. 12(12): p. 1-23., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297391/>
18. McRae, M. P., The Benefits of Dietary Fiber Intake on Reducing the Risk of Cancer: An Umbrella Review of Meta-analyses, *Journal of Chiropractic Medicine*, 2018. 17(2): p. 90-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112064/pdf/main.pdf>
19. Llahi, F., Gil-Lespina, M., Unal, P., de Villasante, I., Castaneda, J., Zamora-Ros, R., Consumption of sweet beverages and cancer risk. A systematic review and meta-analysis of observational studies, *Nutrients*, 2021. 13(2): p. 1-35., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557387/>
20. Milajerdi, A., Larijani, B., Esmailzadeh, A., Sweetened Beverages Consumption and Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis, *Nutrition & Cancer*, 2019. 71(3): p. 375-384., <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1578390>
21. Ghadirian, P., Baillargeon, J., Simard, A., Perret, C., Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone community in Montreal, Canada, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1995. 4(8): p. 895-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8634663/>
22. Michaud, D. S., Liu, S., Giovannucci, E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Fuchs, C. S., Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study, *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(17): p. 1293-300., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208894/>
23. Silvera, S. A., Rohan, T. E., Jain, M., Terry, P. D., Howe, G. R., Miller, A. B., Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada), *Cancer Causes Control*, 2005. 16(4): p. 431-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15953985/>
24. Stolzenberg-Solomon, R. Z., Pietinen, P., Taylor, P. R., Virtamo, J., Albanes, D., Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers, *Am J Epidemiol*, 2002. 155(9): p. 783-92., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978580/>
25. Nothlings, U., Wilkens, L. R., Murphy, S. P., Hankin, J. H., Henderson, B. E., Kolonel, L. N., Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study, *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(19): p. 1458-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16204695/>
26. Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Naruse, S., Kitagawa, M., Ohno, Y., Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan, *J Gastroenterol*, 2005. 40(3): p. 297-301., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15830290/>
27. Michaud, D. S., Giovannucci, E., Willett, W. C., Colditz, G. A., Fuchs, C. S., Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study, *Am J Epidemiol*, 2003. 157(12): p. 1115-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796048/>

28. Bueno de Mesquita, H. B., Maisonneuve, P., Runia, S., Moerman, C. J., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1646177/>
29. Chen, J., Jiang, W., Shao, L., Zhong, D., Wu, Y., Cai, J., Association between intake of antioxidants and pancreatic cancer risk: a meta-analysis, *International journal of food sciences and nutrition*, 2016. 67(7): p. 744-753., <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2016.1197892>
30. Wang, L., Wang, J., Liu, X., Liu, Q., Zhang, G., Liang, L., Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies, *Bioscience Reports*, 2016. 36(5): p. 10.
31. Hua, Y. F., Wang, G. Q., Jiang, W., Huang, J., Chen, G. C., Lu, C. D., Vitamin C Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Case-Control and Cohort Studies, *PLoS ONE* [Electronic Resource], 2016. 11(2): p. e0148816., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747545/pdf/pone.0148816.pdf>
32. Liu, Y., Wang, X., Sun, X., Lu, S., Liu, S., Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies, *Medicine*, 2018. 97(13): p. e0114., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895396/pdf/medi-97-e0114.pdf>
33. Huang, X., Gao, Y., Zhi, X., Ta, N., Jiang, H., Zheng, J., Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies, *Scientific Reports*, 2016. 6: p. 38936., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5150257/pdf/srep38936.pdf>
34. Zhang, T., Chen, H., Qin, S., Wang, M., Wang, X., Zhang, X., et.al. The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies, *Bioscience Reports*, 2016. 36(6): p. 12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756825/>
35. Fu, H., Zeng, J., Liu, C., Gu, Y., Zou, Y., Chang, H., Folate Intake and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies, *Digestive Diseases and Sciences*, 2021. 66(7): p. 2368-2379., <http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0163-2116https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-020-06525-7.pdf>
36. Liu, W., Zhou, H., Zhu, Y., Tie, C., Associations between dietary folate intake and risks of esophageal, gastric and pancreatic cancers: An overall and dose-response meta-analysis, *Oncotarget*, 2017. 8(49): p. 86828-86842., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156838/>
37. DGE, 13. DGE-Ernährungsbericht Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2016.
38. Wei, D. H., Mao, Q. Q., Vitamin B6, vitamin B12 and methionine and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis, *Nutrition Journal*, 2020. 19(1): p. 111., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534168/pdf/12937_2020_Article_628.pdf
39. Peng, Y. F., Han, M. M., Huang, R., Dong, B. B., Li, L., Vitamin B6 Intake and Pancreatic Carcinoma Risk: A Meta-Analysis, *Nutrition and Cancer*, 2019. 71(7): p. 1061-1066., <http://www.tandfonline.com/toc/hnuc20/currenthttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1598562>
40. Mocellin, S., Briarava, M., Pilati, P., Vitamin B6 and cancer risk: A field synopsis and meta-analysis, *Journal of the National Cancer Institute*, 2017. 109(3):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376200/>
41. Zhang, X., Huang, X. Z., Chen, W. J., Wu, J., Chen, Y., Wu, C. C., et.al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis, *Oncotarget*, 2017. 8(38): p. 64395-64406., <https://www.oncotarget.com/article/18888/pdf/>

42. Li, L., Gai, X., The association between dietary zinc intake and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis, *Bioscience Reports*, 2017. 37(3): p. 30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428431/>
43. Abbasalizad Farhangi, M., Vajdi, M., Dietary Total Antioxidant Capacity (TAC) Significantly Reduces the Risk of Site-Specific Cancers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis, *Nutrition and Cancer*, 2021. 73(5): p. 721-739., <http://www.tandfonline.com/toc/hnuc20/current-https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2020.1771385>
44. Guo, Z., Hong, Y., Cheng, Y., Dietary inflammatory index and pancreatic cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis, *Public Health Nutrition*, 2021. p. 1-9., <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/abs/dietary-inflammatory-index-and-pancreatic-cancer-risk-a-systematic-review-and-doseresponse-metaanalysis/F09C050021A2B14072043B74E84D2FFD>
45. Xie, L., Mo, M., Jia, H. X., Liang, F., Yuan, J., Zhu, J., Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: Evidence from observational studies, *Oncotarget*, 2016. 7(35): p. 56915-56932., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486968/>
46. Gao, Y., Ma, Y., Yu, M., Li, G., Chen, Y., Li, X., et.al. Poultry and Fish Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Nutr Cancer*, 2022. 74 (1)(1): p. 55-67., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432844/>
47. Mills, P. K., Beeson, W. L., Abbey, D. E., Fraser, G. E., Phillips, R. L., Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists, *Cancer*, 1988. 61(12): p. 2578-85., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3365678/>
48. Wang, YT, Gou, YW, Jin, WW, Xiao, M, Fang, HY, Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies., *BMC Cancer*, 2016. 16 (): p. 212., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968702/>
49. Lugo, A, Peveri, G, Bosetti, C, Bagnardi, V, Crippa, A, Orsini, N, et.al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis., *Eur J Cancer*, 2018. 104 (): p. 117-126., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347287/>
50. Gupta, S, Gupta, R, Sinha, DN, Mehrotra, R, Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review., *Indian J Med Res*, 2018. 148 (1)(1): p. 56-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264755/>
51. Ordóñez-Mena, JM, Schöttker, B, Mons, U, Jenab, M, Freisling, H, Bueno-de-Mesquita, B, et.al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium., *BMC Med*, 2016. 14 (): p. 62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044418/>
52. Lee, P. N., Thornton, A. J., Hamling, J. S., Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast, *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 2016. 80: p. 134-63.
53. Li, T. D., Yang, H. W., Wang, P., Song, C. H., Wang, K. J., Dai, L. P., et.al. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis, *International journal of food sciences and nutrition*, 2019. 70(5): p. 519-529., <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2018.1551337>
54. Lee, PN, Thornton, AJ, Hamling, JS, Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast., *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016. 80 (): p. 134-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27321059/>

55. Ran, H. Q., Wang, J. Z., Sun, C. Q., Coffee consumption and pancreatic cancer risk: An update meta-analysis of cohort studies, *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2016. 32(1): p. 253-259., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27022386/>
56. Boonhat, H, Pratama, AP, Lin, JT, Lin, RT, Duration-response association between occupational exposure and pancreatic cancer risk: meta-analysis., *Occup Med (Lond)*, 2023. 73 (4)(4): p. 211-218., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37101416/>
57. Sassano, M, Collatuzzo, G, Teglia, F, Boffetta, P, Occupational exposure to diesel exhausts and liver and pancreatic cancers: a systematic review and meta-analysis., *Eur J Epidemiol*, 2024. 39 (3)(3): p. 241-255., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38289519/>
58. Shao, J, Fu, P, Wang, S, Cheng, H, Zhang, X, Occupational exposure to silica and risk of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis of cohort studies., *Int Arch Occup Environ Health*, 2024. 97 (3)(3): p. 231-251., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38356028/>
59. Dun, A., Zhao, X., Jin, X., Wei, T., Gao, X., Wang, Y., et.al. Association between night-shift work and cancer risk: Updated systematic review and meta-analysis, *Frontiers in Oncology*, 2020. 10: p. 1-15., <http://www.frontiersin.org/Oncology/about>
60. Shin, K, Yang, J, Yu, Y, Son, E, Kim, K, Kim, YH, Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and cancer risk: an updated meta-analysis of observational studies., *Ther Adv Drug Saf*, 2022. 13 (0): p. 20420986221129335., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36249084/>
61. Li, YY, Gao, LJ, Zhang, YX, Liu, SJ, Cheng, S, Liu, YP, et.al. Bisphosphonates and risk of cancers: a systematic review and meta-analysis., *Br J Cancer*, 2020. 123 (10)(10): p. 1570-1581., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901134/>
62. Chen, Y, Mushashi, F, Son, S, Bhatti, P, Dummer, T, Murphy, RA, Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and meta-analysis of evidence over the past 10 years., *Sci Rep*, 2023. 13 (1)(1): p. 11844., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37481610/>
63. Hidayat, K, Zhou, YY, Du, HZ, Qin, LQ, Shi, BM, Li, ZN, A systematic review and meta-analysis of observational studies of the association between the use of incretin-based therapies and the risk of pancreatic cancer., *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2023. 32 (2)(2): p. 107-125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36224724/>
64. Cao, C, Yang, S, Zhou, Z, GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials., *Endocrine*, 2019. 66 (2)(2): p. 157-165., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420784/>
65. Muhammed, A, Thomas, C, Kalaiselvan, V, Undela, K, Risk of pancreatitis and pancreatic carcinoma for anti-diabetic medications: findings from real-world safety data analysis and systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., *Expert Opin Drug Saf*, 2024. 23 (6)(6): p. 731-742., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37986140/>
66. Zhang, X, Wang, M, Wang, X, Zhu, Z, Zhang, W, Zhou, Z, et.al. Comparison of New Glucose-Lowering Drugs on the Risk of Pancreatitis in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis., *Endocr Pract*, 2022. 28 (3)(3): p. 333-341., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922031/>
67. Zhu, Yurong, Long, Xin, Wang, Zhencheng, Cheng, Kai Fan, Chen, Yanshen, Tang, Fengru, et.al. Effects of once-weekly glucagon-like Peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risks and rare events: a meta-analysis of randomized clinical trials, *Journal of Clinical and Experimental Medicine*., 2019. 12(8): p. 9670-87.
68. Tang, H, Yang, K, Li, X, Song, Y, Han, J, Pancreatic safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.,

- Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020. 29 (2)(2): p. 161-172., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017292/>
69. Jang, YC, Leung, CY, Huang, HL, Association of Menopausal Hormone Therapy with Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2023. 32 (1)(1): p. 114-122., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36306390/>
 70. Petrelli, F, Ghidini, M, Ghidini, A, Perego, G, Cabiddu, M, Khakoo, S, et.al. Use of Antibiotics and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies., Cancers (Basel), 2019. 11 (8)(8):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31416208/>
 71. Alkhushaym, N, Albuainain, G, AbuShaheen, TA, Alshami, MY, Almutairi, AS, Sakr, AA, et.al. Peptic Ulcer Disease and its Treatments and Risk of Pancreatic Cancer: a Meta-analysis., Gulf J Oncolog, 2023. 1 (42)(42): p. 61-69., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37283262/>
 72. Alkhushaym, N, Almutairi, AR, Althagafi, A, Fallatah, SB, Oh, M, Martin, JR, et.al. Exposure to proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis., Expert Opin Drug Saf, 2020. 19 (3)(3): p. 327-334., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928106/>
 73. Hong, HE, Kim, AS, Kim, MR, Ko, HJ, Jung, MK, Does the Use of Proton Pump Inhibitors Increase the Risk of Pancreatic Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies., Cancers (Basel), 2020. 12 (8)(8):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784492/>
 74. Laoveeravat, P, Thavaraputta, S, Vutthikraivit, W, Suchartlikitwong, S, Mingbunjerdsuk, T, Motes, A, et.al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on the risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis., QJM, 2020. 113 (2)(2): p. 100-107., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503318/>
 75. Poly, Tahmina N., Islam, Md. M., Walther, Bruno A., Lin, Ming-Chin, Li, Yu-Chuan (., Proton Pump Inhibitors Use and the Risk of Pancreatic Cancer: Evidence from Eleven Epidemiological Studies, Comprising 1.5 Million Individuals, Cancers, 2022. 14(21): p. 5357.
 76. Song, HJ, Jeon, N, Squires, P, The association between acid-suppressive agent use and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis., Eur J Clin Pharmacol, 2020. 76 (10)(10): p. 1437-1456., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32548678/>
 77. Tran, TH, Myung, SK, Trinh, TTK, Proton pump inhibitors and risk of gastrointestinal cancer: A meta-analysis of cohort studies., Oncol Lett, 2024. 27 (1)(1): p. 28., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38073768/>
 78. Zeng, R, Cheng, Y, Luo, D, Wang, J, Yang, J, Jiang, L, et.al. Comprehensive analysis of proton pump inhibitors and risk of digestive tract cancers., Eur J Cancer, 2021. 156 (): p. 190-201., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481369/>
 79. Zhou, W, Chen, X, Fan, Q, Yu, H, Jiang, W, Using proton pump inhibitors increases the risk of hepato-biliary-pancreatic cancer. A systematic review and meta-analysis., Front Pharmacol, 2022. 13 (): p. 979215., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36188583/>
 80. Seo, M. S., Yeo, J., Hwang, I. C., Shim, J. Y., Risk of pancreatic cancer in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis, Clinical Rheumatology, 2019. 38(11): p. 3109-3116., <https://link.springer.com/journal/10067https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10067-019-04660-9.pdf>
 81. Zhang, J. J., Jia, J. P., Shao, Q., Wang, Y. K., Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies, Primary Care Diabetes, 2019. 13(3): p. 276-282., [https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918\(18\)30091-3/fulltext](https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918(18)30091-3/fulltext)
 82. Aune, D., Sen, A., Norat, T., Riboli, E., Folseraas, T., Primary sclerosing cholangitis and the risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis

- of cohort studies, *Scientific reports*, 2021. 11(1): p. 10646.,
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137938/pdf/41598_2021_Article_90175.pdf
83. Trafford, A. M., Parisi, R., Kontopantelis, E., Griffiths, C. E. M., Ashcroft, D. M., Association of Psoriasis with the Risk of Developing or Dying of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Dermatology*, 2019. 155(12): p. 1390-1403., http://archderm.jamanetwork.com/issues.aspxhttps://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2753127/jamadermatology_trafford_2019_oi_190054.pdf
 84. Arafa, A., Eshak, E. S., Abdel Rahman, T. A., Anwar, M. M., Hepatitis C virus infection and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis, *Cancer Epidemiology*, 2020. 65: p. 101691.
 85. Leung, C. Y., Huang, H. L., Rahman, M. M., Nomura, S., Krull Abe, S., Saito, E., et.al. Cancer incidence attributable to tuberculosis in 2015: global, regional, and national estimates, *BMC Cancer*, 2020. 20(1): p. 412., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218646/pdf/12885_2020_Article_6891.pdf
 86. Liu, S. S., Ma, X. F., Zhao, J., Du, S. X., Zhang, J., Dong, M. Z., et.al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis, *Lipids in Health & Disease*, 2020. 19(1): p. 118., <https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-020-01288-6.pdf>
 87. Liu, X., Zhang, Z. H., Jiang, F., Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2021. 56(3): p. 252-258.,
<http://www.tandfonline.com/loi/igas20https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2020.1868568>
 88. Shi, J., Leng, W., Zhao, L., Deng, C., Xu, C., Wang, J., et.al. Tooth loss and cancer risk: a dose-response meta analysis of prospective cohort studies, *Oncotarget*, 2018. 9(19): p. 15090-15100., <https://www.oncotarget.com/article/23850/pdf/>
 89. Wang, L., Bierbrier, R., Drucker, A. M., Chan, A. W., Noncutaneous and Cutaneous Cancer Risk in Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Dermatology*, 2020. 156(2): p. 158-171., https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2757273/jamadermatology_wang_2019_oi_190064.pdf
 90. Silveira, E. A., Kliemann, N., Noll, M., Sarrafzadegan, N., de Oliveira, C., Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence, *Obesity Reviews*, 2021. 22(1):, [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.13088?download=true](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.13088?download=true)
 91. Hidayat, K., Du, X., Shi, B. M., Body fatness at a young age and risks of eight types of cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies, *Obesity Reviews*, 2018. 19(10): p. 1385-1394., [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.12705?download=true](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.12705?download=true)
 92. Fan, Y., Hu, J., Feng, B., Wang, W., Yao, G., Zhai, J., et.al. Increased risk of pancreatic cancer related to gallstones and cholecystectomy a systematic review and meta-analysis, *Pancreas*, 2016. 45(4): p. 503-509., <http://journals.lww.com/pancreasjournal>
 93. Liu, H., Chen, Y. T., Wang, R., Chen, X. Z., Helicobacter pylori infection, atrophic gastritis, and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies, *Medicine*, 2017. 96(33): p. e7811., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571714/pdf/medi-96-e7811.pdf>
 94. Maisonneuve, P., Amar, S., Lowenfels, A. B., Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical*

- Oncology, 2017. 28(5): p. 985-995., [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32001-0/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32001-0/pdf)
95. Michaud, D. S., Fu, Z., Shi, J., Chung, M., Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk, *Epidemiologic Reviews*, 2017. 39(1): p. 49-58., <http://epirev.oxfordjournals.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868279/pdf/mxx006.pdf>
 96. Pang, Y, Kartsonaki, C, Guo, Y, Bragg, F, Yang, L, Bian, Z, et.al. Diabetes, plasma glucose and incidence of pancreatic cancer: A prospective study of 0.5 million Chinese adults and a meta-analysis of 22 cohort studies., *Int J Cancer*, 2017. 140 (8)(8): p. 1781-1788., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063165/>
 97. Wang, J., Yang, D. L., Chen, Z. Z., Gou, B. F., Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis, *Cancer Epidemiology*, 2016. 42: p. 1-8., <http://www.elsevier.com>
 98. Kaleru, T., Vankeshwaram, V. K., Maheshwary, A., Mohite, D., Khan, S., Diabetes Mellitus in the Middle-Aged and Elderly Population (>45 Years) and Its Association With Pancreatic Cancer: An Updated Review, *Cureus*, 2020. 12(6): p. e8884., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388804/pdf/cureus-0012-00000008884.pdf>
 99. Sona, M. F., Myung, S. K., Park, K., Jargalsaikhan, G., Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: A meta-analysis of observational studies, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2018. 48(5): p. 426-433., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635473/>
 100. Sharma, A., Kandlakunta, H., Nagpal, S. J. S., Feng, Z., Hoos, W., Petersen, G. M., et.al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes, *Gastroenterology*, 2018. 155(3): p. 730-739.e3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775599/>
 101. Chari, ST, Maitra, A, Matrisian, LM, Shrader, EE, Wu, BU, Kambadakone, A, et.al. Early Detection Initiative: A randomized controlled trial of algorithm-based screening in patients with new onset hyperglycemia and diabetes for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma., *Contemp Clin Trials*, 2022. 113 (): p. 106659., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34954100/>
 102. Hatami Marbini, M., Amiri, F., Sajadi Hezaveh, Z., Dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, insulin load and risk of diabetes-related cancers: A systematic review of cohort studies, *Clinical Nutrition ESPEN*, 2021. 42: p. 22-31., [http://www.journals.elsevier.com/clinical-nutrition-espenhttps://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577\(21\)00077-2/fulltext](http://www.journals.elsevier.com/clinical-nutrition-espenhttps://clinicalnutritionespen.com/article/S2405-4577(21)00077-2/fulltext)
 103. Ling, S., Brown, K., Miksza, J. K., Howells, L. M., Morrison, A., Issa, E., et.al. Risk of cancer incidence and mortality associated with diabetes: A systematic review with trend analysis of 203 cohorts, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2021. 31(1): p. 14-22., [http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/704955/description#descriptionhttps://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(20\)30410-5/fulltext](http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/704955/description#descriptionhttps://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(20)30410-5/fulltext)
 104. Fang, H. J., Shan, S. B., Zhou, Y. H., Zhong, L. Y., Diabetes mellitus and the risk of gastrointestinal cancer in women compared with men: a meta-analysis of cohort studies, *BMC Cancer*, 2018. 18(1): p. 422., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902961/pdf/12885_2018_Article_4351.pdf
 105. Soltani, S., Abdollahi, S., Aune, D., Jayedi, A., Body mass index and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of cohort studies, *Scientific reports*, 2021. 11(1): p. 2479., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7844243/pdf/41598_2021_Article_81671.pdf
 106. Pergolini, I., Schorn, S., Jager, C., Gos, R., Novotny, A., Friess, H., et.al. Diabetes mellitus in intra-ductal papillary mucinous neoplasms: A systematic review and meta-analysis, *Surgery*, 2021. 169(2): p. 411-418., [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(20\)30448-7/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(20)30448-7/fulltext)

107. Wang, Y., Yan, P., Fu, T., Yuan, J., Yang, G., Liu, Y., et.al. The association between gestational diabetes mellitus and cancer in women: A systematic review and meta-analysis of observational studies, *Diabetes and Metabolism*, 2020. 46(6): p. 461-471., http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/709654/description#description
108. Luo, A. J., Feng, R. H., Wang, X. W., Wang, F. Z., Older age at first birth is a risk factor for pancreatic cancer: A meta-analysis, *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 2016. 15(2): p. 125-130., <http://www.hbpdint.com/>
109. Prizment, AE, Anderson, KE, Hong, CP, Folsom, AR, Pancreatic cancer incidence in relation to female reproductive factors: Iowa Women's Health Study., *JOP*, 2007. 8 (1)(1): p. 16-27., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17228129/>
110. Guo, Y., Liu, W., Wu, J., Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer risk: A meta-Analysis, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2016. 12(8): p. C229-C232., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230023/>
111. Zhang, Y., Sun, C., Song, E. J., Liang, M., Shi, T., Min, M., et.al. Is periodontitis a risk indicator for gastrointestinal cancers? A meta-analysis of cohort studies, *Journal of Clinical Periodontology*, 2020. 47(2): p. 134-147., [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1600-051X](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1600-051X)<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13217>
112. Beyer, G, Hoffmeister, A, Michl, P, Gress, TM, Huber, W, Algül, H, et.al. None, *Z Gastroenterol*, 2022. 60 (3)(3): p. 419-521., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35263785/>
113. Yamada, A., Komaki, Y., Komaki, F., Micic, D., Zullo, S., Sakuraba, A., Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Oncology*, 2018. 19(6): p. 758-767., <http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-oncology/>[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30188-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30188-8/fulltext)
114. Heydari, K., Rismantab, S., Alizadeh-Navaei, R., Shamshirian, A., Shadmehri, N., Lotfi, P., et.al. Risk of secondary malignancies in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis, *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2021. 42(2): p. 234-243., <https://ejgo.imrpess.com/EN/10.31083/j.ejgo.2021.02.2238>
115. Wang, Y., Lan, G. B., Peng, F. H., Xie, X. B., Cancer risks in recipients of renal transplants: a meta-analysis of cohort studies, *Oncotarget*, 2018. 9(20): p. 15375-15385., <https://www.oncotarget.com/article/23841/pdf/>
116. Wang, G., Xu, Z., Zhu, J., Ren, J., Chen, M., He, G., et.al. Decreased Risk in the Pancreatic Cancer With History of Hay Fever: A Meta-Analysis, *Frontiers in Public Health*, 2020. 8: p. 551490., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7574341/pdf/fpubh-08-551490.pdf>
117. Karim, A. F., Westenberg, L. E. H., Eurelings, L. E. M., Otten, R., Gerth van Wijk, R., The association between allergic diseases and cancer: a systematic review of the literature, *Netherlands Journal of Medicine*, 2019. 77(2): p. 42-66.
118. Cui, Y., Hill, A. W., Atopy and Specific Cancer Sites: a Review of Epidemiological Studies, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 2016. 51(3): p. 338-352., <http://www.springer.com/humana+press/journal/12016><https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12016-016-8559-2.pdf>
119. Pang, Y., Holmes, M. V., Kartsonaki, C., Guo, Y., Yang, L., Bian, Z., et.al. Young adulthood and adulthood adiposity in relation to incidence of pancreatic cancer: a prospective study of 0.5 million Chinese adults and a meta-analysis, *Journal of epidemiology and community health*, 2017. 71(11): p. 1059-1067., <https://jech.bmj.com/content/jech/71/11/1059.full.pdf>

120. Tan, J., You, Y., Guo, F., Xu, J., Dai, H., Bie, P., Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis, *Oncology Letters*, 2017. 13(3): p. 1247-1255., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28454242/>
121. Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., DiMagno, E. P., Elitsur, Y., Gates, L. K., Jr., Perrault, J., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9091646/>
122. Howes, N., Lerch, M. M., Greenhalf, W., Stocken, D. D., Ellis, I., Simon, P., et.al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. 2(3): p. 252-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017610/>
123. Rosendahl, J., Witt, H., Szmola, R., Bhatia, E., Ozsvári, B., Landt, O., et.al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis, *Nat Genet*, 2008. 40(1): p. 78-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18059268/>
124. Witt, H., Beer, S., Rosendahl, J., Chen, J. M., Chandak, G. R., Masamune, A., et.al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis, *Nat Genet*, 2013. 45(10): p. 1216-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955596/>
125. Whitcomb, D. C., Genetic risk factors for pancreatic disorders, *Gastroenterology*, 2013. 144(6): p. 1292-302., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622139/>
126. Tamura, K., Yu, J., Hata, T., Suenaga, M., Shindo, K., Abe, T., et.al. Mutations in the pancreatic secretory enzymes CPA1 and CPB1 are associated with pancreatic cancer, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018. 115(18): p. 4767-4772., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669919/>
127. National Institute for, Health, Care, Excellence, Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. NICE Guideline NG85NICE, 2018., <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85>
128. Raimondi, S., Lowenfels, AB, Morselli-Labate, AM, Maisonneuve, P, Pezzilli, R, Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection., *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010. 24 (3)(3): p. 349-58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20510834/>
129. Klein, A. P., Brune, K. A., Petersen, G. M., Goggins, M., Tersmette, A. C., Offerhaus, G. J., et.al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds, *Cancer Res*, 2004. 64(7): p. 2634-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15059921/>
130. Bartsch, D. K., Slater, E. P., Carrato, A., Ibrahim, I. S., Guillen-Ponce, C., Vasen, H. F., et.al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer, *Gut*, 2016. 65(8): p. 1314-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222532>
131. Goggins, M., Overbeek, K. A., Brand, R., Syngal, S., Del Chiaro, M., Bartsch, D. K., et.al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium, *Gut*, 2020. 69(1): p. 7-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672839>
132. McFaul, C. D., Greenhalf, W., Earl, J., Howes, N., Neoptolemos, J. P., Kress, R., et.al. Anticipation in familial pancreatic cancer, *Gut*, 2006. 55(2): p. 252-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972300/>
133. Grover, S, Syngal, S, Hereditary pancreatic cancer., *Gastroenterology*, 2010. 139 (4)(4): p. 1076-80, 1080.e1-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20727885/>
134. Brune, KA, Lau, B, Palmisano, E, Canto, M, Goggins, MG, Hruban, RH, et.al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds., *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102 (2)(2): p. 119-26., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068195/>

135. Stoffel, E. M., McKernin, S. E., Brand, R., Canto, M., Goggins, M., Moravek, C., et.al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion, Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(2): p. 153-164., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589608/>
136. Park, Wungki, Chen, Jiapeng, Chou, Joanne, Varghese, Anna, Yu, Kenneth, Wong, Winston, et.al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection, Clinical Cancer Research, 2020. 26:, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444418/>
137. Jahn, A, Rump, A, Widmann, TJ, Heining, C, Horak, P, Hutter, B, et.al. Comprehensive cancer predisposition testing within the prospective MASTER trial identifies hereditary cancer patients and supports treatment decisions for rare cancers., Ann Oncol, 2022. 33 (11)(11): p. 1186-1199., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988656/>
138. Daly, MB, Pal, T, Berry, MP, Buys, SS, Dickson, P, Domchek, SM, et.al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology., J Natl Compr Canc Netw, 2021. 19 (1)(1): p. 77-102., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33406487/>
139. Roberts, N. J., Norris, A. L., Petersen, G. M., Bondy, M. L., Brand, R., Gallinger, S., et.al. Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer, Cancer Discov, 2016. 6(2): p. 166-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658419/>
140. Chaffee, K. G., Oberg, A. L., McWilliams, R. R., Majithia, N., Allen, B. A., Kidd, J., et.al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history, Genetics in Medicine, 2018. 20(1): p. 119-127., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726808/>
141. Shindo, K., Yu, J., Suenaga, M., Fesharakizadeh, S., Cho, C., Macgregor-Das, A., et.al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma, Journal of Clinical Oncology, 2017. 35(30): p. 3382-3390., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767289/>
142. Lowery, M. A., Wong, W., Jordan, E. J., Lee, J. W., Kemel, Y., Vijai, J., et.al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms, Journal of the National Cancer Institute, 2018. 110(10): p. djy024., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506128/>
143. Wood, L. D., Yurgelun, M. B., Goggins, M. G., Genetics of Familial and Sporadic Pancreatic Cancer, Gastroenterology, 2019. 156(7): p. 2041-2055., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30660730/>
144. Yurgelun, M. B., Chittenden, A. B., Morales-Oyarvide, V., Robinson, D. A., Dunne, R. F., Kozak, M. M., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29961768/>
145. Bannon, S. A., Montiel, M. F., Goldstein, J. B., Dong, W., Mork, M. E., Borrás, E., et.al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes and Outcomes in Adults with Early-Onset Pancreatic Cancer, Cancer Prev Res (Phila), 2018. 11(11): p. 679-686., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30274973>
146. Lucas, A. L., Frado, L. E., Hwang, C., Kumar, S., Khanna, L. G., Levinson, E. J., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737347/>
147. Abe, T, Blackford, AL, Tamura, K, Ford, M, McCormick, P, Chuidian, M, et.al. Deleterious Germline Mutations Are a Risk Factor for Neoplastic Progression Among High-Risk Individuals

- Undergoing Pancreatic Surveillance., *J Clin Oncol*, 2019. 37 (13)(13): p. 1070-1080., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883245/>
148. Konings, Ingrid C. A. W., Harinck, Femme, Poley, Jan Werner, Aalfs, Cora M., van Rens, Anja, Krak, Nanda C., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27846136/>
149. Xie, F, You, Y, Huang, J, Guan, C, Chen, Z, Fang, M, et.al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis., *J Sport Health Sci*, 2021. 10 (1)(1): p. 4-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010525/>
150. fSolans, M., Chan, D. S. M., Mitrou, P., Norat, T., Romaguera, D., A systematic review and meta-analysis of the 2007 WCRF/AICR score in relation to cancer-related health outcomes, *Annals of Oncology*, 2020. 31(3): p. 352-368., [https://www.journals.elsevier.com/annals-of-oncology-https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)31921-9/pdf](https://www.journals.elsevier.com/annals-of-oncology-https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)31921-9/pdf)
151. Bosetti, C, Santucci, C, Gallus, S, Martinetti, M, La Vecchia, C, Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019., *Ann Oncol*, 2020. 31 (5)(5): p. 558-568., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272209/>
152. Sun, J, Li, Y, Liu, L, Jiang, Z, Liu, G, Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies., *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98 (51)(51): p. e18033., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860953/>
153. Hu, J, Fan, HD, Gong, JP, Mao, QS, The relationship between the use of metformin and the risk of pancreatic cancer in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis., *BMC Gastroenterol*, 2023. 23 (1)(1): p. 50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36829129/>
154. Najafi, F, Rajati, F, Sarokhani, D, Bavandpour, M, Moradinazar, M, The Relationship between Metformin Consumption and Cancer Risk: An Updated Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses., *Int J Prev Med*, 2023. 14 (0): p. 90., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37854987/>
155. Zhang, K, Bai, P, Dai, H, Deng, Z, Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis., *Prim Care Diabetes*, 2021. 15 (1)(1): p. 52-58., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605879/>
156. Ilic, M, Milicic, B, Ilic, I, Association between oral contraceptive use and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis., *World J Gastroenterol*, 2021. 27 (20)(20): p. 2643-2656., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092981/>
157. Archibugi, L, Arcidiacono, PG, Capurso, G, Statin use is associated to a reduced risk of pancreatic cancer: A meta-analysis., *Dig Liver Dis*, 2019. 51 (1)(1): p. 28-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314951/>
158. Karbowska, E, Swieczkowski, D, Gasecka, A, Pruc, M, Safiejko, K, Ladny, JR, et.al. Statins and the risk of pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of 2,797,186 patients., *Cardiol J*, 2024. 31 (2)(2): p. 243-250., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35373328/>
159. Ponnala, Varunraj, Narapaka, Pavan Kumar, Garapati, Pavan, Vishwas, Gopal, Imam, Adnan, Dhingra, Sameer, Exploring the Association Between Statin Use and the Risk of Pancreatic Cancer: an Updated Meta-analysis of Observational Studies, 2023. 9(4): p. 167 - 176., <https://doi.org/10.1007/s40495-023-00319-x>
160. Yao Song, Xiaofei Zhi, Hongyu Zhao, Xingqin Zhou, Wenjuan Chen, Naofumi Mukaida, Qing Lin, Bin Ji, Meta-analysis of the effect of statin use and pancreatic cancer risk 28(12): p. 855 - 867., <http://jcps.bjmu.edu.cn>

161. Wu, Dong, Zhou, Bin, Yang, Jian, Qiu, Fa-bo, Hu, San-yuan, Zhan, Han-xiang, Can aspirin use reduce the risk of pancreatic cancer: an updated systematic review and meta-analysis 3(4);, https://journals.lww.com/jpancreatology/fulltext/2020/12000/can_aspirin_use_reduce_the_risk_of_pancreatic.6.aspx
162. Hart, P. A., Chari, S. T., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30268560>
163. Homma, T., Tsuchiya, R., The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography, Int J Pancreatol, 1991. 9: p. 119-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1744437/>
164. Kim, J. E., Lee, K. T., Lee, J. K., Paik, S. W., Rhee, J. C., Choi, K. W., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14731128/>
165. Owens, D. K., Davidson, K. W., Krist, A. H., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., et.al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement, Jama, 2019. 322(5): p. 438-444., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386141/>
166. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A., Cancer statistics, 2019, CA Cancer J Clin, 2019. 69(1): p. 7-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/>
167. Overbeek, Kasper A., Goggins, Michael G., Dbouk, Mohamad, Levink, Iris J. M., Koopmann, Brechtje D. M., Chuidian, Miguel, et.al. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals, Gastroenterology, 2022. 162(3): p. 772-785.e4.
168. Bartsch, DK, Matthäi, E, Mintziras, I, Bauer, C, Figiel, J, Sina-Boemers, M, et.al. The German National Case Collection for Familial Pancreatic Carcinoma (FaPaCa)—Knowledge Gained in 20 Years., Dtsch Arztebl Int, 2021. 118 (Forthcoming)(Forthcoming);, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531114/>
169. Vasen, H, Ibrahim, I, Ponce, CG, Slater, EP, Matthäi, E, Carrato, A, et.al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers., J Clin Oncol, 2016. 34 (17)(17): p. 2010-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114589/>
170. Antwi, SO, Fagan, SE, Chaffee, KG, Bamlet, WR, Hu, C, Polley, EC, et.al. Risk of Different Cancers Among First-degree Relatives of Pancreatic Cancer Patients: Influence of Proband's Susceptibility Gene Mutation Status., J Natl Cancer Inst, 2019. 111 (3)(3): p. 264-271., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982661/>
171. Overbeek, KA, Levink, IJM, Koopmann, BDM, Harinck, F, Konings, ICAW, Ausems, MGEM, et.al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals., Gut, 2022. 71 (6)(6): p. 1152-1160., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820756/>
172. Canto, M. I., Almario, J. A., Schulick, R. D., Yeo, C. J., Klein, A., Blackford, A., et.al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance, Gastroenterology, 2018. 155(3): p. 740., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803839/>
173. Rebours, V, Boutron-Ruault, MC, Schnee, M, Férec, C, Le Maréchal, C, Hentic, O, et.al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series., Gut, 2009. 58 (1)(1): p. 97-103., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18755888/>

174. Canto, M. I., Goggins, M., Yeo, C. J., Griffin, C., Axilbund, J. E., Brune, K., et.al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach, Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. 2(7): p. 606-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15224285/>
175. Canto, M. I., Goggins, M., Hruban, R. H., Petersen, G. M., Giardiello, F. M., Yeo, C., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16682259/>
176. Brentnall, T. A., Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer, Curr Treat Options Oncol, 2005. 6(5): p. 437-45., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107246>
177. Kimmey, M. B., Bronner, M. P., Byrd, D. R., Brentnall, T. A., Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer, Gastrointest Endosc, 2002. 56(4 Suppl): p. S82-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12297755/>
178. Canto, MI, Hruban, RH, Fishman, EK, Kamel, IR, Schulick, R, Zhang, Z, et.al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals., Gastroenterology, 2012. 142 (4)(4): p. 796-804; quiz e14-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22245846/>
179. Falconi, M, Eriksson, B, Kaltsas, G, Bartsch, DK, Capdevila, J, Caplin, M, et.al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors., Neuroendocrinology, 2016. 103 (2)(2): p. 153-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742109/>
180. Canto, M. I., Harinck, F., Hruban, R. H., Offerhaus, G. J., Poley, J. W., Kamel, I., et.al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer, Gut, 2013. 62(3): p. 339-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135763>
181. Corral, Juan E., Mareth, Karl F., Riegert-Johnson, Douglas L., Das, Ananya, Wallace, Michael B., Diagnostic Yield From Screening Asymptomatic Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies, Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2019. 17(1): p. 41-53., <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.065>
182. Lowenfels, AB, Maisonneuve, P, Whitcomb, DC, Lerch, MM, DiMagno, EP, Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis., JAMA, 2001. 286 (2)(2): p. 169-70., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11448279/>
183. rBjornsson, E., Ismael, S., Nejdert, S., Kilander, A., Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis, Scand J Gastroenterol, 2003. 38(1): p. 86-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12608470/>
184. Reisman, Y., Gips, C. H., Lavelle, S. M., Wilson, J. H., Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group, Hepatogastroenterology, 1996. 43(11): p. 1190-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908550/>
185. Watanabe, I., Sasaki, S., Konishi, M., Nakagohri, T., Inoue, K., Oda, T., et.al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer, Pancreas, 2004. 28(2): p. 160-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028948/>
186. Mujica, V. R., Barkin, J. S., Go, V. L., Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants, Pancreas, 2000. 21(4): p. 329-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075985/>
187. Balthazar, E. J., Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation, Pancreatolgy, 2005. 5(4-5): p. 330-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16015017/>

188. Adamek, H. E., Albert, J., Breer, H., Weitz, M., Schilling, D., Riemann, J. F., Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study, *Lancet*, 2000. 356(9225): p. 190-3., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963196/>
189. Hanninen, E. L., Ricke, J., Amthauer, H., Rottgen, R., Bohmig, M., Langrehr, J., et.al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer, *Acta Radiol*, 2005. 46(2): p. 117-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15902884/>
190. Nazli, O., Bozdog, A. D., Tansug, T., Kir, R., Kaymak, E., The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma, *Hepatogastroenterology*, 2000. 47(36): p. 1750-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149048/>
191. Ritts, R. E., Jr., Nagorney, D. M., Jacobsen, D. J., Talbot, R. W., Zurawski, V. R., Jr., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7846013/>
192. Tessler, D. A., Catanzaro, A., Velanovich, V., Havstad, S., Goel, S., Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis, *Am J Surg*, 2006. 191(2): p. 191-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442944/>
193. Forsmark, C. E., Lambiase, L., Vogel, S. B., Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9, *Pancreas*, 1994. 9(6): p. 731-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7846016/>
194. Casolino, R, Beer, PA, Chakravarty, D, Davis, MB, Malapelle, U, Mazzearella, L, et.al. Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance., *CA Cancer J Clin*, 2024. 74 (3)(3): p. 264-285., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38174605/>
195. Illert, AL, Stenzinger, A, Bitzer, M, Horak, P, Gaidzik, VI, Möller, Y, et.al. The German Network for Personalized Medicine to enhance patient care and translational research., *Nat Med*, 2023. 29 (6)(6): p. 1298-1301., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37280276/>
196. Knox, JJ, Jang, GH, Grant, RC, Zhang, A, Ma, L, Elimova, E, et.al. Whole genome and transcriptome profiling in advanced pancreatic cancer patients on the COMPASS trial., *Nat Commun*, 2025. 16 (1)(1): p. 5919., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40593593/>
197. Aung, KL, Fischer, SE, Denroche, RE, Jang, GH, Dodd, A, Creighton, S, et.al. Genomics-Driven Precision Medicine for Advanced Pancreatic Cancer: Early Results from the COMPASS Trial., *Clin Cancer Res*, 2018. 24 (6)(6): p. 1344-1354., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288237/>
198. Dorman, K, Zhang, D, Heinrich, K, Reeh, L, Weiss, L, Haas, M, et.al. Precision Oncology in Pancreatic Cancer: Experiences and Challenges of the CCCMunich, *Target Oncol*, 2023. 18 (2)(2): p. 257-267., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36853374/>
199. Varadarajulu, S., Wallace, M. B., Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer, *Cancer Control*, 2004. 11(1): p. 15-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749619/>
200. Agarwal, B., Abu-Hamda, E., Molke, K. L., Correa, A. M., Ho, L., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128348/>
201. Klapman, J. B., Chang, K. J., Lee, J. G., Nguyen, P., Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer, *Am J Gastroenterol*, 2005. 100(12): p. 2658-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16393216/>

202. David, O., Green, L., Reddy, V., Kluskens, L., Bitterman, P., Attal, H., et.al. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation, *Diagn Cytopathol*, 1998. 19(6): p. 423-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839131>
203. Bipat, S., Phoa, S. S., van Delden, O. M., Bossuyt, P. M., Gouma, D. J., Lameris, J. 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012297>
204. James, P. D., Meng, Z. W., Zhang, M., Belletrutti, P. J., Mohamed, R., Ghali, W., et.al. The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis, *PLoS One*, 2017. 12(3): p. e0173687., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319148/>
205. Krishna, Somashekar, Rao, Bhavana, Ugbarugba, Emmanuel, Shah, Zarine, Blaszcak, Alecia, Hinton, Alice, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378082/>
206. D'Onofrio, M., Barbi, E., Dietrich, C. F., Kitano, M., Numata, K., Sofuni, A., et.al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS), *Eur J Radiol*, 2012. 81(4): p. 630-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466935>
207. D'Onofrio, M., de Sio, I., Mirk, P., Vidili, G., Bertolotto, M., Cantisani, V., et.al. SIUMB recommendations for focal pancreatic lesions, *J Ultrasound*, 2020. 23(4): p. 599-606., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32886345>
208. Sohal, Davendra P. S., Kennedy, Erin B., Khorana, Alok, Copur, Mehmet S., Crane, Christopher H., Garrido-Laguna, Ignacio, et.al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(24): p. 2545-2556., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791286/>
209. Sohal, Davendra P.S., Kennedy, Erin B., Cinar, Pelin, Conroy, Thierry, Copur, Mehmet S., Crane, Christopher H., et.al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(27): p. 3217-3230., <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.20.01364>
210. Chew, C., O'Dwyer, P. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353741>
211. Ito, T., Sugiyama, T., Okamura, Y., Yamamoto, Y., Ashida, R., Aramaki, T., et.al. The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer, *Pancreatology*, 2017. 17(3): p. 451-456., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298257/>
212. Jeon, Sun Kyung, Lee, Jeong Min, Joo, Ijin, Lee, Dong Ho, Ahn, Su Joa, Woo, Hyunsik, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352379/>
213. Kim, H. J., Park, M. S., Lee, J. Y., Han, K., Chung, Y. E., Choi, J. Y., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397657/>

214. Kim, H. W., Lee, J. C., Paik, K. H., Kang, J., Kim, Y. H., Yoon, Y. S., et.al. Adjunctive role of pre-operative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer, *Surgery (United States)*, 2017. 161(6): p. 1579-1587., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237643/>
215. Wang, L., Dong, P., Wang, W. G., Tian, B. L., Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis, *International Journal of Surgery*, 2017. 46: p. 119-125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890410/>
216. Ghaneh, P., Hanson, R., Titman, A., Lancaster, G., Plumptre, C., Lloyd-Williams, H., et.al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer, *Health Technol Assess*, 2018. 22(7): p. 1-114., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29402376>
217. Yoneyama, Tomohiro, Tateishi, Ukihide, Endo, Itaru, Inoue, Tomio, 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., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/25043494/>
218. Santhosh, S., Mittal, B. R., Bhasin, D. K., Rana, S. S., Gupta, R., Das, A., et.al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography performs better than contrast-enhanced computed tomography for metastasis evaluation in the initial staging of pancreatic adenocarcinoma, *Annals of Nuclear Medicine*, 2017. 31(8): p. 575-581., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/28689356/>
219. Rijkers, A. P., Valkema, R., Duivenvoorden, H. J., Van Eijck, C. H. J., 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., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/24755095/>
220. Kim, M. J., Lee, K. H., Lee, K. T., Lee, J. K., Ku, B. H., Oh, C. R., 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., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/22699202/>
221. Kim, H. R., Seo, M., Nah, Y. W., Park, H. W., Park, S. H., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893751/>
222. Hillner, B. E., Siegel, B. A., Shields, A. F., Liu, D., Gareen, I. F., Hunt, E., et.al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: Findings of the national oncologic PET registry, *Journal of Nuclear Medicine*, 2008. 49(12): p. 1928-1935., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18997054/>
223. Einersen, Peter, Epelboym, Irene, Winner, Megan D., Leung, David, Chabot, John A., Allendorf, John D., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928186/>
224. Buchs, N. C., Buhler, L., Bucher, P., Willi, J. P., Frossard, J. L., Roth, A. D., et.al. Value of contrast-enhanced 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in detection and presurgical assessment of pancreatic cancer: a prospective study, *J Gastroenterol Hepatol*, 2011. 26(4): p. 657-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21155879>

225. Schmitz, D, Stenzinger, A, Grützmann, R, Esposito, I, Raatschen, HJ, Seufferlein, TTW, The Differential Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms., Dtsch Arztebl Int, 2025. 122 (22)(22): p. 617-622., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40878322/>
226. Gillis, A., Cipollone, I., Cousins, G., Conlon, K., Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review, HPB (Oxford), 2015. 17(5): p. 377-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428782>
227. Ngamruengphong, S., Lennon, A. M., Analysis of Pancreatic Cyst Fluid, Surg Pathol Clin, 2016. 9(4): p. 677-684., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926366/>
228. European Study Group on Cystic Tumours of the, Pancreas, European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms, Gut, 2018. 67: p. 789-804., <https://gut.bmj.com/content/67/5/789.long>
229. Tanaka, M., Fernández-Del Castillo, C., Kamisawa, T., Jang, J. Y., Levy, P., Ohtsuka, T., et.al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas, Pancreatology, 2017. 17(5): p. 738-753., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735806/>
230. Marchegiani, G., Andrianello, S., Borin, A., Dal Borgo, C., Perri, G., Pollini, T., et.al. Systematic review, meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas, Surgery, 2018. 163(6): p. 1272-1279., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29454468/>
231. Han, Y., Lee, H., Kang, J. S., Kim, J. R., Kim, H. S., Lee, J. M., et.al. Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associates With Cyst Size, Gastroenterology, 2018. 154(3): p. 576-584., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074452>
232. Doi, R., Imamura, M., Hosotani, R., Imaizumi, T., Hatori, T., Takasaki, K., et.al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial, Surg Today, 2008. 38(11): p. 1021-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18958561/>
233. Kasperk, R., Klever, P., Andreopoulos, D., Schumpelick, V., Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma, Br J Surg, 1995. 82(9): p. 1259-61., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7552013>
234. Reni, M., Panucci, M. G., Ferreri, A. J., Balzano, G., Passoni, P., Cattaneo, G. 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., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395232>
235. Yamaguchi, K., Nakamura, K., Kobayashi, K., Nakano, K., Konomi, H., Mizumoto, K., et.al. ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer, Hepatogastroenterology, 2005. 52(64): p. 1244-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001672/>
236. Messick, C., Hardacre, J. M., McGee, M. F., Siegel, C. T., Stellato, T. A., Sanabria, J. R., et.al. Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma, Am J Surg, 2008. 195(3): p. 308-11; discussion 312., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18207129
237. Showalter, T. N., Rao, A. S., Rani Anne, P., Rosato, F. E., Rosato, E. L., Andrel, J., et.al. Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis, Ann Surg Oncol, 2009. 16(8): p. 2116-22., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437078>
238. Ruano-Ravina, A., Almazan Ortega, R., Guede, F., Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review, Radiother Oncol, 2008. 87(3): p. 318-25.,

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18199514

239. Zygogianni, G. A., Kyrgias, G., Kouvaris, J., Antypas, C., Skarlatos, J., Armpilia, C., et.al. Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature, *Minerva Chir*, 2011. 66(4): p. 361-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873971/>
240. Karasawa, K., Sunamura, M., Okamoto, A., Nemoto, K., Matsuno, S., Nishimura, Y., et.al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study, *Radiother Oncol*, 2008. 87(3): p. 326-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342968/>
241. Nagai, S., Fujii, T., Kodera, Y., Kanda, M., Sahin, T. T., Kanzaki, A., et.al. Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer, *Pancreatology*, 2011. 11(1): p. 68-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525774/>
242. Ahola, R., Siiki, A., Vasama, K., Vornanen, M., Sand, J., Laukkanen, J., Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma, *Br J Surg*, 2017. 104(11): p. 1532-1538., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28517236>
243. Alsfasser, G., Leicht, H., Gunster, C., Rau, B. M., Schillinger, G., Klar, E., Volume-outcome relationship in pancreatic surgery, *Br J Surg*, 2016. 103(1): p. 136-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505976>
244. Amini, N., Spolverato, G., Kim, Y., Pawlik, T. M., Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery, *J Gastrointest Surg*, 2015. 19(9): p. 1581-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794484>
245. Lidsky, M. E., Sun, Z., Nussbaum, D. P., Adam, M. A., Speicher, P. J., Blazer, D. G., 3rd, Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers, *Ann Surg*, 2017. 266(2): p. 333-338., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429020>
246. Stella, M., Bissolati, M., Gentile, D., Arriciati, A., Impact of surgical experience on management and outcome of pancreatic surgery performed in high- and low-volume centers, *Updates Surg*, 2017. 69(3): p. 351-358., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215039>
247. van der Geest, L. G., van Rijssen, L. B., Molenaar, I. Q., de Hingh, I. H., Groot Koerkamp, B., Busch, O. R., et.al. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer, *HPB (Oxford)*, 2016. 18(4): p. 317-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037200>
248. Kutlu, O. C., Lee, J. E., Katz, M. H., Tzeng, C. D., Wolff, R. A., Varadhachary, G. R., et.al. Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis, *Ann Surg*, 2018. 267(3): p. 552-560., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045744/>
249. Guller, U., Warschkow, R., Ackermann, C. J., Schmied, B., Cerny, T., Ess, S., Lower hospital volume is associated with higher mortality after oesophageal, gastric, pancreatic and rectal cancer resection, *Swiss Med Wkly*, 2017. 147: p. w14473., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28750418>
250. Gooiker, G. A., Lemmens, V. E., Besselink, M. G., Busch, O. R., Bonsing, B. A., Molenaar, I. Q., et.al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival, *Br J Surg*, 2014. 101(8): p. 1000-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844590>
251. Derogar, M., Blomberg, J., Sadr-Azodi, O., Hospital teaching status and volume related to mortality after pancreatic cancer surgery in a national cohort, *Br J Surg*, 2015. 102(5): p. 548-57; discussion 557., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711855>

252. Coupland, V. H., Konfortion, J., Jack, R. H., Allum, W., Kocher, H. M., Riaz, S. P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705143>
253. Brahmbhatt, B., Bhurwal, A., Lukens, F. J., Buchanan, M. A., Stauffer, J. A., Asbun, H. J., Pancreatic Surgery in the Older Population: A Single Institution's Experience over Two Decades, *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2016. 2016: p. 8052175., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28018428>
254. Bliss, L. A., Yang, C. J., Chau, Z., Ng, S. C., McFadden, D. W., Kent, T. S., et.al. Patient selection and the volume effect in pancreatic surgery: unequal benefits?, *HPB (Oxford)*, 2014. 16(10): p. 899-906., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905343>
255. Bateni, S. B., Olson, J. L., Hoch, J. S., Canter, R. J., Bold, R. J., Drivers of Cost for Pancreatic Surgery: It's Not About Hospital Volume, *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(13): p. 3804-3811., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30218244>
256. Balzano, G., Capretti, G., Callea, G., Cantu, E., Carle, F., Pezzilli, R., Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer. A nationwide analysis in Italy, *HPB (Oxford)*, 2016. 18(5): p. 470-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27154812>
257. Birkmeyer, J. D., Siewers, A. E., Finlayson, E. V., Stukel, T. A., Lucas, F. L., Batista, I., et.al. Hospital volume and surgical mortality in the United States, *N Engl J Med*, 2002. 346(15): p. 1128-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>
258. Ansari, D., Williamsson, C., Tingstedt, B., Andersson, B., Lindell, G., Andersson, R., Pancreaticoduodenectomy-the transition from a low- to a high-volume center, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2014. 49(4): p. 481-484., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24255988/>
259. Healy, M. A., Krell, R. W., Abdelsattar, Z. M., McCahill, L. E., Kwon, D., Frankel, T. L., et.al. Pancreatic Resection Results in a Statewide Surgical Collaborative, *Annals of Surgical Oncology*, 2015. 22(8): p. 2468-2474., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820999/>
260. Mehta, H. B., Parmar, A. D., Adhikari, D., Tamirisa, N. P., Dimou, F., Jupiter, D., et.al. Relative impact of surgeon and hospital volume on operative mortality and complications following pancreatic resection in Medicare patients, *Journal of Surgical Research*, 2016. 204(2): p. 326-334., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27565068/>
261. Capretti, G., Balzano, G., Gianotti, L., Stella, M., Ferrari, G., Baccari, P., et.al. Management and Outcomes of Pancreatic Resections Performed in High-Volume Referral and Low-Volume Community Hospitals Lead by Surgeons Who Shared the Same Mentor: The Importance of Training, *Dig Surg*, 2018. 35(1): p. 42-48., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28278493>
262. Nimptsch, U., Mansky, T., Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: Observational study using complete national data from 2009 to 2014, *BMJ Open*, 2017. 7(9): p. e016184., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28882913/>
263. Krautz, C., Nimptsch, U., Weber, G. F., Mansky, T., Grutzmann, R., Effect of Hospital Volume on In-hospital Morbidity and Mortality Following Pancreatic Surgery in Germany, *Annals of surgery*, 2018. 267(3): p. 411-417., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379871/>
264. Mamidanna, R., Ni, Z., Anderson, O., Spiegelhalter, S. D., Bottle, A., Aylin, P., et.al. Surgeon volume and cancer esophagectomy, gastrectomy, and pancreatectomy: A population-based study in England, *Annals of surgery*, 2016. 263(4): p. 727-732., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501701/>
265. Miura, F., Yamamoto, M., Gotoh, M., Konno, H., Fujimoto, J., Yanaga, K., et.al. Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of

- the National Clinical Database of Japan: part 2 - Pancreatoduodenectomy, Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2016. 23(6): p. 353-363., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=610915010>
266. van der Geest, L. G., Besselink, M. G., Busch, O. R., de Hingh, I. H., van Eijck, C. H., Dejong, C. H., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795767>
 267. 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., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12021902
 268. Gerke, H., White, R., Byrne, M. F., Stiffier, H., Mitchell, R. M., Hurwitz, H. I., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248382>
 269. Jagannath, P., Dhir, V., Shrikhande, S., Shah, R. C., Mullerpatan, P., Mohandas, K. M., Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy, Br J Surg, 2005. 92(3): p. 356-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15672425/>
 270. Martignoni, M. E., Wagner, M., Krahenbuhl, L., Redaelli, C. A., Friess, H., Buchler, M. W., Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy, Am J Surg, 2001. 181(1): p. 52-9; discussion 87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248177/>
 271. Sohn, T. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L., Pitt, H. A., Lillemoe, K. D., Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?, J Gastrointest Surg, 2000. 4(3): p. 258-67; discussion 267-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10769088/>
 272. van der Gaag, N. A., Rauws, E. A., van Eijck, C. H., Bruno, M. J., van der Harst, E., Kubben, F. J., et.al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas, N Engl J Med, 2010. 362(2): p. 129-37., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071702>
 273. Allen, VB, Gurusamy, KS, Takwoingi, Y, Kalia, A, Davidson, BR, Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer., Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7 (0): p. CD009323., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383694/>
 274. De Rosa, A, Cameron, IC, Gomez, D, Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer., HPB (Oxford), 2016. 18 (1)(1): p. 13-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776846/>
 275. Levy, J, Tahiri, M, Vanounou, T, Maimon, G, Bergman, S, Diagnostic Laparoscopy with Ultrasound Still Has a Role in the Staging of Pancreatic Cancer: A Systematic Review of the Literature., HPB Surg, 2016. 2016 (0): p. 8092109., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829723/>
 276. Ta, R, O'Connor, DB, Sulistijo, A, Chung, B, Conlon, KC, The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis., Dig Surg, 2019. 36 (3)(3): p. 251-260., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649825/>
 277. Isaji, S., Mizuno, S., Windsor, J. A., Bassi, C., Fernandez-Del Castillo, C., Hackert, T., et.al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017, Pancreatology, 2018. 18(1): p. 2-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191513>
 278. 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824810/>

279. Heeckt, P., Safi, F., Binder, T., Buchler, M., [Free intraperitoneal tumor cells in pancreatic cancer--significance for clinical course and therapy], *Chirurg*, 1992. 63(7): p. 563-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1380421/>
280. Kinoshita, T., Ozaki, H., Kosuge, T., Shimada, K., [Effectiveness of intraoperative cytological examination of peritoneal washings for patients with pancreatic cancer], *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1992. 93(11): p. 1410-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448048/>
281. Makary, M. A., Warshaw, A. L., Centeno, B. A., Willet, C. G., Rattner, D. W., Fernandez-del Castillo, C., Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management, *Arch Surg*, 1998. 133(4): p. 361-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9565114/>
282. Konishi, M., Kinoshita, T., Nakagohri, T., Inoue, K., Oda, T., Takahashi, S., Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer, *Arch Surg*, 2002. 137(4): p. 475-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926958/>
283. Yachida, S., Fukushima, N., Sakamoto, M., Matsuno, Y., Kosuge, T., Hirohashi, S., Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer, *Br J Surg*, 2002. 89(5): p. 573-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11972546/>
284. Nakao, A., Oshima, K., Takeda, S., Kaneko, T., Kanazumi, N., Inoue, S., et.al. Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer, *Hepatogastroenterology*, 1999. 46(29): p. 2974-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10576385/>
285. Wagner, M., Redaelli, C., Lietz, M., Seiler, C. A., Friess, H., Buchler, M. W., Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma, *Br J Surg*, 2004. 91(5): p. 586-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122610/>
286. Fusai, G., Warnaar, N., Sabin, C. A., Archibong, S., Davidson, B. R., Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer, *Eur J Surg Oncol*, 2008. 34(12): p. 1309-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325723>
287. Gaedcke, J., Gunawan, B., Grade, M., Szoke, R., Liersch, T., Becker, H., et.al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials, *Langenbecks Arch Surg*, 2010. 395(4): p. 451-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418067>
288. Hartwig, W., Hackert, T., Hinz, U., Gluth, A., Bergmann, F., Strobel, O., et.al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome, *Ann Surg*, 2011. 254(2): p. 311-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606835>
289. Esposito, I., Kleeff, J., Bergmann, F., Reiser, C., Herpel, E., Friess, H., et.al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections, *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(6): p. 1651-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18351300>
290. Raut, C. P., Tseng, J. F., Sun, C. C., Wang, H., Wolff, R. A., Crane, C. H., 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., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592291>
291. Chang, D. K., Johns, A. L., Merrett, N. D., Gill, A. J., Colvin, E. K., Scarlett, C. J., et.al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer, *J Clin Oncol*, 2009. 27(17): p. 2855-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398572>
292. Campbell, F., Smith, R. A., Whelan, P., Sutton, R., Raraty, M., Neoptolemos, J. P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723142>

293. Jamieson, N. B., Foulis, A. K., Oien, K. A., Goings, J. J., Glen, P., Dickson, E. J., et.al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma, *Ann Surg*, 2010. 251(6): p. 1003-10., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485150>
294. Diener Markus, K., Fitzmaurice, Christina, Schwarzer, Guido, Seiler Christoph, M., Antes, Gerd, Knaebel, Hanns-Peter, et.al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma John Wiley & Sons, Ltd, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563148/>
295. Kawai, M., Tani, M., Hirono, S., Miyazawa, M., Shimizu, A., Uchiyama, K., et.al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, *Annals of surgery*, 2011. p. 495-501., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248633/>
296. Verbeke, C. S., Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?, *Histopathology*, 2008. 52(7): p. 787-96., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18081813/>
297. Wittekind, C., Compton, C., Quirke, P., Nagtegaal, I., Merkel, S., Hermanek, P., et.al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status, *Cancer*, 2009. 115(15): p. 3483-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536900/>
298. Gajda, M., Kenig, J., Treatment outcomes of pancreatic cancer in the elderly - literature review, *Folia Med Cracov*, 2018. 58(3): p. 49-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521511>
299. Kim, S. Y., Weinberg, L., Christophi, C., Nikfarjam, M., The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis, *HPB (Oxford)*, 2017. 19(6): p. 475-482., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292633>
300. Sukharamwala, P., Thoens, J., Szuchmacher, M., Smith, J., DeVito, P., Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review, *HPB (Oxford)*, 2012. 14(10): p. 649-57., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954000>
301. van der Geest, L. G., Besselink, M. G., van Gestel, Y. R., Busch, O. R., de Hingh, I. H., de Jong, K. P., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552841/>
302. Sho, M., Murakami, Y., Kawai, M., Motoi, F., Satoi, S., Matsumoto, I., et.al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016. 23(3): p. 188-97., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763744>
303. Shirai, Y., Shiba, H., Horiuchi, T., Saito, N., Furukawa, K., Sakamoto, T., et.al. Assessment of Surgical Outcome After Pancreatic Resection in Extremely Elderly Patients, *Anticancer Res*, 2016. 36(4): p. 2011-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069195>
304. Sahakyan, M. A., Edwin, B., Kazaryan, A. M., Barkhatov, L., Buanes, T., Ignjatovic, D., et.al. Perioperative outcomes and survival in elderly patients undergoing laparoscopic distal pancreatectomy, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2017. 24(1): p. 42-48., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794204>
305. Renz, B. W., Khalil, P. N., Mikhailov, M., Graf, S., Schiergens, T. S., Niess, H., et.al. Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: A

- Retrospective Cohort Study, *Int J Surg*, 2016. 28: p. 118-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906329/>
306. Miyazaki, Y., Kokudo, T., Amikura, K., Kageyama, Y., Takahashi, A., Ohkohchi, N., et.al. Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature, *Biosci Trends*, 2016. 10(4): p. 300-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396698/>
307. Hsu, C. C., Wolfgang, C. L., Laheru, D. A., Pawlik, T. M., Swartz, M. J., Winter, J. M., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311282>
308. He, W., Zhao, H., Chan, W., Lopez, D., Shroff, R. T., Giordano, S. H., Underuse of surgical resection among elderly patients with early-stage pancreatic cancer, *Surgery*, 2015. 158(5): p. 1226-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138347/>
309. Ansari, D., Aronsson, L., Fredriksson, J., Andersson, B., Andersson, R., Safety of pancreatic resection in the elderly: a retrospective analysis of 556 patients, *Ann Gastroenterol*, 2016. 29(2): p. 221-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065736>
310. Addeo, P., Delpero, J. R., Paye, F., Oussoultzoglou, E., Fuchshuber, P. R., Sauvanet, A., et.al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association, HPB (Oxford), 2014. 16(1): p. 46-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461663/>
311. Lyu, H. G., Sharma, G., Brovman, E., Ejiofor, J., Repaka, A., Urman, R. D., et.al. Risk Factors of Reoperation After Pancreatic Resection, *Dig Dis Sci*, 2017. 62(6): p. 1666-1675., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341868/>
312. Turrini, O., Paye, F., Bachellier, P., Sauvanet, A., Sa, Cunha A., Le Treut, Y. P., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999411/>
313. Tas, F., Sen, F., Odabas, H., Kilic, L., Keskin, S., Yildiz, I., Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer, *Int J Clin Oncol*, 2013. 18(5): p. 839-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996141>
314. Kleeff, J., Costello, E., Jackson, R., Halloran, C., Greenhalf, W., Ghaneh, P., et.al. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer, *Br J Cancer*, 2016. 115(7): p. 887-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27584663/>
315. Feyko, J., Hazard, H., Cardinal, J., Thomay, A., Cho, S., Pancreatectomy in Patients with Impaired Renal Function: How Risky Is It?, *Am Surg*, 2016. 82(1): p. 16-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802844>
316. Khorana, A. A., Mangu, P. B., Berlin, J., Engebretson, A., Hong, T. S., Maitra, A., et.al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *J Clin Oncol*, 2016. 34(21): p. 2541-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247221/>
317. Katz, Matthew H. G., Crane, Christopher H., Varadhachary, Gauri, Management of Borderline Resectable Pancreatic Cancer, *Seminars in Radiation Oncology*, 2014. 24(2): p. 105-112., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635867/>
318. Allen, P. J., Kuk, D., Castillo, C. F., Basturk, O., Wolfgang, C. L., Cameron, J. L., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163957>

319. National Comprehensive Cancer, Network, Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)NCCN, 2020., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845462/>
320. Ferrone, C. R., Finkelstein, D. M., Thayer, S. P., Muzikansky, A., Fernandez-delCastillo, C., Warshaw, A. L., Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma, J Clin Oncol, 2006. 24(18): p. 2897-902., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929>
321. Barton, J. G., Bois, J. P., Sarr, M. G., Wood, C. M., Qin, R., Thomsen, K. M., et.al. Predictive and prognostic value of CA 19-9 in resected pancreatic adenocarcinoma, J Gastrointest Surg, 2009. 13(11): p. 2050-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756875>
322. Hartwig, W., Strobel, O., Hinz, U., Fritz, S., Hackert, T., Roth, C., et.al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy, Ann Surg Oncol, 2013. 20(7): p. 2188-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247983>
323. Bergquist, John R., Puig, Carlos A., Shubert, Christopher R., Groeschl, Ryan T., Habermann, Elizabeth B., Kendrick, Michael L., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27049786/>
324. Michelakos, T., Pergolini, I., Castillo, C. F. D., Honselmann, K. C., Cai, L., Deshpande, V., et.al. Predictors of Resectability and Survival in Patients With Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment With FOLFIRINOX, Annals of surgery, 2019. 269(4): p. 733-740., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227344/>
325. Reni, M., Zanon, S., Balzano, G., Nobile, S., Pircher, C. C., Chiaravalli, M., et.al. Selecting patients for resection after primary chemotherapy for non-metastatic pancreatic adenocarcinoma, Annals of Oncology, 2017. 28(11): p. 2786-2792., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=619305107>
326. Nikfarjam, M., Sehmbey, M., Kimchi, E. T., Gusani, N. J., Shereef, S., Avella, D. M., et.al. Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality, J Gastrointest Surg, 2009. 13(5): p. 915-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198960/>
327. Fuhrman, G. M., Leach, S. D., Staley, C. A., Cusack, J. C., Charnsangavej, C., Cleary, K. R., et.al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group, Ann Surg, 1996. 223(2): p. 154-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8597509/>
328. Leach, S. D., Lee, J. E., Charnsangavej, C., Cleary, K. R., Lowy, A. M., Fenoglio, C. J., et.al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head, Br J Surg, 1998. 85(5): p. 611-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9635805/>
329. Sasson, A. R., Hoffman, J. P., Ross, E. A., Kagan, S. A., Pingpank, J. F., Eisenberg, B. L., En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile?, J Gastrointest Surg, 2002. 6(2): p. 147-57; discussion 157-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992799/>
330. Nakao, A., Takeda, S., Inoue, S., Nomoto, S., Kanazumi, N., Sugimoto, H., et.al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer, World J Surg, 2006. 30(6): p. 976-82; discussion 983-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736324/>

331. Shrikhande, S. V., Kleeff, J., Reiser, C., Weitz, J., Hinz, U., Esposito, I., et.al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma, *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(1): p. 118-27., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066229>
332. Burdelski, C. M., Reeh, M., Bogoevski, D., Gebauer, F., Tachezy, M., Vashist, Y. K., et.al. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors, *World J Surg*, 2011. 35(12): p. 2756-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21938586/>
333. Hartwig, W., Hackert, T., Hinz, U., Hassenpflug, M., Strobel, O., Buchler, M. W., et.al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome, *Ann Surg*, 2009. 250(1): p. 81-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561478/>
334. Takaori, K., Bassi, C., Biankin, A., Brunner, T. B., Cataldo, I., Campbell, F., et.al. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer, *Pancreatology*, 2016. 16(1): p. 14-27., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699808/>
335. Al-Hawary, M. M., Francis, I. R., Chari, S. T., Fishman, E. K., Hough, D. M., Lu, D. S., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355035/>
336. Persigehl, T., Baumhauer, M., Baessler, B., Beyer, L. P., Bludau, M., Bruns, C., et.al. Structured Reporting of Solid and Cystic Pancreatic Lesions in CT and MRI: Consensus-Based Structured Report Templates of the German Society of Radiology (DRG), *Rofo*, 2020. 192(7): p. 641-656., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615626>
337. Wittel, U. A., Lubgan, D., Ghadimi, M., Belyaev, O., Uhl, W., Bechstein, W. O., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640628/>
338. ZfKD, GEKID, Krebs in Deutschland, Bauchspeicheldrüse, 2016., https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c25_bauchspeicheldruese.pdf?__blob=publicationFile
339. Agalianos, C., Gouvas, N., Papaparaskeva, K., Derveniz, C., Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features, *HPB (Oxford)*, 2016. 18(8): p. 633-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485057/>
340. Cao, F., Li, J., Li, A., Li, F., Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: A systemic review and metaanalysis, *Oncotarget*, 2017. 8(9): p. 15004-15013., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122342/>
341. Gebauer, F., Damanakis, A. I., Bruns, C., [Oligometastasis in pancreatic cancer : Current state of knowledge and spectrum of local therapy], *Chirurg*, 2018. 89(7): p. 510-515., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29557488>
342. Michalski, C. W., Erkan, M., Huser, N., Muller, M. W., Hartel, M., Friess, H., et.al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review, *Dig Surg*, 2008. 25(6): p. 473-80., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212120>
343. Crippa, S., Bittoni, A., Sebastiani, E., Partelli, S., Zanon, S., Lanese, A., et.al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy?, *European Journal of Surgical Oncology*, 2016. 42(10): p. 1533-1539., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423449/>

344. Hempel, S., Plodeck, V., Mierke, F., Distler, M., Aust, D. E., Saeger, H. D., 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., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=626324641>
345. Kim, Y., Kim, S. C., Song, K. B., Kim, J., Kang, D. R., Lee, J. H., et.al. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma, HPB, 2016. 18(4): p. 325-331., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037201/>
346. Klaiber, U., Schnaidt, E. S., Hinz, U., Gaida, M. M., Heger, U., Hank, T., et.al. Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer, Annals of surgery, 2019., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921051/>
347. Lowder, C. Y., Metkus, J., Epstein, J., Kozak, G. M., Lavu, H., Yeo, C. J., et.al. Clinical Implications of Extensive Lymph Node Metastases for Resected Pancreatic Cancer, Annals of Surgical Oncology, 2018. 25(13): p. 4004-4011., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225835/>
348. Philips, Prejesh, Dunki-Jacobs, Erik, Agle, Steven C., Scoggins, Charles, McMasters, Kelly M., Martin, Robert C. G., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123504/>
349. Shi, H. J., Jin, C., Fu, D. L., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018110/>
350. Tachezy, Michael, Gebauer, Florian, Janot, Monika, Uhl, Waldemar, Zerbi, Alessandro, Montorsi, Marco, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048934/>
351. Gleisner, A. L., Assumpcao, L., Cameron, J. L., Wolfgang, C. L., Choti, M. A., Herman, J. M., et.al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?, Cancer, 2007. 110(11): p. 2484-2492., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17941009/>
352. Takada, T., Yasuda, H., Amano, H., Yoshida, M., Uchida, T., Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?, Hepatogastroenterology, 1997. 44(14): p. 567-73., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9164539
353. Massucco, P., Ribero, D., Sgotto, E., Mellano, A., Muratore, A., Capussotti, L., Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers, Ann Surg Oncol, 2009. 16(12): p. 3323-32., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777195>
354. Doi, R., Kami, K., Ito, D., Fujimoto, K., Kawaguchi, Y., Wada, M., et.al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer, World J Surg, 2007. 31(1): p. 147-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171496>
355. Kanda, M., Fujii, T., Nagai, S., Kodera, Y., Kanzaki, A., Sahin, T. T., et.al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer, Pancreas, 2011. 40(6): p. 951-955., <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51335124>, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182148342>
356. Cordera, F., Arciero, C. A., Li, T., Watson, J. C., Hoffman, J. P., Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head

- adenocarcinoma, *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(8): p. 2330-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334>
357. Yamada, S., Nakao, A., Fujii, T., Sugimoto, H., Kanazumi, N., Nomoto, S., et.al. Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?, *Pancreas*, 2009. 38(1): p. e13-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18797422/>
 358. Tao, L., Yuan, C., Ma, Z., Jiang, B., Xiu, D., Surgical resection of a primary tumor improves survival of metastatic pancreatic cancer: A population-based study, *Cancer Management and Research*, 2017. 9: p. 471-479., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29056856/>
 359. Liu, X., Fu, Y., Chen, Q., Wu, J., Gao, W., Jiang, K., et.al. Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer, *BMC Gastroenterology*, 2018. 18(1): p. 168., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400836/>
 360. Murakami, Y., Uemura, K., Sudo, T., Hashimoto, Y., Yuasa, Y., Sueda, T., Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma, *World J Surg*, 2010. 34(8): p. 1900-7., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376442>
 361. Hackert, T., Niesen, W., Hinz, U., Tjaden, C., Strobel, O., Ulrich, A., et.al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer, *Eur J Surg Oncol*, 2017. 43(2): p. 358-363., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856064>
 362. Yang, J., Zhang, J., Lui, W., Huo, Y., Fu, X., Yang, M., et.al. Patients with hepatic oligometastatic pancreatic body/tail ductal adenocarcinoma may benefit from synchronous resection, *HPB (Oxford)*, 2020. 22(1): p. 91-101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31262486/>
 363. Damanakis, A. I., Ostertag, L., Waldschmidt, D., Kutting, F., Quaas, A., Plum, P., et.al. Proposal for a definition of "Oligometastatic disease in pancreatic cancer", *BMC Cancer*, 2019. 19(1): p. 1261., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31888547>
 364. Kandel, P., Wallace, M. B., Stauffer, J., Bolan, C., Raimondo, M., Woodward, T. A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631861/>
 365. Bernard, V., Kim, D. U., San Lucas, F. A., Castillo, J., Allenson, K., Mulu, F. C., et.al. Circulating Nucleic Acids Are Associated With Outcomes of Patients With Pancreatic Cancer, *Gastroenterology*, 2019. 156(1): p. 108-118 e4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30240661>
 366. Tsai, S., George, B., Wittmann, D., Ritch, P. S., Krepline, A. N., Aldakkak, M., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312198/>
 367. Katz, MH, Fleming, JB, Bhosale, P, Varadhachary, G, Lee, JE, Wolff, R, et.al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators., *Cancer*, 2012. 118 (23)(23): p. 5749-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22605518/>
 368. Akita, H., Takahashi, H., Ohigashi, H., Tomokuni, A., Kobayashi, S., Sugimura, K., et.al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer, *Eur J Surg Oncol*, 2017. 43(6): p. 1061-1067., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389044/>
 369. Aldakkak, Mohammed, Christians, Kathleen K., Krepline, Ashley N., George, Ben, Ritch, Paul S., Erickson, Beth A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255895/>

370. Aoki, S., Motoi, F., Murakami, Y., Sho, M., Satoi, S., Honda, G., et.al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients, *BMC Cancer*, 2019. 19(1): p. 252., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898101>
371. Ferrone, C. R., Marchegiani, G., Hong, T. S., Ryan, D. P., Deshpande, V., McDonnell, E. I., et.al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer, *Ann Surg*, 2015. 261(1): p. 12-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599322>
372. Hackert, T., Sachsenmaier, M., Hinz, U., Schneider, L., Michalski, C. W., Springfield, C., et.al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients, *Ann Surg*, 2016. 264(3): p. 457-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355262>
373. Reni, M., Zanon, S., Pircher, C., Chiaravalli, M., Macchini, M., Peretti, U., et.al. Randomized phase 2 trial of nab-paclitaxel plus gemcitabine, 6 capecitabine, cisplatin (PAXG regimen) in metastatic pancreatic adenocarcinoma, *Annals of Oncology*, 2017. 28: p. v252., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220407/>
374. Antoniou, E., Margonis, G. A., Sasaki, K., Andreatos, N., Polychronidis, G., Pawlik, T. M., 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., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=614761362>
375. Oweira, H., Petrausch, U., Helbling, D., Schmidt, J., Mannhart, M., Mehrabi, A., et.al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis, *World J Gastroenterol*, 2017. 23(10): p. 1872-1880., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348494/>
376. Lovecek, M., Skalicky, P., Chudacek, J., Szkorupa, M., Svebisova, H., Lemstrova, R., et.al. Different clinical presentations of metachronous pulmonary metastases after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: Retrospective study and review of the literature, *World Journal of Gastroenterology*, 2017. 23(35): p. 6420-6428., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=618507189>
377. Liu, Keng-Hao, Hung, Chia-Yen, Hsueh, Shu-Wen, Chang, Pei-Hung, Chen, Yen-Yang, Lu, Chang-Hsien, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500146/>
378. Ilmer, Matthias, Schiergens, Tobias S., Renz, Bernhard W., Schneider, Christian, Sargut, Mine, Waligora, Rita, et.al. Oligometastatic pulmonary metastasis in pancreatic cancer patients: Safety and outcome of resection, *Surgical Oncology*, 2019. 31: p. 16-21., <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096074041930074X>
379. Liu, Q., Zhang, R., Michalski, C. W., Liu, B., Liao, Q., Kleeff, J., Surgery for synchronous and metachronous single-organ metastasis of pancreatic cancer: a SEER database analysis and systematic literature review, *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 4444., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32157155>
380. Sakaguchi, T., Valente, R., Tanaka, K., Satoi, S., Del Chiaro, M., Surgical treatment of metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: A review of current literature, *Pancreatology*, 2019. 19(5): p. 672-680., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31285145>
381. Schwarz, M., Isenmann, R., Thomsen, J., Gaus, W., Beger, H. G., 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., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11735011>
382. Targarona, E. M., Garau, J., Munoz-Ramos, C., Roset, F., Lite, J., Matas, E., et.al. Single-dose antibiotic prophylaxis in patients at high risk for infection in biliary surgery: a prospective and randomized study comparing cefonicid with mezlocillin, Surgery, 1990. 107(3): p. 327-34., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106732/>
383. Kujath, P., Bouchard, R., Scheele, J., Esnaashari, H., [Current perioperative antibiotic prophylaxis], Chirurg, 2006. 77(6): p. 490, 492-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773347/>
384. D'Angelica, MI, Ellis, RJ, Liu, JB, Brajcich, BC, Gönen, M, Thompson, VM, et.al. Piperacillin-Tazobactam Compared With Cefoxitin as Antimicrobial Prophylaxis for Pancreatoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial., JAMA, 2023. 329 (18)(18): p. 1579-1588., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37078771/>
385. Barnett, S. P., Hodul, P. J., Creech, S., Pickleman, J., Arahna, G. V., Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy, Am Surg, 2004. 70(3): p. 222-6; discussion 227., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15055845>
386. Friess, H., Buchler, M. W., Efficacy of somatostatin and its analogues in pancreatic surgery and pancreatic disorders, Digestion, 1996. 57 Suppl 1: p. 97-102., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813484>
387. Gouillat, C., Chipponi, J., Baulieux, J., Partensky, C., Saric, J., Gayet, B., Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy, Br J Surg, 2001. 88(11): p. 1456-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683740>
388. Hesse, U. J., DeDecker, C., Houtmeyers, P., Demetter, P., Ceelen, W., Pattyn, P., et.al. Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreatico-jejunostomy, World J Surg, 2005. 29(10): p. 1325-8., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132406>
389. Montorsi, M., Zago, M., Mosca, F., Capussotti, L., Zotti, E., Ribotta, G., et.al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial, Surgery, 1995. 117(1): p. 26-31., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7809832>
390. Pederzoli, P., Bassi, C., Falconi, M., Camboni, M. G., Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group, Br J Surg, 1994. 81(2): p. 265-9., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156354>
391. Yeo, C. J., Cameron, J. L., Lillemoe, K. D., Sauter, P. K., Coleman, J., Sohn, T. A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973392/>
392. Connor, S., Alexakis, N., Garden, O. J., Leandros, E., Bramis, J., Wigmore, S. J., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044410>
393. Rompen, IF, Merz, DC, Alhalabi, KT, Klotz, R, Kalkum, E, Pausch, TM, et.al. Perioperative Drug Treatment in Pancreatic Surgery-A Systematic Review and Meta-Analysis., J Clin Med, 2023. 12 (5)(5):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36902534/>
394. Liu, H, Wei, K, Cao, R, Wu, J, Feng, Z, Wang, F, et.al. The Effects of Perioperative Corticosteroids on Postoperative Complications After Pancreatoduodenectomy: A Debated Topic of Systematic

- Review and Meta-analysis., *Ann Surg Oncol*, 2025. 32 (4)(4): p. 2841-2851., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39743651/>
395. Andreasi, V, Partelli, S, Crippa, S, Balzano, G, Tamburrino, D, Muffatti, F, et.al. A systematic review and meta-analysis on the role of omental or falciform ligament wrapping during pancreaticoduodenectomy., *HPB (Oxford)*, 2020. 22 (9)(9): p. 1227-1239., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631806/>
396. Hang, K, Wei, L, Yi, M, Liu, H, Huang, Y, Zhang, H, et.al. Pedicled ligament flaps during pancreaticoduodenectomy are associated with reduced hemorrhage from hepatic artery and gastroduodenal artery stump during pancreaticoduodenectomy: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis., *HPB (Oxford)*, 2024. 26 (4)(4): p. 476-485., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38195309/>
397. Müsle, B, Wierick, A, Distler, M, Weitz, J, Welsch, T, Falciform ligament wrap for prevention of gastroduodenal artery bleed after pancreaticoduodenectomy., *J Surg Res*, 2017. 207 (0): p. 215-222., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979479/>
398. Nour, HM, Peristeri, DV, Ahsan, A, Shafique, S, Khan, PM, Sajid, MS, Regional vessels wrapping following pancreaticoduodenectomy reduces the risk of post-operative extra-luminal bleeding. A systematic review., *Ann Med Surg (Lond)*, 2022. 82 (0): p. 104618., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36268446/>
399. Hassenpflug, M, Hinz, U, Strobel, O, Volpert, J, Knebel, P, Diener, MK, et.al. Teres Ligament Patch Reduces Relevant Morbidity After Distal Pancreatectomy (the DISCOVER Randomized Controlled Trial)., *Ann Surg*, 2016. 264 (5)(5): p. 723-730., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455155/>
400. Welsch, T, Müsle, B, Korn, S, Sturm, D, Bork, U, Distler, M, et.al. Pancreatoduodenectomy with or without prophylactic falciform ligament wrap around the hepatic artery for prevention of postpancreatectomy haemorrhage: randomized clinical trial (PANDA trial)., *Br J Surg*, 2021. 109 (1)(1): p. 37-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34746958/>
401. Jayaratnam, S, Tandup, C, Sakaray, YR, ChKurdia, K, Gupta, A, Kaman, L, Efficacy of the omental roll-up technique in pancreaticojejunostomy to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy., *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2024. 28 (3)(3): p. 358-363., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38834539/>
402. Bachellier, P., Nakano, H., Oussoultzoglou, P. D., Weber, J. C., Boudjema, K., Wolf, P. D., et.al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?, *Am J Surg*, 2001. 182(2): p. 120-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574081>
403. Bassi, C., Stocken, D. D., Olah, A., Friess, H., Buckels, J., Hickey, H., et.al. Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial, *Dig Surg*, 2005. 22(5): p. 353-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293966>
404. Capussotti, L., Massucco, P., Ribero, D., Vigano, L., Muratore, A., Calgaro, M., Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy, *Arch Surg*, 2003. 138(12): p. 1316-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662531>
405. Farnell, M. B., Pearson, R. K., Sarr, M. G., DiMagno, E. P., Burgart, L. J., Dahl, T. R., et.al. A prospective randomized trial comparing standard pancreaticoduodenectomy with pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma, *Surgery*, 2005. 138(4): p. 618-28; discussion 628-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269290>

406. Fernandez-del Castillo, C., Rattner, D. W., Warshaw, A. L., Standards for pancreatic resection in the 1990s, Arch Surg, 1995. 130(3): p. 295-9; discussion 299-300., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887797>
407. Hartel, M., Niedergethmann, M., Farag-Soliman, M., Sturm, J. W., Richter, A., Trede, M., et.al. Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, Eur J Surg, 2002. 168(12): p. 707-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362580>
408. Ishikawa, O., Ohigashi, H., Sasaki, Y., Kabuto, T., Furukawa, H., Nakamori, S., et.al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy, Surgery, 1997. 121(3): p. 244-9., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9068665>
409. Jurowich, C., Meyer, W., Adamus, R., Kaiser, A., [Portal vein resection in the framework of surgical therapy of pancreatic head carcinoma: clarification of indication by improved preoperative diagnostic procedures?], Chirurg, 2000. 71(7): p. 803-7., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986602>
410. Kawarada, Y., Yokoi, H., Isaji, S., Naganuma, T., Tabata, M., Machishi, H., et.al. Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer, Digestion, 1999. 60 Suppl 1: p. 120-5., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026445>
411. Klempnauer, J., Ridder, G. J., Bektas, H., Pichlmayr, R., Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis, Oncology, 1996. 53(1): p. 47-53., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8570131>
412. Klinkenbijl, J. H., van der Schelling, G. P., Hop, W. C., van Pel, R., Bruining, H. A., Jeekel, J., The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region, Ann Surg, 1992. 216(2): p. 142-5., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1354435>
413. Kremer, B., Vogel, I., Luttges, J., Kloppel, G., Henne-Bruns, D., Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection, Ann Oncol, 1999. 10 Suppl 4: p. 252-6., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436834>
414. Lin, P. W., Shan, Y. S., Lin, Y. J., Hung, C. J., Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure, Hepatogastroenterology, 2005. 52(65): p. 1601-4., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16201125>
415. Lygidakis, N. J., Singh, G., Bardaxoglou, E., Dedemadi, G., Sgourakis, G., Nestoridis, J., et.al. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study, Hepatogastroenterology, 2004. 51(56): p. 427-33., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086174>
416. Mu, D. Q., Peng, S. Y., Wang, G. F., Extended radical operation of pancreatic head cancer: appraisal of its clinical significance, World J Gastroenterol, 2005. 11(16): p. 2467-71., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832419>
417. Nakao, A., Takeda, S., Sakai, M., Kaneko, T., Inoue, S., Sugimoto, H., et.al. Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection, Pancreas, 2004. 28(3): p. 289-92., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084973>
418. Pedrazzoli, S., DiCarlo, V., Dionigi, R., Mosca, F., Pederzoli, P., Pasquali, C., et.al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group, Ann Surg, 1998. 228(4): p. 508-17., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9790340/>

419. Roher, H. D., Heise, J. W., Goretzki, P. E., [Stomach saving duodenopancreatectomy. Indications and contraindications. The most important surgical steps], Zentralbl Chir, 2000. 125(12): p. 961-5., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190613>
420. Schafer, M., Mullhaupt, B., Clavien, P. A., Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis, Ann Surg, 2002. 236(2): p. 137-48., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12170018>
421. Takada, T., Yasuda, H., Amano, H., Yoshida, M., Ando, H., Results of a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure, Hepatogastroenterology, 1997. 44(18): p. 1536-40., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427018>
422. Tran, K. T., Smeenk, H. G., van Eijck, C. H., Kazemier, G., Hop, W. C., Greve, J. W., 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., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492552>
423. Tseng, J. F., Raut, C. P., Lee, J. E., Pisters, P. W., Vauthey, J. N., Abdalla, E. K., et.al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration, J Gastrointest Surg, 2004. 8(8): p. 935-49; discussion 949-50., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381>
424. Zerbi, A., Balzano, G., Patuzzo, R., Calori, G., Braga, M., Di Carlo, V., Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreaticoduodenectomy, Br J Surg, 1995. 82(7): p. 975-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7648124/>
425. Christein, J. D., Kendrick, M. L., Iqbal, C. W., Nagorney, D. M., Farnell, M. B., Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas, J Gastrointest Surg, 2005. 9(7): p. 922-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137585>
426. Gebhardt, C., Meyer, W., Jurowich, C., [Is resection of left-sided ductal pancreatic carcinoma of value?], Zentralbl Chir, 2000. 125(12): p. 966-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190614>
427. Kayahara, M., Nagakawa, T., Ueno, K., Ohta, T., Kitagawa, H., Arakawa, H., et.al. Distal pancreatectomy--does it have a role for pancreatic body and tail cancer, Hepatogastroenterology, 1998. 45(21): p. 827-32., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684142>
428. Mayumi, T., Nimura, Y., Kamiya, J., Kondo, S., Nagino, M., Kanai, M., et.al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas, Int J Pancreatol, 1997. 22(1): p. 15-21., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9387020>
429. Shimada, K., Sakamoto, Y., Sano, T., Kosuge, T., Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail, Surgery, 2006. 139(3): p. 288-95., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16546491/>
430. Shoup, M., Conlon, K. C., Klimstra, D., Brennan, M. F., 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., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14675703
431. Kondo, S., Katoh, H., Hirano, S., Ambo, Y., Tanaka, E., Okushiba, S., et.al. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body, Langenbecks Arch Surg, 2003. 388(2): p. 101-6., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684805>
432. Diener, M. K., Knaebel, H. P., Heukaufer, C., Antes, G., Buchler, M. W., Seiler, C. M., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17245171/>
433. Cheng, Y, Briarava, M, Lai, M, Wang, X, Tu, B, Cheng, N, et.al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy., *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 9 (9)(9): p. CD012257., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898386/>
434. Crippa, S, Cirocchi, R, Randolph, J, Partelli, S, Belfiori, G, Piccioli, A, et.al. Pancreaticojejunostomy is comparable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials., *Langenbecks Arch Surg*, 2016. 401 (4)(4): p. 427-37., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102322/>
435. Daamen, LA, Smits, FJ, Besselink, MG, Busch, OR, Borel Rinkes, IH, van Santvoort, HC, et.al. A web-based overview, systematic review and meta-analysis of pancreatic anastomosis techniques following pancreatoduodenectomy., *HPB (Oxford)*, 2018. 20 (9)(9): p. 777-785., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773356/>
436. Guerrini, GP, Soliani, P, D'Amico, G, Di Benedetto, F, Negri, M, Piccoli, M, et.al. Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-Analysis., *J Invest Surg*, 2016. 29 (3)(3): p. 175-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682701/>
437. Halle-Smith, JM, Pande, R, Hall, L, Hodson, J, Roberts, KJ, Arshad, A, et.al. Perioperative interventions to reduce pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: meta-analysis., *Br J Surg*, 2022. 109 (9)(9): p. 812-821., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727956/>
438. Hallet, J, Zih, FS, Deobald, RG, Scheer, AS, Law, CH, Coburn, NG, et.al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials., *HPB (Oxford)*, 2015. 17 (2)(2): p. 113-22., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040921/>
439. Jin, Y, Feng, YY, Qi, XG, Hao, G, Yu, YQ, Li, JT, et.al. Pancreatogastrostomy , *World J Gastrointest Surg*, 2019. 11 (7)(7): p. 322-332., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602291/>
440. Liu, FB, Chen, JM, Geng, W, Xie, SX, Zhao, YJ, Yu, LQ, et.al. Pancreaticogastrostomy is associated with significantly less pancreatic fistula than pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials., *HPB (Oxford)*, 2015. 17 (2)(2): p. 123-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24888576/>
441. Lyu, Y, Li, T, Cheng, Y, Wang, B, Chen, L, Zhao, S, Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy: An Up-to-date Meta-analysis of RCTs Applying the ISGPS (2016) Criteria., *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2018. 28 (3)(3): p. 139-146., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29683997/>
442. Menahem, B, Guittet, L, Mulliri, A, Alves, A, Lubrano, J, Pancreaticogastrostomy is superior to pancreaticojejunostomy for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials., *Ann Surg*, 2015. 261 (5)(5): p. 882-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979604/>
443. Montorsi, RM, Strijbos, BTM, Stommel, MWJ, van Laarhoven, K, Daams, F, Busch, OR, et.al. Preventing and Treating Delayed Gastric Emptying After Pancreatic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials., *Ann Surg*, 2025. 282 (6)(6): p. 954-962., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39877996/>
444. Perivoliotis, K, Sioka, E, Tatsioni, A, Stefanidis, I, Zintzaras, E, Zacharoulis, D, Pancreatogastrostomy versus Pancreatojejunostomy: An Up-to-Date Meta-Analysis of RCTs., *Int J Surg Oncol*, 2017. 2017 (0): p. 7526494., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798875/>

445. Qin, H, Luo, L, Zhu, Z, Huang, J, Pancreaticogastrostomy has advantages over pancreaticojejunostomy on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. A meta-analysis of randomized controlled trials., *Int J Surg*, 2016. 36 (Pt A)(Pt A): p. 18-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27768898/>
446. Que, W, Fang, H, Yan, B, Li, J, Guo, W, Zhai, W, et.al. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials., *Am J Surg*, 2015. 209 (6)(6): p. 1074-82., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25743406/>
447. Ricci, C, Casadei, R, Taffurelli, G, Pacilio, CA, Beltrami, D, Minni, F, Is pancreaticogastrostomy safer than pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy? A meta-regression analysis of randomized clinical trials., *Pancreatol*, 2017. 17 (5)(5): p. 805-813., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712743/>
448. Salman, MA, Elewa, A, Elsherbiny, M, Tourkey, M, Emechap, EN, Chikukuza, S, et.al. Postoperative pancreatic fistula after pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreatic resection, a comparative systematic review and meta-analysis., *World J Surg*, 2024. 48 (6)(6): p. 1467-1480., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38629863/>
449. Wang, XX, Yan, YK, Dong, BL, Li, Y, Yang, XJ, Pancreatic outflow tract reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials., *World J Surg Oncol*, 2021. 19 (1)(1): p. 203., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34229720/>
450. Zhang, X, Ma, L, Gao, X, Bao, H, Liu, P, Aziz, A, et.al. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials., *Surg Today*, 2015. 45 (5)(5): p. 585-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25256939/>
451. Zhou, Y, Yu, J, Wu, L, Li, B, Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on occurrences of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy., *Asian J Surg*, 2015. 38 (3)(3): p. 155-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913732/>
452. Huang, MQ, Li, M, Mao, JY, Tian, BL, Braun enteroenterostomy reduces delayed gastric emptying: A systematic review and meta-analysis., *Int J Surg*, 2015. 23 (Pt A)(Pt A): p. 75-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384836/>
453. Schorn, S, Demir, IE, Vogel, T, Schirren, R, Reim, D, Wilhelm, D, et.al. Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy-a systematic review with meta-analysis., *Langenbecks Arch Surg*, 2019. 404 (2)(2): p. 141-157., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30820662/>
454. Xu, B, Zhu, YH, Qian, MP, Shen, RR, Zheng, WY, Zhang, YW, Braun Enteroenterostomy Following Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94 (32)(32): p. e1254., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26266356/>
455. Zhou, Y, Hu, B, Wei, K, Si, X, Braun anastomosis lowers the incidence of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis., *BMC Gastroenterol*, 2018. 18 (1)(1): p. 176., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477442/>
456. Chen, QJ, He, ZQ, Yang, Y, Zhang, YS, Chen, XL, Yang, HJ, et.al. Is there comparable morbidity in pylorus-preserving and pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis., *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015. 35 (6)(6): p. 793-800., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26670427/>
457. Huang, W, Xiong, JJ, Wan, MH, Szatmary, P, Bharucha, S, Gomatos, I, et.al. Meta-analysis of sub-total stomach-preserving pancreaticoduodenectomy vs pylorus preserving pancreaticoduodenectomy., *World J Gastroenterol*, 2015. 21 (20)(20): p. 6361-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034372/>

458. Hüttner, FJ, Fitzmaurice, C, Schwarzer, G, Seiler, CM, Antes, G, Büchler, MW, et.al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma., *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 2 (2)(2): p. CD006053., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26905229/>
459. Klaiber, U, Probst, P, Strobel, O, Michalski, CW, Dörr-Harim, C, Diener, MK, et.al. Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreatoduodenectomy., *Br J Surg*, 2018. 105 (4)(4): p. 339-349., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29412453/>
460. Rebelo, A, Kresse, R, Sunami, Y, Ronellenfisch, U, Kleeff, J, Klose, J, How to Reduce Delayed Gastric Emptying After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis., *Ann Surg Open*, 2024. 5 (3)(3): p. e458., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39310336/>
461. Zhou, Y, Lin, L, Wu, L, Xu, D, Li, B, A case-matched comparison and meta-analysis comparing pylorus-resecting pancreaticoduodenectomy with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for the incidence of postoperative delayed gastric emptying., *HPB (Oxford)*, 2015. 17 (4)(4): p. 337-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25388024/>
462. Li W, Liu X, Yang C, Fu L, Liang P, Zhu J, et.al. No increase in delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of rcts., *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2019. 12(8): p. 9659-9669.
463. Chen, S., Zhan, Q., Jin, J. B., Wu, Z. C., Shi, Y., Cheng, D. F., et.al. Robot-assisted laparoscopic versus open middle pancreatectomy: short-term results of a randomized controlled trial, *Surg Endosc*, 2017. 31(2): p. 962-971., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402095>
464. Xourafas, D., Ashley, S. W., Clancy, T. E., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573358/>
465. Mirkin, K. A., Greenleaf, E. K., Hollenbeak, C. S., Wong, J., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101568/>
466. Kauffmann, E. F., Napoli, N., Menonna, F., Iacopi, S., Lombardo, C., Bernardini, J., et.al. A propensity score-matched analysis of robotic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer based on margin status, *Surgical Endoscopy*, 2019. 33(1): p. 234-242., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943061/>
467. Boggi, U., Napoli, N., Costa, F., Kauffmann, E. F., Menonna, F., Iacopi, S., et.al. Robotic-Assisted Pancreatic Resections, *World J Surg*, 2016. 40(10): p. 2497-506., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206401>
468. Adam, M. A., Thomas, S., Youngwirth, L., Pappas, T., Roman, S. A., Sosa, J. A., Defining a Hospital Volume Threshold for Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy in the United States, *JAMA Surg*, 2017. 152(4): p. 336-342., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030713>
469. Abu Hilal, M., Hamdan, M., Di Fabio, F., Pearce, N. W., Johnson, C. D., Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study, *Surg Endosc*, 2012. 26(6): p. 1670-4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179475/>
470. Raoof, M., Ituarte, P. H. G., Woo, Y., Warner, S. G., Singh, G., Fong, Y., et.al. Propensity score-matched comparison of oncological outcomes between laparoscopic and open distal pancreatic resection, *The British journal of surgery*, 2018. 105(5): p. 578-586., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=625133363>
471. de Rooij, T., van Hilst, J., van Santvoort, H., Boerma, D., van den Boezem, P., Daams, F., et.al. Minimally Invasive Versus Open Distal Pancreatectomy (LEOPARD): A Multicenter Patient-blinded

- Randomized Controlled Trial, *Ann Surg*, 2019. 269(1): p. 2-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30080726>
472. de Rooij, T., van Hilst, J., Boerma, D., Bonsing, B. A., Daams, F., van Dam, R. M., et.al. Impact of a Nationwide Training Program in Minimally Invasive Distal Pancreatectomy (LAELAPS), *Ann Surg*, 2016. 264(5): p. 754-762., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741008>
473. Klompmaker, S., de Rooij, T., Koerkamp, B. G., Shankar, A. H., Siebert, U., Besselink, M. G., et.al. International Validation of Reduced Major Morbidity After Minimally Invasive Distal Pancreatectomy Compared With Open Pancreatectomy, *Ann Surg*, 2019., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756173/>
474. Plotkin, Anastasia, Ceppa, Eugene P., Zarza, Ben L., Kilbane, Elizabeth M., Riall, Taylor S., Pitt, Henry A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161217/>
475. Tran Cao, Hop S., Lopez, Nicole, Chang, David C., Lowy, Andrew M., Bouvet, Michael, Baumgartner, Joel M., et.al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis, *JAMA Surgery*, 2014. 149(3): p. 237-243., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402232/>
476. Bauman, Marita D., Becerra, David G., Kilbane, E. Molly, Zyromski, Nicholas J., Schmidt, C. Max, Pitt, Henry A., et.al. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic cancer is safe and effective, *Surgical Endoscopy*, 2018. 32(1): p. 53-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643065/>
477. Huang, Bin, Feng, Lu, Zhao, Jichun, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743110/>
478. Zhao, W., Liu, C., Li, S., Geng, D., Feng, Y., Sun, M., Safety and efficacy for robot-assisted versus open pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy: A systematic review and meta-analysis, *Surg Oncol*, 2018. 27(3): p. 468-478., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217304/>
479. Lyman, W. B., Passeri, M., Sastry, A., Cochran, A., Iannitti, D. A., Vrochides, D., et.al. Robotic-assisted versus laparoscopic left pancreatectomy at a high-volume, minimally invasive center, *Surgical Endoscopy*, 2018., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=624876156>
480. Kornaropoulos, Michail, Moris, Demetrios, Beal, Eliza, Makris, Marinos, Mitrousias, Apostolos, Petrou, Athanasios, et.al. Total robotic pancreaticoduodenectomy: a systematic review of the literature, *Surgical Endoscopy*, 2017. 31(11): p. 4382-4392., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389798/>
481. McMillan, M. T., Zureikat, A. H., Hogg, M. E., Kowalsky, S. J., Zeh, H. J., Sprys, M. H., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030724/>
482. Nickel, F., Haney, C. M., Kowalewski, K. F., Probst, P., Limen, E. F., Kalkum, E., et.al. Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Ann Surg*, 2020. 271(1): p. 54-66., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973388/>
483. Palanivelu, C., Senthilnathan, P., Sabnis, S. C., Babu, N. S., Srivatsan Gurumurthy, S., Anand Vijai, N., et.al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours, *Br J Surg*, 2017. 104(11): p. 1443-1450., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895142/>

484. Poves, I., Burdío, F., Morató, O., Iglesias, M., Radosevic, A., Ilzarbe, L., et.al. Comparison of Peri-operative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial, *Ann Surg*, 2018. 268(5): p. 731-739., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138162/>
485. van Hilst, J., de Rooij, T., Bosscha, K., Brinkman, D. J., van Dieren, S., Dijkgraaf, M. G., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685489/>
486. Pędziwiatr, M., Małczak, P., Pisarska, M., Major, P., Wysocki, M., Stefura, T., et.al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy-systematic review and meta-analysis, *Langenbecks Arch Surg*, 2017. 402(5): p. 841-851., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488004/>
487. Nassour, Ibrahim, Choti, Michael A., Porembka, Matthew R., Yopp, Adam C., Wang, Sam C., Polanco, Patricio M., Robotic-assisted versus laparoscopic pancreaticoduodenectomy: oncological outcomes, *Surgical Endoscopy*, 2018. 32(6): p. 2907-2913., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29280014/>
488. Choi, SB, Han, HJ, Park, P, Kim, WB, Song, TJ, Choi, SY, Systematic review of the clinical significance of lymph node micrometastases of pancreatic adenocarcinoma following surgical resection., *Pancreatology*, 2017. 17 (3)(3): p. 342-349., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336226/>
489. Dasari, BV, Pasquali, S, Vohra, RS, Smith, AM, Taylor, MA, Sutcliffe, RP, et.al. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials., *J Gastrointest Surg*, 2015. 19 (9)(9): p. 1725-32., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055135/>
490. Elshaer, M, Gravante, G, Kosmin, M, Riaz, A, Al-Bahrani, A, A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma., *Ann R Coll Surg Engl*, 2017. 99 (2)(2): p. 101-106., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869496/>
491. Karjol, U, Chandranath, A, Jonnada, P, Cherukuru, S, Annavarjula, V, Morla, SA, Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Pancreatic Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis., *Cureus*, 2020. 12 (8)(8): p. e9597., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789099/>
492. Ke, K, Chen, W, Chen, Y, Standard and extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head: a meta-analysis and systematic review., *J Gastroenterol Hepatol*, 2014. 29 (3)(3): p. 453-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164704/>
493. Kotb, A, Hajibandeh, S, Hajibandeh, S, Satyadas, T, Meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials comparing standard versus extended lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of pancreas., *Langenbecks Arch Surg*, 2021. 406 (3)(3): p. 547-561., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978673/>
494. Orci, LA, Meyer, J, Combescure, C, Bühler, L, Berney, T, Morel, P, et.al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma., *HPB (Oxford)*, 2015. 17 (7)(7): p. 565-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913578/>
495. Pedrazzoli, S, Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging., *Cancer Treat Rev*, 2015. 41 (7)(7): p. 577-87., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045226/>
496. Staerkle, RF, Vuille-Dit-Bille, RN, Soll, C, Troller, R, Samra, J, Puhan, MA, et.al. Extended lymph node resection versus standard resection for pancreatic and periampullary adenocarcinoma.,

- Cochrane Database Syst Rev, 2021. 1 (0): p. CD011490., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471373/>
497. Svoronos, C, Tsoulfas, G, Katsourakis, A, Noussios, G, Chatzitheoklitos, E, Marakis, NG, Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis., ANZ J Surg, 2014. 84 (10)(10): p. 706-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165093/>
 498. Wang, W, He, Y, Wu, L, Ye, L, Yao, L, Tang, Z, Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis., Pancreatology, 2019. 19 (8)(8): p. 1074-1080., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668841/>
 499. Franceschilli, M, Vinci, D, Di Carlo, S, Sensi, B, Siragusa, L, Guida, A, et.al. Central vascular ligation and mesentery based abdominal surgery., Discov Oncol, 2021. 12 (1)(1): p. 24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201479/>
 500. Schmidt, C. M., Glant, J., Winter, J. M., Kennard, J., Dixon, J., Zhao, Q., et.al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma, Surgery, 2007. 142(4): p. 572-8; discussion 578-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950350/>
 501. Hernandez, J., Mullinax, J., Clark, W., Toomey, P., Villadolid, D., Morton, C., et.al. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins, Ann Surg, 2009. 250(1): p. 76-80., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561479/>
 502. Munding, J., Uhl, W., Tannapfel, A., [R classification and pancreatic ductal adenocarcinoma--R 0 is R 0], Z Gastroenterol, 2011. 49(10): p. 1423-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21964897/>
 503. C, Wittekind, HJ, Meyer, TNM Klassifikation maligner TumoreWiley-Blackwell, 2010.
 504. Bhatti, I., Peacock, O., Awan, A. K., Semeraro, D., Larvin, M., Hall, R. I., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052471/>
 505. Garcea, G., Dennison, A. R., Ong, S. L., Pattenden, C. J., Neal, C. P., Sutton, C. D., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398060/>
 506. Hellan, M., Sun, C. L., Artinyan, A., Mojica-Manosa, P., Bhatia, S., Ellenhorn, J. D., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580439/>
 507. House, M. G., Gonen, M., Jarnagin, W. R., D'Angelica, M., DeMatteo, R. P., Fong, Y., et.al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer, J Gastrointest Surg, 2007. 11(11): p. 1549-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786531/>
 508. Konstantinidis, I. T., Deshpande, V., Zheng, H., Wargo, J. A., Fernandez-del Castillo, C., Thayer, S. P., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937477/>
 509. La Torre, M., Cavallini, M., Ramacciato, G., Cosenza, G., del Monte, S. R., Nigri, G., et.al. Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis, Journal of Surgical Oncology, 2011., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21713779/>
 510. Murakami, Y., Uemura, K., Sudo, T., Hayashidani, Y., Hashimoto, Y., Nakashima, A., et.al. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor

- after resection of pancreatic carcinoma, *J Am Coll Surg*, 2010. 211(2): p. 196-204., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670857/>
511. Pai, R. K., Beck, A. H., Mitchem, J., Linehan, D. C., Chang, D. T., Norton, J. A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263243/>
512. Pawlik, T. M., Gleisner, A. L., Cameron, J. L., Winter, J. M., Assumpcao, L., Lillemoe, K. D., et.al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer, *Surgery*, 2007. 141(5): p. 610-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17462460/>
513. Prenzel, K. L., Holscher, A. H., Vallbohmer, D., Drebber, U., Gutschow, C. A., Monig, S. P., et.al. Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head, *Eur J Surg Oncol*, 2010. 36(10): p. 993-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20594789/>
514. Riediger, H., Keck, T., Wellner, U., zur Hausen, A., Adam, U., Hopt, U. T., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19418101/>
515. Sahin, T. T., Fujii, T., Kanda, M., Nagai, S., Kodera, Y., Kanzaki, A., et.al. Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas, *Pancreas*, 2011., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705947/>
516. Showalter, T. N., Winter, K. A., Berger, A. C., Regine, W. F., Abrams, R. A., Safran, H., et.al. The Influence of Total Nodes Examined, Number of Positive Nodes, and Lymph Node Ratio on Survival after Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of RTOG 9704, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934270/>
517. Slidell, M. B., Chang, D. C., Cameron, J. L., Wolfgang, C., Herman, J. M., Schulick, R. D., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896141/>
518. Shimada, K., Nara, S., Esaki, M., Sakamoto, Y., Kosuge, T., Hiraoka, N., Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas, *Pancreas*, 2011. 40(3): p. 464-468., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21289526/>
519. Zacharias, T., Jaeck, D., Oussoultzoglou, E., Neuville, A., Bachellier, P., Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas, *J Gastrointest Surg*, 2007. 11(3): p. 350-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17458610/>
520. Wasif, N., Ko, C. Y., Farrell, J., Wainberg, Z., Hines, O. J., Reber, H., et.al. Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: Should we include grade in AJCC staging?, *Annals of Surgical Oncology*, 2010. 17(9): p. 2312-2320., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422460/>
521. Fujita, T., Nakagohri, T., Gotohda, N., Takahashi, S., Konishi, M., Kojima, M., et.al. Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas, *Pancreas*, 2010. 39(1): p. e48-54., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910836/>
522. Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. D., WHO Classification of Tumours, Volume 3, 2010. 3:

523. Lee, S. E., Jang, J. Y., Kim, M. A., Kim, S. W., Clinical implications of immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis in resectable pancreatic cancer, *J Korean Med Sci*, 2011. 26(7): p. 881-5., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738340>
524. Kanda, M., Fujii, T., Sahin, T. T., Kanzaki, A., Nagai, S., Yamada, S., et.al. Invasion of the splenic artery is a crucial prognostic factor in carcinoma of the body and tail of the pancreas, *Ann Surg*, 2010. 251(3): p. 483-7., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101172>
525. Boggi, U., Del Chiaro, M., Croce, C., Vistoli, F., Signori, S., Moretto, C., et.al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer, *Surgery*, 2009. 146(5): p. 869-881., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744432/>
526. Fatima, J., Schnelladorfer, T., Barton, J., Wood, C. M., Wiste, H. J., Smyrk, T. C., et.al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival, *Arch Surg*, 2010. 145(2): p. 167-72., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157085/>
527. Kurahara, H., Takao, S., Maemura, K., Shintchi, H., Natsugoe, S., Aikou, T., Impact of lymph node micrometastasis in patients with pancreatic head cancer, *World J Surg*, 2007. 31(3): p. 483-90; discussion 491-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17219277/>
528. Menon, K. V., Gomez, D., Smith, A. M., Anthoney, A., Verbeke, C. S., Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP), *HPB (Oxford)*, 2009. 11(1): p. 18-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19590619/>
529. Mitsunaga, S., Hasebe, T., Kinoshita, T., Konishi, M., Takahashi, S., Gotohda, N., et.al. Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact, *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(11): p. 1636-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18059219/>
530. Hishinuma, S., Ogata, Y., Tomikawa, M., Ozawa, I., Hirabayashi, K., Igarashi, S., Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings, *J Gastrointest Surg*, 2006. 10(4): p. 511-8., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627216>
531. Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., Gellert, K., Langrehr, J., Ridwelski, K., et.al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2007. 297(3): p. 267-77., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227978>
532. Ueno, H., Kosuge, T., Matsuyama, Y., Yamamoto, J., Nakao, A., Egawa, S., et.al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer, *Br J Cancer*, 2009. 101(6): p. 908-15., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690548>
533. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H., et.al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer, *N Engl J Med*, 2004. 350(12): p. 1200-10., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15028824
534. Stocken, D. D., Buchler, M. W., Dervenis, C., Bassi, C., Jeekel, H., Klinkenbijl, J. H., et.al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer, *Br J Cancer*, 2005. 92(8): p. 1372-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812554/>
535. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., Ghaneh, P., Cunningham, D., Goldstein, D., et.al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2010. 304(10): p. 1073-81., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>
536. Yoshitomi, H., Togawa, A., Kimura, F., Ito, H., Shimizu, H., Yoshidome, H., et.al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine

- alone in patients with resected pancreatic cancer, *Cancer*, 2008. 113(9): p. 2448-56., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823024/>
537. Neoptolemos, J. P., Palmer, D. H., Ghaneh, P., Psarelli, E. E., Valle, J. W., Halloran, C. M., 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):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129987/>
538. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Abdelghani, M. Ben, Wei, A. C., Raoul, J. L., et.al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer, *New England Journal of Medicine*, 2018. 379(25): p. 2395-5406., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575490/>
539. Oettle, Helmut, Neuhaus, Peter, Hochhaus, Andreas, Hartmann, Jörg Thomas, Gellert, Klaus, Ridwelski, Karsten, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24104372/>
540. American Society of Clinical, Oncology, Khorana, A. A., Mangu, P. B., Berlin, J., Engebretson, A., Hong, T. S., et.al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update, *Journal of Clinical Oncology*, 2017. p. 2324-2328., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398845/>
541. Sinn, M., Liersch, T., Gellert, K., Riess, H., St  bs, P., Waldschmidt, D. T., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32890813/>
542. Van Cutsem, E., Vervenne, W. L., Bennouna, J., Humblet, Y., Gill, S., Van Laethem, J. L., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307500/>
543. Tempero, Margaret A., Reni, Michele, Riess, Hanno, Pelzer, Uwe, O'Reilly, Eileen Mary, Winter, Jordan Michael, 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., https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4000
544. Tempero, MA, Pelzer, U, O'Reilly, EM, Winter, J, Oh, DY, Li, CP, et.al. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial, *J Clin Oncol*, 2023. 41 (11)(11): p. 2007-2019., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521097/>
545. Sinn, Marianne, Bahra, Marcus, Liersch, Torsten, Gellert, Klaus, Messmann, Helmut, Bechstein, Wolf, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817370/>
546. Valle, J. W., Palmer, D., Jackson, R., Cox, T., Neoptolemos, J. P., Ghaneh, P., et.al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study, *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(6): p. 504-512., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419109/>
547. Saeed, H., Hnoosh, D., Huang, B., Durbin, E. B., McGrath, P. C., Desimone, P., et.al. Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer

- registry analysis, Journal of Surgical Oncology, 2016. 114(4): p. 451-455., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238300/>
548. Sun, W., Leong, C. N., Zhang, Z., Lu, J. J., Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence, Radiat Oncol, 2010. 5: p. 28., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398316/>
549. Kalser, M. H., Ellenberg, S. S., Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection, Arch Surg, 1985. 120(8): p. 899-903., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4015380
550. Smeenk, H. G., van Eijck, C. H., Hop, W. C., Erdmann, J., Tran, K. C., Debois, M., et.al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891, Ann Surg, 2007. 246(5): p. 734-40., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17968163
551. Morak, M. J., van der Gaast, A., Incrocci, L., van Dekken, H., Hermans, J. J., Jeekel, J., et.al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial, Ann Surg, 2008. 248(6): p. 1031-41., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092348/>
552. Neoptolemos, J. P., Dunn, J. A., Stocken, D. D., Almond, J., Link, K., Beger, H., et.al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial, Lancet, 2001. 358(9293): p. 1576-85., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716884/>
553. Carter, R., Stocken, D. D., Ghaneh, P., Bramhall, S. R., Olah, A., Kelemen, D., et.al. Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data, Int J Cancer, 2009. 124(12): p. 2960-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330830>
554. Klinkenbijl, J. H., Jeekel, J., Sahmoud, T., van Pel, R., Couvreur, M. L., Veenhof, C. 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615932/>
555. Van Laethem, J. L., Hammel, P., Mornex, F., Azria, D., Van Tienhoven, G., Vergauwe, P., et.al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study, J Clin Oncol, 2010. 28(29): p. 4450-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20837948/>
556. Regine, W. F., Winter, K. A., Abrams, R., Safran, H., Hoffman, J. P., Konski, A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499862/>
557. Reni, M., Balzano, G., Aprile, G., Cereda, S., Passoni, P., Zerbi, A., et.al. Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pancreatic cancer: A randomized phase II trial, Annals of Surgical Oncology, 2012. 19(7): p. 2256-2263., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237835/>
558. Yeo, C. J., Abrams, R. A., Grochow, L. B., Sohn, T. A., Ord, S. E., Hruban, R. H., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193189/>

559. Bosset, J. F., Pavy, J. J., Gillet, M., Mantion, G., Pelissier, E., Schraub, S., Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study, *Radiother Oncol*, 1992. 24(3): p. 191-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/1357725>
560. Brunner, T. B., Merkel, S., Grabenbauer, G. G., Meyer, T., Baum, U., Papadopoulos, T., et.al. Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. 62(4): p. 1021-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990004>
561. Abrams, R. A., Winter, K. A., Safran, H., Goodman, K. A., Regine, W. F., Berger, A. C., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985516/>
562. Goodman, K. A., Regine, W. F., Dawson, L. A., Ben-Josef, E., Haustermans, K., Bosch, W. R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483737>
563. Herman, J. M., Swartz, M. J., Hsu, C. C., Winter, J., Pawlik, T. M., Sugar, E., et.al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital, *J Clin Oncol*, 2008. 26(21): p. 3503-10., http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18640931
564. Butturini, G., Stocken, D. D., Wente, M. N., Jeekel, H., Klinkenbijn, J. H., Bakkevold, K. E., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209156>
565. Andriulli, A., Festa, V., Botteri, E., Valvano, M. R., Koch, M., Bassi, C., et.al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies, *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(5): p. 1644-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22012027>
566. Assifi, M. M., Lu, X., Eibl, G., Reber, H. A., Li, G., Hines, O. J., Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials, *Surgery*, 2011. 150(3): p. 466-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878232>
567. Gillen, S., Schuster, T., Meyer Zum Buschenfelde, C., Friess, H., Kleeff, J., Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages, *PLoS Med*, 2010. 7(4): p. e1000267., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20422030>
568. Bradley, A., Van Der Meer, R., Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis, *Sci Rep*, 2019. 9(1): p. 4354., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867522>
569. Palmer, D. H., Stocken, D. D., Hewitt, H., Markham, C. E., Hassan, A. B., Johnson, P. J., 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., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298>
570. Versteijne, E., Suker, M., Groothuis, K., Akkermans-Vogelaar, J. M., Besselink, M. G., Bonsing, B. A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105518>
571. Chun, Y. S., Cooper, H. S., Cohen, S. J., Konski, A., Burtneß, B., Denlinger, C. S., et.al. Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer, *Ann Surg Oncol*, 2011. 18(13): p. 3601-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947697>
572. Barbier, L., Turrini, O., Gregoire, E., Viret, F., Le Treut, Y. P., Delpero, J. R., Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival, *HPB (Oxford)*, 2011. 13(1): p. 64-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159106>
573. Takahashi, S., Kinoshita, T., Konishi, M., Gotohda, N., Kato, Y., Kobayashi, T., et.al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment, *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011. 18(4): p. 567-74., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331805>
574. Heinrich, S., Schafer, M., Weber, A., Hany, T. F., Bhure, U., Pestalozzi, B. C., 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., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092346>
575. Lutfi, Waseem, Talamonti, Mark S., Kantor, Olga, Wang, Chi Hsiung, Liederbach, Erik, Stocker, Susan J., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422328/>
576. Czosnyka, N. M., Borgert, A. J., Smith, T. J., Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes - an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review, *HPB (Oxford)*, 2017. 19(10): p. 927-932., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747265>
577. de Geus, S. W., Eskander, M. F., Bliss, L. A., Kasumova, G. G., Ng, S. C., Callery, M. P., et.al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resected pancreatic adenocarcinoma: A nationwide propensity score matched analysis, *Surgery*, 2017. 161(3): p. 592-601., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341441>
578. Mirkin, Katelin A., Hollenbeak, Christopher S., Wong, Joyce, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573691/>
579. Versteijne, E, van Dam, JL, Suker, M, Janssen, QP, Groothuis, K, Akkermans-Vogelaar, JM, et.al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial., *J Clin Oncol*, 2022. 40 (11)(11): p. 1220-1230., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35084987/>
580. Janssen, Quisette P, van Dam, Jacob L, van Bakkum, Marlies L, Bonsing, Bert A, Bos, Hendrik, Bosscha, Koop P, et.al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trialElsevier, *The Lancet Oncology*, 2025. 26(10): p. 1346 - 1356., [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00363-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00363-8)
581. Dhir, M., Zenati, M. S., Hamad, A., Singhi, A. D., Bahary, N., Hogg, M. E., et.al. FOLFIRINOX Versus Gemcitabine/Nab-Paclitaxel for Neoadjuvant Treatment of Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Head Adenocarcinoma, *Ann Surg Oncol*, 2018. 25(7): p. 1896-1903., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29761331>
582. Haeno, H., Gonen, M., Davis, M. B., Herman, J. M., Iacobuzio-Donahue, C. A., Michor, F., Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum

- treatment strategies, *Cell*, 2012. 148(1-2): p. 362-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22265421>
583. Zhao, Q., Rashid, A., Gong, Y., Katz, M. H., Lee, J. E., Wolf, R., et.al. Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis, *Ann Diagn Pathol*, 2012. 16(1): p. 29-37., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/22050964/>
 584. Estrella, J. S., Rashid, A., Fleming, J. B., Katz, M. H., Lee, J. E., Wolf, R. A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/21735446>
 585. Versteijne, E., Vogel, J. A., Besselink, M. G., Busch, O. R. C., Wilmink, J. W., Daams, J. G., 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., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=625681595>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033157/pdf/BJS-105-946.pdf>
 586. Mokdad, Ali A., Minter, Rebecca M., Hong, Zhu, Augustine, Mathew M., Porembka, Matthew R., Wang, Sam C., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621388/>
 587. Endo, Y, Kitago, M, Kitagawa, Y, Evidence and Future Perspectives for Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Scoping Review., *Cancers (Basel)*, 2024. 16 (9)(9):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38730584/>
 588. Motoi, F., Kosuge, T., Ueno, H., Yamaue, H., Satoi, S., Sho, M., et.al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05), *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2019. 49(2): p. 190-194., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30608598/>
 589. Reni, M, Balzano, G, Zanon, S, Zerbi, A, Rimassa, L, Castoldi, R, et.al. Safety and efficacy of pre-operative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial., *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018. 3 (6)(6): p. 413-423., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625841/>
 590. Seufferlein, T, Uhl, W, Kornmann, M, Algül, H, Friess, H, König, A, et.al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group., *Ann Oncol*, 2023. 34 (1)(1): p. 91-100., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209981/>
 591. Bai, X, Li, X, Chen, Y, Qiao, G, Zhang, Q, Ma, T, et.al. Neoadjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by modified FOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer: A randomized phase 3 trial., *Cancer Cell*, 2025. 43 (12)(12): p. 2259-2267.e2., <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/41072417/>
 592. Labori, KJ, Bratlie, SO, Andersson, B, Angelsen, JH, Biørserud, C, Björnsson, B, et.al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus upfront surgery for resectable pancreatic head cancer (NORPACT-1): a multicentre, randomised, phase 2 trial., *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024. 9 (3)(3): p. 205-217., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38237621/>
 593. Schwarz, L, Vernerey, D, Bachet, JB, Tuech, JJ, Portales, F, Michel, P, et.al. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study)., *BMC Cancer*, 2018. 18 (1)(1): p. 762., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041614/>

594. Janssen, QP, van Dam, JL, van Bekkum, ML, Bonsing, BA, Bos, H, Bosscha, KP, et.al. Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial., *Lancet Oncol*, 2025. 26 (10)(10): p. 1346-1356., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40945523/>
595. Sohal, DPS, Duong, M, Ahmad, SA, Gandhi, NS, Beg, MS, Wang-Gillam, A, et.al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial., *JAMA Oncol*, 2021. 7 (3)(3): p. 421-427., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475684/>
596. Reni, M, Macchini, M, Orsi, G, Procaccio, L, Malleo, G, Carconi, C, et.al. Preoperative mFOLFIRINOX versus PAXG for stage I-III resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PACT-21 CASSANDRA): results of the first randomisation analysis of a randomised, open-label, 2 x 2 factorial phase 3 trial., *Lancet*, 2026. 406 (10522)(10522): p. 2945-2956., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41275879/>
597. Golcher, H., Brunner, T. B., Witzigmann, H., Marti, L., Bechstein, W. O., Bruns, C., et.al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial, *Strahlenther Onkol*, 2015. 191(1): p. 7-16., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252602>
598. Ghaneh, P, Palmer, D, Cicconi, S, Jackson, R, Halloran, CM, Rawcliffe, C, et.al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial., *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023. 8 (2)(2): p. 157-168., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36521500/>
599. Katz, MHG, Shi, Q, Meyers, J, Herman, JM, Chuong, M, Wolpin, BM, et.al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas: The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial., *JAMA Oncol*, 2022. 8 (9)(9): p. 1263-1270., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834226/>
600. Hammel, Pascal, Huguet, Florence, Van Laethem, Jean Luc, Goldstein, David, Glimelius, Bengt, Artru, Pascal, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27139057/>
601. Jang, J. Y., Han, Y., Lee, H., Kim, S. W., Kwon, W., Lee, K. H., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462005/>
602. Chen, X., Liu, G., Wang, K., Chen, G., Sun, J., Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: a propensity score matched analysis, *Oncotarget*, 2017. 8(29): p. 47831-47840., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599299>
603. Gemenetzis, Georgios, Groot, Vincent P., Blair, Alex B., Laheru, Daniel A., Zheng, Lei, Narang, Amol K., et.al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection, *Annals of surgery*, 2018., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596120/>
604. Nagakawa, Y., Sahara, Y., Hosokawa, Y., Murakami, Y., Yamaue, H., Satoi, S., et.al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery, *Annals of Surgical Oncology*, 2019., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610555/>

605. Pietrasz, D., Turrini, O., Vendrely, V., Simon, J. M., Hentic, O., Coriat, R., et.al. How Does Chemo-radiotherapy 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362063/>
606. Kunzmann, V., Siveke, J. T., Algül, H., Goekkurt, E., Siegler, G., Martens, U., et.al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. 6(2): p. 128-138., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338442/>
607. Babiker, HM, Picozzi, V, Chandana, SR, Melichar, B, Kasi, A, Gang, J, et.al. Tumor Treating Fields With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Randomized, Open-Label, Pivotal Phase III PANOVA-3 Study., *J Clin Oncol*, 2025. 43 (21)(21): p. 2350-2360., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40448572/>
608. Philip, PA, Lacy, J, Portales, F, Sobrero, A, Pazo-Cid, R, Manzano Mozo, JL, et.al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPACT): a multicentre, open-label phase 2 study., *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020. 5 (3)(3): p. 285-294., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953079/>
609. Janssen, QP, van Dam, JL, Doppenberg, D, Prakash, LR, van Eijck, CHJ, Jarnagin, WR, et.al. FOLFIRINOX as Initial Treatment for Localized Pancreatic Adenocarcinoma: A Retrospective Analysis by the Trans-Atlantic Pancreatic Surgery Consortium., *J Natl Cancer Inst*, 2022. 114 (5)(5): p. 695-703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35157075/>
610. Macarulla, Teresa, Pazo-Cid, Roberto, GuillÇ, n-Ponce, Carmen, LÇüpez, Rafael, Vera, Ruth, Reboredo, Margarita, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523758/>
611. Babiker, Hani M., Picozzi, Vincent, Chandana, Sreenivasa R., Melichar, Bohuslav, Kasi, Anup, Gang, Jin, et.al. Tumor Treating Fields With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Randomized, Open-Label, Pivotal Phase III PANOVA-3 StudyWolters Kluwer, *Journal of Clinical Oncology*, 2025. 43(21): p. 2350 - 2360., <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00746>
612. Fietkau, R, Ghadimi, M, Grützmänn, R, Wittel, UA, Jacobasch, L, Uhl, W, et.al. Benefit of Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy After Induction Therapy for Conversion of Unresectable Into Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized CONKO-007 Trial., *J Clin Oncol*, 2025. 43 (30)(30): p. 3266-3278., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40802908/>
613. Hurt, C. N., Falk, S., Crosby, T., McDonald, A., Ray, R., Joseph, G., et.al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer, *Br J Cancer*, 2017. 116(10): p. 1264-1270., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376080/>
614. Zhu, C. P., Shi, J., Chen, Y. X., Xie, W. F., Lin, Y., Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis, *Radiother Oncol*, 2011. 99(2): p. 108-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571383/>
615. Krishnan, S., Chadha, A. S., Suh, Y., Chen, H. C., Rao, A., Das, P., et.al. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016. 94(4): p. 755-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26972648/>

616. Kim, L, Nguyen, N, Singhal, N, Phan, VA, Iankov, I, Le, H, Application of stereotactic body radiotherapy in advanced pancreatic cancers in Australia., J Med Radiat Sci, 2019. 66 (1)(1): p. 54-61., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411540/>
617. Parikh, PJ, Lee, P, Low, DA, Kim, J, Mittauer, KE, Bassetti, MF, et.al. A Multi-Institutional Phase 2 Trial of Ablative 5-Fraction Stereotactic Magnetic Resonance-Guided On-Table Adaptive Radiation Therapy for Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Cancer., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023. 117 (4)(4): p. 799-808., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37210048/>
618. Teriaca, MA, Loi, M, Suker, M, Eskens, FALM, van Eijck, CHJ, Nuyttens, JJ, A phase II study of stereotactic radiotherapy after FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial): Long-term outcome., Radiother Oncol, 2021. 155 (): p. 232-236., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217500/>
619. Comito, T, Cozzi, L, Zerbi, A, Franzese, C, Clerici, E, Tozzi, A, et.al. Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: A retrospective study., Eur J Surg Oncol, 2017. 43 (4)(4): p. 735-742., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131670/>
620. Hill, CS, Rosati, L, Wang, H, Tsai, HL, He, J, Hacker-Prietz, A, et.al. Multiagent Chemotherapy and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients with Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Prospective Nonrandomized Controlled Trial., Pract Radiat Oncol, 2022. 12 (6)(6): p. 511-523., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35306231/>
621. Zhu, X, Cao, Y, Lu, M, Zhao, X, Jiang, L, Ye, Y, et.al. Stereotactic body radiation therapy with sequential S-1 for patients with locally advanced pancreatic cancer and poor performance status: An open-label, single-arm, phase 2 trial., Radiother Oncol, 2021. 162 (): p. 178-184., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34274393/>
622. Herman, Joseph M., Chang, Daniel T., Goodman, Karyn A., Dholakia, Avani S., Raman, Siva P., Hacker-Prietz, Amy, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538019/>
623. Mallinson, C. N., Rake, M. O., Cocking, J. B., Fox, C. A., Cwynarski, M. T., Diffey, B. L., et.al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial, Br Med J, 1980. 281(6255): p. 1589-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7004559/>
624. Palmer, K. R., Kerr, M., Knowles, G., Cull, A., Carter, D. C., Leonard, R. C., Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma, Br J Surg, 1994. 81(6): p. 882-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8044610/>
625. Glimelius, B., Hoffman, K., Sjoden, P. O., Jacobsson, G., Sellstrom, H., Enander, L. K., et.al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer, Ann Oncol, 1996. 7(6): p. 593-600., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879373/>
626. Yip, D., Karapetis, C., Strickland, A., Steer, C. B., Goldstein, D., Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer, Cochrane Database Syst Rev, 2006. 3: p. CD002093., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855985/>
627. Wainberg, ZA, Melisi, D, Macarulla, T, Pazo Cid, R, Chandana, SR, De La Fouchardière, C, et.al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial., Lancet, 2023. 402 (10409)(10409): p. 1272-1281., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37708904/>
628. Burris, H. A., 3rd, Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>
629. Sultana, A., Smith, C. T., Cunningham, D., Starling, N., Neoptolemos, J. P., Ghaneh, P., Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(18): p. 2607-2615., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17577041/>
 630. Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouche, O., Guimbaud, R., Becouarn, Y., et.al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer, *N Engl J Med*, 2011. 364(19): p. 1817-25., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561347/>
 631. Louvet, C., Labianca, R., Hammel, P., Lledo, G., Zampino, M. G., Andre, T., et.al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial, *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3509-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908661/>
 632. Heinemann, V., Quietzsch, D., Gieseler, F., Gonnermann, M., Schonekas, H., Rost, A., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer, *J Clin Oncol*, 2006. 24(24): p. 3946-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921047/>
 633. Berlin, J. D., Catalano, P., Thomas, J. P., Kugler, J. W., Haller, D. G., Benson, A. B., 3rd, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12149301/>
 634. Van Cutsem, E., van de Velde, H., Karasek, P., Oettle, H., Vervenne, W. L., Szawlowski, A., et.al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer, *J Clin Oncol*, 2004. 22(8): p. 1430-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084616/>
 635. Storniolo, A. M., Enas, N. H., Brown, C. A., Voi, M., Rothenberg, M. L., Schilsky, R., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10189130/>
 636. Herrmann, R., Bodoky, G., Rushstaller, T., al., et, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538165/>
 637. Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouche, O., Guimbaud, R., Becouarn, Y., et.al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer, *N Engl J Med*, 2011. 364(19): p. 1817-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561347>
 638. Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., Hecht, J. R., Gallinger, S., et.al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(15): p. 1960-1966., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452677/>
 639. Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., Chiorean, E. G., Infante, J., Moore, M., et.al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine, *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(18): p. 1691-1703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131140/>
 640. Carrato, A, Pazo-Cid, R, Macarulla, T, Gallego, J, Jiménez-Fonseca, P, Rivera, F, et.al. Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine and FOLFOX in Metastatic Pancreatic Cancer, *NEJM Evid*, 2024. 3(2)(2): p. EVIDoa2300144., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38320486/>

641. Heinemann, V., Boeck, S., Hinke, A., Labianca, R., Louvet, C., Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer, BMC Cancer, 2008. 8: p. 82., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373843>
642. Goldstein, D., El-Maraghi, R. H., Hammel, P., Heinemann, V., Kunzmann, V., Sastre, J., et.al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial, J Natl Cancer Inst, 2015. 107(2):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638248>
643. Gargiulo, P., Dietrich, D., Herrmann, R., Bodoky, G., Ruhstaller, T., Scheithauer, W., et.al. Predicting mortality and adverse events in patients with advanced pancreatic cancer treated with palliative gemcitabine-based chemotherapy in a multicentre phase III randomized clinical trial: the APC-SAKK risk scores, Ther Adv Med Oncol, 2019. 11: p. 1758835918818351., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30636977>
644. Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D. D., Valle, J. W., Smith, D., Steward, W., et.al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. p. 5513-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858379/>
645. Romanus, D., Kindler, H. L., Archer, L., Basch, E., Niedzwiecki, D., Weeks, J., et.al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303), Journal of Pain and Symptom Management, 2012. 43(2): p. 205-217., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22104618/>
646. Poplin, E., Feng, Y., Berlin, J., Rothenberg, M. L., Hochster, H., Mitchell, E., et.al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. p. 3778-85., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581537/>
647. Colucci, G., Labianca, R., Di Costanzo, F., Gebbia, V., Carteni, G., Massidda, B., et.al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study, J Clin Oncol, 2010. 28(10): p. 1645-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194854>
648. Herrmann, R., Bodoky, G., Ruhstaller, T., Glimelius, B., Bajetta, E., Schüller, J., et.al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group, Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007. p. 2212-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538165/>
649. Philip, P. A., Benedetti, J., Corless, C. L., Wong, R., O'Reilly, E. M., Flynn, P. J., 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., <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361304545>, <http://jco.ascopubs.org/content/28/22/3605.full.pdf+html>, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.7550>
650. Gourgou-Bourgade, S., Bascoul-Mollevi, C., Desseigne, F., Ychou, M., Bouche, O., Guimbaud, R., et.al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial, J Clin Oncol, 2013. 31(1): p. 23-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213101>

651. Thibodeau, S., Voutsadakis, I. A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29300345/>
652. Suker, Mustafa, Beumer, Berend R., Sadot, Eran, Marthey, Lysiane, Faris, Jason E., Mellon, Eric A., et.al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis, *Lancet Oncology*, 2016. 17(6): p. 801-810., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160474/>
653. Stein, S. M., James, E. S., Deng, Y., Cong, X., Kortmansky, J. S., Li, J., et.al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer, *British Journal of Cancer*, 2016. 114(7): p. 737-743., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27022826/>
654. Maisey, N., Chau, I., Cunningham, D., Norman, A., Seymour, M., Hickish, T., et.al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer, *J Clin Oncol*, 2002. 20(14): p. 3130-3136., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118027/>
655. Reni, M., Cordio, S., Milandri, C., Passoni, P., Bonetto, E., Oliani, C., et.al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial, *Lancet Oncol*, 2005. 6(6): p. 369-76., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925814/>
656. Ducreux, M., Rougier, P., Pignon, J. P., Douillard, J. Y., Seitz, J. F., Bugat, R., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181240>
657. Dahan, L., Bonnetain, F., Ychou, M., Mitry, E., Gasmi, M., Raoul, J. 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. 1527-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947887>
658. Tu, C., Zheng, F., Wang, J. Y., Li, Y. Y., Qian, K. Q., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320435/>
659. Trouilloud, I., Dupont-Gossard, A. C., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25454414/>
660. Bachet, J. B., Hammel, P., Desrame, J., Meurisse, A., Chibaudel, B., Andre, T., et.al. Nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil as first-line therapy for metastatic pancreatic adenocarcinoma (AFUGEM GERCOR): a non-comparative, multicentre, open-label, randomised phase 2 trial, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017. 2(5): p. 337-346., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28397697>
661. Zhang, S., Xie, W., Zou, Y., Xie, S., Zhang, J., Yuan, W., et.al. First-line chemotherapy regimens for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma: A Bayesian analysis, *Cancer Management and Research*, 2018. 10: p. 5965-5978., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30538546/>
662. Chin, V., Nagrial, A., Sjoquist, K., O'Connor, C. A., Chantrill, L., Biankin, A. V., et.al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 3(3): p. CD011044., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29557103>

663. Li, Q., Yan, H., Liu, W., Zhen, H., Yang, Y., Cao, B., Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials, PLoS ONE, 2014. 9(8): p. e104346., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25093849/>
664. Di Costanzo, F., Carlini, P., Doni, L., Massidda, B., Mattioli, R., Iop, A., et.al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC), Br J Cancer, 2005. 93(2): p. 185-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986036>
665. Scheithauer, W., Schüll, B., Ulrich-Pur, H., Schmid, K., Raderer, M., Haider, K., et.al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial, Ann Oncol, 2003. 14(1): p. 97-104., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12488300/>
666. Nakai, Y., Isayama, H., Sasaki, T., Sasahira, N., Tsujino, T., Toda, N., et.al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study, Br J Cancer, 2012. 106(12): p. 1934-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555398/>
667. Ueno, H., Ioka, T., Ikeda, M., Ohkawa, S., Yanagimoto, H., Boku, N., et.al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study, Journal of Clinical Oncology, 2013. 31(13): p. 1640-1648., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547081/>
668. Sudo, K., Ishihara, T., Hirata, N., Ozawa, F., Ohshima, T., Azemoto, R., et.al. Randomized controlled study of gemcitabine plus S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine for unresectable pancreatic cancer, Cancer Chemother Pharmacol, 2014. 73(2): p. 389-96., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322377/>
669. Okusaka, Takuji, Miyakawa, H., Fujii, H., Nakamori, S., Satoh, T., Hamamoto, Y., et.al. Updated results from GEST study: a randomized, three-arm phase III study for advanced pancreatic cancer, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2017. 143(6): p. 1053-1059., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28210843/>
670. Rocha Lima, C. M., Green, M. R., Rotche, R., Miller, W. H., Jr., Jeffrey, G. M., Cisar, L. A., 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., [PM:15365074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15365074/)
671. Stathopoulos, G. P., Syrigos, K., Aravantinos, G., Polyzos, A., Papakotoulas, P., Fountzilas, G., et.al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer, Br J Cancer, 2006. 95(5): p. 587-592., [PM:16909140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16909140/), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360678/pdf/95-6603301a.pdf>
672. Oettle, H., Richards, D., Ramanathan, R. K., van Laethem, J. L., Peeters, M., Fuchs, M., et.al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer, Ann Oncol, 2005. 16(10): p. 1639-45., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16087696/>
673. Abou-Alfa, G. K., Letourneau, R., Harker, G., Modiano, M., Hurwitz, H., Tchekmedyan, N. S., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983112/>
674. Kulke, M. H., Tempero, M. A., Niedzwiecki, D., Hollis, D. R., Kindler, H. L., Cusnir, M., et.al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with

- cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904, *J Clin Oncol*, 2009. 27(33): p. 5506-5512., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19858396/>
675. Hu, J., Zhao, G., Wang, H. X., Tang, L., Xu, Y. C., Ma, Y., et.al. A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma, *Journal of Hematology and Oncology*, 2011. 4:, <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51343155>, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-4-11>
676. Wang, Y., Hu, G. F., Zhang, Q. Q., Tang, N., Guo, J., Liu, L. 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27358556/>
677. Heinemann, V., Vehling-Kaiser, U., Waldschmidt, D., Kettner, E., Marten, A., Winkelmann, C., et.al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104), *Gut*, 2013. 62(5): p. 751-759., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773551/>
678. Haas, M., Siveke, J. T., Schenk, M., Lerch, M. M., Caca, K., Freiberg-Richter, J., et.al. Efficacy of gemcitabine plus erlotinib in rash-positive patients with metastatic pancreatic cancer selected according to eligibility for FOLFIRINOX: A prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie-T, *European Journal of Cancer*, 2018. 94: p. 95-103., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549862/>
679. Eltawil, K. M., Renfrew, P. D., Molinari, M., Meta-analysis of phase III randomized trials of molecular targeted therapies for advanced pancreatic cancer, *HPB (Oxford)*, 2012. 14(4): p. 260-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404265>
680. Ciliberto, D., Botta, C., Correale, P., Rossi, M., Caraglia, M., Tassone, P., et.al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials, *Eur J Cancer*, 2013. 49(3): p. 593-603., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989511>
681. Tong, M., Wang, J., Zhang, H., Xing, H., Wang, Y., Fang, Y., et.al. Efficacy and safety of gemcitabine plus anti-angiogenesis therapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical randomized phase III trials, *Journal of Cancer*, 2019. 10(4): p. 968-978., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854103/>
682. Ciliberto, D., Staropoli, N., Chiellino, S., Botta, C., Tassone, P., Tagliaferri, P., Systematic review and meta-analysis on targeted therapy in advanced pancreatic cancer, *Pancreatology*, 2016. 16(2): p. 249-58., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852170>
683. Bramhall, S. R., Schulz, J., Nemunaitis, J., Brown, P. D., Baillet, M., Buckels, J. A., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12107836/>
684. Kindler, H. L., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Sutherland, S., Schrag, D., Hurwitz, H., et.al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303), *J Clin Oncol*, 2010. 28(22): p. 3617-22., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606091>
685. Kindler, H. L., Ioka, T., Richel, D. J., Bennouna, J., Letourneau, R., Okusaka, T., et.al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A double-blind randomised phase 3 study, *The Lancet Oncology*, 2011. 12(3): p. 256-262., <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51266088>, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70004-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70004-3)

686. Goncalves, A., Gilabert, M., Francois, E., Dahan, L., Perrier, H., Lamy, R., et.al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer, *Ann Oncol*, 2012. 23(11): p. 2799-2805., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771827>
687. Rougier, P., Riess, H., Manges, R., Karasek, P., Humblet, Y., Barone, C., et.al. Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer, *European Journal of Cancer*, 2013. 49(12): p. 2633-2642., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23642329/>
688. Fuchs, C. S., Azevedo, S., Okusaka, T., Van Laethem, J. L., Lipton, L. R., Riess, H., et.al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ganitumab or placebo in combination with gemcitabine as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas: the GAMMA trial, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2015. 26(5): p. 921-927., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25609246/>
689. Deplanque, G., Demarchi, M., Hebbar, M., Flynn, P., Melichar, B., Atkins, J., et.al. A randomized, placebo-controlled phase III trial of masitinib plus gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic cancer, *Ann Oncol*, 2015. 26(6): p. 1194-1200., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858497>
690. Hurwitz, Herbert I., Uppal, Nikhil, Wagner, Stephanie A., Bendell, Johanna C., Beck, J. Thaddeus, Wade Iii, Seaborn M., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26351344/>
691. Yamaue, H., Tsunoda, T., Tani, M., Miyazawa, M., Yamao, K., Mizuno, N., et.al. Randomized phase II/III clinical trial of elpamotide for patients with advanced pancreatic cancer: PEGASUS-PC Study, *Cancer Science*, 2015. 106(7): p. 883-890., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867139/>
692. Middleton, G., Palmer, D. H., Greenhalf, W., Ghaneh, P., Jackson, R., Cox, T., et.al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial, *Lancet Oncology*, 2017. (no pagination):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259610/>
693. Schultheis, B., Reuter, D., Ebert, M. P., Siveke, J., Kerkhoff, A., Berdel, W. E., 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. 2429-2435., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961832/>
694. Evans, T. R. J., Van Cutsem, E., Moore, M. J., Bazin, I. S., Rosemurgy, A., Bodoky, G., et.al. Phase 2 placebo-controlled, double-blind trial of dasatinib added to gemcitabine for patients with locally-advanced pancreatic cancer, *Ann Oncol*, 2017. 28(2): p. 354-361., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998964>
695. Melisi, D., Garcia-Carbonero, R., Macarulla, T., Pezet, D., Deplanque, G., Fuchs, M., et.al. Galunisertib plus gemcitabine vs. gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer, *British Journal of Cancer*, 2018. 119(10): p. 1208-1214., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318515/>
696. Schwartzberg, L. S., Arena, F. P., Bienvenu, B. J., Kaplan, E. H., Camacho, L. H., Campos, L. T., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819385/>

697. Golan, T., Geva, R., Richards, D., Madhusudan, S., Lin, B. K., Wang, H. T., et.al. LY2495655, an antityrosine kinase inhibitor, in pancreatic cancer: a randomized, phase 2 trial, *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018. 9(5): p. 871-879., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30051975>
698. Reni, M., Cereda, S., Milella, M., Novarino, A., Passardi, A., Mambrini, A., et.al. Maintenance sunitinib or observation in metastatic pancreatic adenocarcinoma: A phase II randomised trial, *European Journal of Cancer*, 2013. 49(17): p. 3609-3615., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899530/>
699. O'Reilly, E. M., Lee, J. W., Zalupski, M., Capanu, M., Park, J., Golan, T., et.al. Randomized, Multi-center, 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31976786>
700. Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Van Cutsem, E., Macarulla, T., Hall, M. J., et.al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer, *N Engl J Med*, 2019. 381(4): p. 317-327., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157963>
701. Holter, Spring, Borgida, Ayelet, Dodd, Anna, Grant, Robert, Semotiuk, Kara, Hedley, David, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25940717/>
702. 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725131/>
703. Bao, Z., Cao, C., Geng, X., Tian, B., Wu, Y., Zhang, C., et.al. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis, *Oncotarget*, 2016. 7(7): p. 7629-39., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399274>
704. Strickler, JH, Satake, H, George, TJ, Yaeger, R, Hollebecque, A, Garrido-Laguna, I, et.al. Sotorasib in , *N Engl J Med*, 2023. 388 (1)(1): p. 33-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36546651/>
705. Bekaii-Saab, TS, Yaeger, R, Spira, AI, Pelster, MS, Sabari, JK, Hafez, N, et.al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a , *J Clin Oncol*, 2023. 41 (25)(25): p. 4097-4106., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37099736/>
706. Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., et.al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade, *Science*, 2017. 357(6349): p. 409-413., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/>
707. Humphris, J. L., Patch, A. M., Nones, K., Bailey, P. J., Johns, A. L., McKay, S., et.al. Hypermutation In Pancreatic Cancer, 2017. 152(1): p. 68., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856273/>
708. Johansson, H., Andersson, R., Bauden, M., Hammes, S., Holdenrieder, S., Ansari, D., Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer, *World J Gastroenterol*, 2016. 22(43): p. 9457-9476., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920468/>
709. Azad, N. S., Gray, R. J., Overman, M. J., Schoenfeld, J. D., Mitchell, E. P., Zwiebel, J. A., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31765263>
710. Ribas, A., Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy, *N Engl J Med*, 2015. 373(16): p. 1490-2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348216/>
711. Hu, Z. I., Shia, J., Stadler, Z. K., Varghese, A. M., Capanu, M., Salo-Mullen, E., et.al. Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: Challenges and recommendations,

- Clinical Cancer Research, 2018. 24(6): p. 1326-1336., <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=622381571>, <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/24/6/1326.full.pdf>
712. Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., et.al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency, *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509-2520., [PM:26028255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136/pdf/nihms698054.pdf>
 713. Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J. P., 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., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>
 714. Taïeb, J., Sayah, L., Heinrich, K., Kunzmann, V., Boileve, A., Cirkel, G., et.al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in microsatellite unstable/mismatch repair-deficient advanced pancreatic adenocarcinoma: an AGEO European Cohort., *Eur J Cancer*, 2023. 188 (): p. 90-97., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37229836/>
 715. Coston, T., Desai, A., Babiker, H., Sonbol, MB, Chakrabarti, S., Mahipal, A., et.al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibition and Cytotoxic Chemotherapy in Mismatch Repair-Deficient and Microsatellite Instability-High Pancreatic Cancer: Mayo Clinic Experience., *JCO Precis Oncol*, 2023. 7 (): p. e2200706., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37625102/>
 716. Wang, M., Shi, S. B., Qi, J. L., Tang, X. Y., Tian, J., S-1 plus CIK as second-line treatment for advanced pancreatic cancer, *Med Oncol*, 2013. 30(4): p. 747., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24122257/>
 717. Middleton, Gary, Silcocks, Paul, Cox, Trevor, Valle, Juan, Wadsley, Jonathan, Propper, David, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954781/>
 718. Nishida, S., Ishikawa, T., Egawa, S., Koido, S., Yanagimoto, H., Ishii, J., et.al. Combination gemcitabine and WT1 peptide vaccination improves progression-free survival in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase II randomized study, *Cancer Immunology Research*, 2018. 6(3): p. 320-331., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358173/>
 719. Le, Dung T., Picozzi, Vincent J., Ko, Andrew H., Wainberg, Zev A., Kindler, Hedy, Wang-Gillam, Andrea, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126960/>
 720. O'Reilly, EM, Wainberg, ZA, Hendifar, AE, Borad, MJ, Pietrantonio, F, Pant, S, et.al. Daraxonasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer., *N Engl J Med*, 2026. ():, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42223072/>
 721. Sohal, Davendra P. S., Mangu, Pamela B., Khorana, Alok A., Shah, Manish A., Philip, Philip A., O'Reilly, Eileen M., et.al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(23): p. 2784-2796., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247222/>
 722. Wang-Gillam, Andrea, Chung-Pin, Li, Bodoky, GyÇôrgy, Dean, Andrew, Yan-Shen, Shan, Jameson, Gayle, 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615328/>

723. Wang-Gillam, A., Hubner, R. A., Siveke, J. T., Von Hoff, D. D., Belanger, B., de Jong, F. 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30654298/>
724. Ulrich-Pur, H., Raderer, M., Verena Kornek, G., Schüll, B., Schmid, K., Haider, K., et.al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma, *British journal of cancer*, 2003. 88(8): p. 1180-1184., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12698181/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747555/>
725. Chen, L. T., Siveke, J. T., Wang-Gillam, A., Li, C. P., Bodoky, G., Dean, A. P., et.al. Survival with nal-IRI (liposomal irinotecan) plus 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in per-protocol and non-per-protocol populations of NAPOLI-1: Expanded analysis of a global phase 3 trial, *Eur J Cancer*, 2018. 105: p. 71-78., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414528>
726. Hubner, R. A., Cubillo, A., Blanc, J. F., Melisi, D., Von Hoff, D. D., Wang-Gillam, A., et.al. Quality of life in metastatic pancreatic cancer patients receiving liposomal irinotecan plus 5-fluorouracil and leucovorin, *European Journal of Cancer*, 2019. 106: p. 24-33., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458340/>
727. Pelzer, U., Schwaner, I., Stieler, J., Adler, M., Seraphin, J., Dorken, B., et.al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group, *Eur J Cancer*, 2011. 47(11): p. 1676-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565490/>
728. Oettle, H., Riess, H., Stieler, J. M., Heil, G., Schwaner, I., Seraphin, J., et.al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial, *J Clin Oncol*, 2014. 32(23): p. 2423-2429., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982456/>
729. Gill, S., Ko, Y. J., Cripps, C., Beaudoin, A., Dhesy-Thind, S., Zulfiqar, M., et.al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy, *J Clin Oncol*, 2016. 34(32): p. 3914-3920., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621395/>
730. Berk, V., Ozdemir, N., Ozkan, M., Aksoy, S., Turan, N., Inal, A., et.al. XELOX vs. FOLFOX4 as second line chemotherapy in advanced pancreatic cancer, *Hepato-gastroenterology*, 2012. 59(120): p. 2635-2639., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22534542/>
731. Bodoky, GyÇörgy, Timcheva, Constanta, Spigel, David, Stella, Phillip, Ciuleanu, Tudor, Pover, G., et.al. A phase II open-label randomized study to assess the efficacy and safety of selumetinib (AZD6244 [ARRY-142886]) versus capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer who have failed first-line gemcitabine therapy...[corrected] [published erratum appears in INVEST NEW DRUGS 2012; 30(3):1273-3], *Investigational New Drugs*, 2012. 30(3): p. 1216-1223., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21594619/>
732. Minimally invasive test may detect early pancreatic cancer, *AORN Journal*, 2007. 86(6): p. 1053-1053.
733. Chung, V., McDonough, S., Philip, P. A., Cardin, D., Wang-Gillam, A., Hui, L., et.al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial, *JAMA Oncol*, 2017. 3(4): p. 516-522., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978579>
734. Ioka, T., Ueno, M., Ueno, H., Park, J. O., Chang, H. M., Sasahira, N., et.al. TAS-118 (S-1 plus leucovorin) versus S-1 in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a

- randomised, open-label, phase 3 study (GRAPE trial), *European Journal of Cancer*, 2019. 106: p. 78-88., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471651/>
735. Hurwitz, H., Van, Cutsem E., Bendell, J., Hidalgo, M., Li, C. P., Salvo, M. G., 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., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508247/>
736. De La Fouchardière, C, Malka, D, Cropet, C, Chabaud, S, Raimbourg, J, Botsen, D, et.al. Gemcitabine and Paclitaxel Versus Gemcitabine Alone After 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Randomized Phase III PRODIGE 65-UCGI 36-GEMPAX UNICANCER Study., *J Clin Oncol*, 2024. 42 (9)(9): p. 1055-1066., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38232341/>
737. Fukahori, Masaru, Okabe, Yoshinobu, Shimokawa, Mototsugu, Otsuka, Taiga, Koga, Futa, Ueda, Yujiro, et.al. Efficacy of second-line chemotherapy after treatment with gemcitabine plus nab-paclitaxel or FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer, 2023. 13(1): p. 19399., <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46924-0>
738. Sütcüoğlu, O, Doğan, A, Yilmaz, F, Şahin, AB, Şahin, TK, Esen, SA, et.al. Retrospective Evaluation of the Efficacy of Gemcitabine-Based Therapies After FOLFIRINOX Failure in Advanced Pancreatic Cancer, Multi-Center Real-Life Data., *Pancreas*, 2023. 52 (4)(4): p. e235-e240., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37816170/>
739. Ciuleanu, T. E., Pavlovsky, A. V., Bodoky, G., Garin, A. M., Langmuir, V. K., Kroll, S., et.al. A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine, *Eur J Cancer*, 2009. 45(9): p. 1589-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188061>
740. Macarulla, T., Blanc, J. F., Wang-Gillam, A., Chen, L. T., Siveke, J. T., Mirakhur, B., et.al. Liposomal irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in older patients with metastatic pancreatic cancer" A subgroup analysis of the pivotal NAPOLI-1 trial, *Journal of Geriatric Oncology*, 2019., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842038/>
741. Stiel, S, Matthes, ME, Bertram, L, Ostgathe, C, Elsner, F, Radbruch, L, [Validation of the new version of the minimal documentation system (MIDOS) for patients in palliative care : the German version of the edmonton symptom assessment scale (ESAS)], *Schmerz*, 2010. 24 (6)(6): p. 596-604., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20882300/>
742. Bruera, E, Kuehn, N, Miller, MJ, Selmsler, P, Macmillan, K, The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients., *J Palliat Care*, 1991. 7 (2)(2): p. 6-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1714502/>
743. Schildmann, EK, Groeneveld, EI, Denzel, J, Brown, A, Bernhardt, F, Bailey, K, et.al. Discovering the hidden benefits of cognitive interviewing in two languages: The first phase of a validation study of the Integrated Palliative care Outcome Scale., *Palliat Med*, 2016. 30 (6)(6): p. 599-610., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26415736/>
744. Velikova, G, Booth, L, Smith, AB, Brown, PM, Lynch, P, Brown, JM, et.al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial., *J Clin Oncol*, 2004. 22 (4)(4): p. 714-24., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14966096/>
745. Mackay, TM, Latenstein, AEJ, Sprangers, MAG, van der Geest, LG, Creemers, GJ, van Dieren, S, et.al. Relationship Between Quality of Life and Survival in Patients With Pancreatic and Periapulmonary Cancer: A Multicenter Cohort Analysis., *J Natl Compr Canc Netw*, 2020. 18 (10)(10): p. 1354-1363., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022643/>

746. Unger, JM, Fisch, MJ, Jones, SMW, Henry, NL, Hershman, DL, Baseline Fatigue and Severe Toxic Effects in Patients With Cancer Receiving Systemic Therapy., JAMA Oncol, 2026. 12 (2)(2): p. 185-193., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41452615/>
747. Tello Valverde, CP, Ebrahimi, G, Sprangers, MA, Pateras, K, Bruynzeel, AME, Jacobs, M, et.al. Impact of Short-Course Palliative Radiation Therapy on Pancreatic Cancer-Related Pain: Prospective Phase 2 Nonrandomized PAINPANC Trial., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2024. 118 (2)(2): p. 352-361., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37647972/>
748. Lawrence, YR, Miszczyk, M, Dawson, LA, Diaz Pardo, DA, Aguiar, A, Limon, D, et.al. Celiac plexus radiosurgery for pain management in advanced cancer: a multicentre, single-arm, phase 2 trial., Lancet Oncol, 2024. 25 (8)(8): p. 1070-1079., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39029483/>
749. Hendifar, AE, Petzel, MQB, Zimmers, TA, Denlinger, CS, Matrisian, LM, Picozzi, VJ, et.al. Pancreas Cancer-Associated Weight Loss., Oncologist, 2019. 24 (5)(5): p. 691-701., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591550/>
750. Krebsgesellschaft, Deutsche, S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie, 2026., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ern%C3%A4hrung/Version_1/LL_Klinische_Ern%C3%A4hrung_in_der_Onkologie_Langversion_1.0.pdf
751. Muscaritoli, M, Arends, J, Bachmann, P, Baracos, V, Barthelemy, N, Bertz, H, et.al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer., Clin Nutr, 2021. 40 (5)(5): p. 2898-2913., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946039/>
752. Schuetz, P, Seres, D, Lobo, DN, Gomes, F, Kaegi-Braun, N, Stanga, Z, Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital., Lancet, 2021. 398 (10314)(10314): p. 1927-1938., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34656286/>
753. Roeland, EJ, Bohlke, K, Baracos, VE, Bruera, E, Del Fabbro, E, Dixon, S, et.al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline., J Clin Oncol, 2020. 38 (21)(21): p. 2438-2453., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432946/>
754. Schuetz, P, Fehr, R, Baechli, V, Geiser, M, Deiss, M, Gomes, F, et.al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial., Lancet, 2019. 393 (10188)(10188): p. 2312-2321., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31030981/>
755. Kaegi-Braun, N, Schuetz, P, Mueller, B, Kutz, A, Association of Nutritional Support With Clinical Outcomes in Malnourished Cancer Patients: A Population-Based Matched Cohort Study., Front Nutr, 2020. 7 (0): p. 603370., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777987/>
756. Pathanki, AM, Attard, JA, Bradley, E, Powell-Brett, S, Dasari, BVM, Isaac, JR, et.al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy: Current evidence and management., World J Gastrointest Pathophysiol, 2020. 11 (2)(2): p. 20-31., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32318312/>
757. Roberts, KJ, Schrem, H, Hodson, J, Angelico, R, Dasari, BVM, Coldham, CA, et.al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy., HPB (Oxford), 2017. 19 (10)(10): p. 859-867., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711377/>
758. Bruno, MJ, Haverkort, EB, Tijssen, GP, Tytgat, GN, van Leeuwen, DJ, Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region., Gut, 1998. 42 (1)(1): p. 92-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9505892/>

759. Woo, SM, Joo, J, Kim, SY, Park, SJ, Han, SS, Kim, TH, et.al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial., *Pancreatology* 16 (6)(6): p. 1099-1105., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27618657/>
760. Saito, T, Nakai, Y, Isayama, H, Hirano, K, Ishigaki, K, Hakuta, R, et.al. A Multicenter Open-Label Randomized Controlled Trial of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer., *Pancreas*, 2018. 47 (7)(7): p. 800-806., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851751/>
761. Iglesia, D, Avci, B, Kiriukova, M, Panic, N, Bozhychko, M, Sandru, V, et.al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis., *United European Gastroenterol J*, 2020. 8 (9)(9): p. 1115-1125., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631175/>
762. Gianotti, L, Besselink, MG, Sandini, M, Hackert, T, Conlon, K, Gerritsen, A, et.al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS)., *Surgery*, 2018. 164 (5)(5): p. 1035-1048., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029989/>
763. Marimuthu, K, Varadhan, KK, Ljungqvist, O, Lobo, DN, A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery., *Ann Surg*, 2012. 255 (6)(6): p. 1060-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549749/>
764. Khan, A, Wong, J, Riedel, B, Laing, E, Beaumont, A, Kong, J, et.al. The Impact of Peri-operative Enteral Immunonutrition on Post-operative Complications in Gastrointestinal Cancer Surgery: A Meta-Analysis., *Ann Surg Oncol*, 2023. 30 (6)(6): p. 3619-3631., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36820938/>
765. Zhang, G, Zhao, B, Deng, T, He, X, Chen, Y, Zhong, C, et.al. Impact of perioperative immunonutrition on postoperative outcomes in pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., *BMC Gastroenterol*, 2024. 24 (1)(1): p. 412., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39550568/>
766. Melloul, E, Lassen, K, Roulin, D, Grass, F, Perinel, J, Adham, M, et.al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019., *World J Surg*, 2020. 44 (7)(7): p. 2056-2084., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161987/>
767. Weimann, A, Bezmarevic, M, Braga, M, Correia, MITD, Funk-Debleds, P, Gianotti, L, et.al. ESPEN guideline on clinical nutrition in surgery - Update 2025., *Clin Nutr*, 2025. 53 (): p. 222-261., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40957230/>
768. Robertson, RH, Russell, K, Jordan, V, Pandanaboyana, S, Wu, D, Windsor, J, Postoperative nutritional support after pancreaticoduodenectomy in adults., *Cochrane Database Syst Rev*, 2025. 3 (3)(3): p. CD014792., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40084692/>
769. Disalvo, D, Moth, E, Soo, WK, Garcia, MV, Blinman, P, Steer, C, et.al. The effect of comprehensive geriatric assessment on care received, treatment completion, toxicity, cancer-related and geriatric assessment outcomes, and quality of life for older adults receiving systemic anti-cancer treatment: A systematic review., *J Geriatr Oncol*, 2023. 14 (8)(8): p. 101585., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37573197/>
770. Hamaker, ME, Jonker, JM, de Rooij, SE, Vos, AG, Smorenburg, CH, van Munster, BC, Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review., *Lancet Oncol*, 2012. 13 (10)(10): p. e437-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23026829/>

771. Chuang, MH, Chen, JY, Tsai, WW, Lee, CW, Lee, MC, Tseng, WH, et.al. Impact of comprehensive geriatric assessment on the risk of adverse events in the older patients receiving anti-cancer therapy: a systematic review and meta-analysis., *Age Ageing*, 2022. 51 (7)(7):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35776674/>
772. Bellera, CA, Rainfray, M, Mathoulin-Pélissier, S, Mertens, C, Delva, F, Fonck, M, et.al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool., *Ann Oncol*, 2012. 23 (8)(8): p. 2166-2172., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22250183/>
773. Decoster, L, Van Puyvelde, K, Mohile, S, Wedding, U, Basso, U, Colloca, G, et.al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†., *Ann Oncol*, 2015. 26 (2)(2): p. 288-300., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24936581/>
774. Kolb, Gerald, Bokemeyer, Carsten, Wedding, Ulrich, *Deutsches Ärzteblatt* 27-28, 2020/06/00. p. -8618., <https://doi.org/undefined>
775. Moss, A. C., Morris, E., Mac Mathuna, P., Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. p. CD004200., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437477/>
776. Yuan, TW, Liu, HQ, Wang, SB, Cao, J, Comparison of plastic stents with self-expandable metal stents in palliative treatment of malignant biliary obstruction: a meta-analysis., *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017. 21 (12)(12): p. 2847-2857., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682432/>
777. Li, J, Li, T, Sun, P, Yu, Q, Wang, K, Chang, W, et.al. Covered versus Uncovered Self-Expandable Metal Stents for Managing Malignant Distal Biliary Obstruction: A Meta-Analysis., *PLoS One*, 2016. 11 (2)(2): p. e0149066., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859673/>
778. Tringali, A, Hassan, C, Rota, M, Rossi, M, Mutignani, M, Aabakken, L, Covered vs. uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis., *Endoscopy*, 2018. 50 (6)(6): p. 631-641., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29342491/>
779. Itonaga, M, Kitano, M, Yoshikawa, T, Ashida, R, Yamashita, Y, Hatamaru, K, et.al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in first-line biliary drainage for malignant distal bile duct obstruction: A multicenter randomized controlled trial., *Medicine (Baltimore)*, 2021. 100 (12)(12): p. e25268., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761729/>
780. Tyberg, A, Sharaiha, RZ, Kedia, P, Kumta, N, Gaidhane, M, Artifon, E, et.al. EUS-guided pancreatic drainage for pancreatic strictures after failed ERCP: a multicenter international collaborative study., *Gastrointest Endosc*, 2017. 85 (1)(1): p. 164-169., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27460387/>
781. Sportes, A, Camus, M, Greget, M, Leblanc, S, Coriat, R, Hochberger, J, et.al. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy , *Therap Adv Gastroenterol*, 2017. 10 (6)(6): p. 483-493., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28567118/>
782. Kunda, R, Pérez-Miranda, M, Will, U, Ullrich, S, Brenke, D, Dollhopf, M, et.al. EUS-guided choledochoduodenostomy for malignant distal biliary obstruction using a lumen-apposing fully covered metal stent after failed ERCP., *Surg Endosc*, 2016. 30 (11)(11): p. 5002-5008., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26969661/>
783. Poincloux, L, Rouquette, O, Buc, E, Privat, J, Pezet, D, Dapoigny, M, et.al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage after failed ERCP: cumulative experience of 101 procedures at a single center., *Endoscopy*, 2015. 47 (9)(9): p. 794-801., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25961443/>

784. Khashab, MA, Valeshabad, AK, Afghani, E, Singh, VK, Kumbhari, V, Messallam, A, et.al. A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP., *Dig Dis Sci*, 2015. 60 (2)(2): p. 557-65., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25081224/>
785. Artifon, EL, Marson, FP, Gaidhane, M, Kahaleh, M, Otoch, JP, Hepaticogastrostomy or choledochoduodenostomy for distal malignant biliary obstruction after failed ERCP: is there any difference?, *Gastrointest Endosc*, 2015. 81 (4)(4): p. 950-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500330/>
786. Park, DH, Jeong, SU, Lee, BU, Lee, SS, Seo, DW, Lee, SK, et.al. Prospective evaluation of a treatment algorithm with enhanced guidewire manipulation protocol for EUS-guided biliary drainage after failed ERCP (with video)., *Gastrointest Endosc*, 2013. 78 (1)(1): p. 91-101., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23523301/>
787. Shah, JN, Marson, F, Weilert, F, Bhat, YM, Nguyen-Tang, T, Shaw, RE, et.al. Single-operator, single-session EUS-guided antegrade cholangiopancreatography in failed ERCP or inaccessible papilla., *Gastrointest Endosc*, 2012. 75 (1)(1): p. 56-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018554/>
788. Park, DH, Jang, JW, Lee, SS, Seo, DW, Lee, SK, Kim, MH, EUS-guided biliary drainage with transluminal stenting after failed ERCP: predictors of adverse events and long-term results., *Gastrointest Endosc*, 2011. 74 (6)(6): p. 1276-84., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963067/>
789. Khoury, T, Sbeit, W, Fumex, F, Marasco, G, Eusebi, LH, Fusaroli, P, et.al. Endoscopic ultrasound-versus ERCP-guided primary drainage of inoperable malignant distal biliary obstruction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., *Endoscopy*, 2024. 56 (12)(12): p. 955-963., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38843824/>
790. Han, Sung Yong, Kim, Seon-Ok, So, Hoonsub, Shin, Euisoo, Kim, Dong Uk, Park, Do Hyun, EUS-guided biliary drainage versus ERCP for first-line palliation of malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis, 2019. 9(1): p. 16551., <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52993-x>
791. Bishay, K, Boyne, D, Yaghoobi, M, Khashab, MA, Shorr, R, Ichkhanian, Y, et.al. Endoscopic ultrasound-guided transmural approach versus ERCP-guided transpapillary approach for primary decompression of malignant biliary obstruction: a meta-analysis., *Endoscopy*, 2019. 51 (10)(10): p. 950-960., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31121627/>
792. Földner, F, Meyer, F, Will, U, EUS-guided biliary interventions for benign diseases and unsuccessful ERCP - a prospective unicenter feasibility study on a large consecutive patient cohort., *Z Gastroenterol*, 2021. 59 (9)(9): p. 933-943., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34507372/>
793. Hayat, U, Bakker, C, Dirweesh, A, Khan, MY, Adler, DG, Okut, H, et.al. EUS-guided , *Endosc Ultrasound*, 2022. 11 (1)(1): p. 4-16., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083977/>
794. Imai, H, Kitano, M, Omoto, S, Kadosaka, K, Kamata, K, Miyata, T, et.al. EUS-guided gallbladder drainage for rescue treatment of malignant distal biliary obstruction after unsuccessful ERCP., *Gastrointest Endosc*, 2016. 84 (1)(1): p. 147-51., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764194/>
795. Chang, JI, Dong, E, Kwok, KK, Endoscopic ultrasound-guided transmural gallbladder drainage in malignant obstruction using a novel lumen-apposing stent: a case series (with video)., *Endosc Int Open*, 2019. 7 (5)(5): p. E655-E661., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31058208/>
796. Boškoski, I, Tringali, A, Familiari, P, Mutignani, M, Costamagna, G, Self-expandable metallic stents for malignant gastric outlet obstruction., *Adv Ther*, 2010. 27 (10)(10): p. 691-703., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20737260/>

797. Varadarajulu, S, Banerjee, S, Barth, B, Desilets, D, Kaul, V, Kethu, S, et.al. Enteral stents., *Gastrointest Endosc*, 2011. 74 (3)(3): p. 455-64., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21762904/>
798. Dormann, A, Meisner, S, Verin, N, Wenk Lang, A, Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness., *Endoscopy*, 2004. 36 (6)(6): p. 543-50., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15202052/>
799. Canena, JM, Lagos, AC, Marques, IN, Patrocínio, SD, Tomé, MG, Liberato, MA, et.al. Oral intake throughout the patients' lives after palliative metallic stent placement for malignant gastroduodenal obstruction: a retrospective multicentre study., *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012. 24 (7)(7): p. 747-55., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522142/>
800. van Hooft, JE, Uitdehaag, MJ, Bruno, MJ, Timmer, R, Siersema, PD, Dijkgraaf, MG, et.al. Efficacy and safety of the new WallFlex enteral stent in palliative treatment of malignant gastric outlet obstruction (DUOFLEX study): a prospective multicenter study., *Gastrointest Endosc*, 2009. 69 (6)(6): p. 1059-66., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152912/>
801. Sasaki, T, Isayama, H, Maetani, I, Nakai, Y, Kogure, H, Kawakubo, K, et.al. Japanese multicenter estimation of WallFlex duodenal stent for unresectable malignant gastric outlet obstruction., *Dig Endosc*, 2013. 25 (1)(1): p. 1-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286249/>
802. Larssen, L, Hauge, T, Medhus, AW, Stent treatment of malignant gastric outlet obstruction: the effect on rate of gastric emptying, symptoms, and survival., *Surg Endosc*, 2012. 26 (10)(10): p. 2955-60., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22538695/>
803. Costamagna, G, Tringali, A, Spicak, J, Mutignani, M, Shaw, J, Roy, A, et.al. Treatment of malignant gastroduodenal obstruction with a nitinol self-expanding metal stent: an international prospective multicentre registry., *Dig Liver Dis*, 2012. 44 (1)(1): p. 37-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21937292/>
804. van Hooft, JE, van Montfoort, ML, Jeurnink, SM, Bruno, MJ, Dijkgraaf, MG, Siersema, PD, et.al. Safety and efficacy of a new non-foreshortening nitinol stent in malignant gastric outlet obstruction (DUONITI study): a prospective, multicenter study., *Endoscopy*, 2011. 43 (8)(8): p. 671-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21656455/>
805. Piesman, M, Kozarek, RA, Brandabur, JJ, Pleskow, DK, Chuttani, R, Eysselein, VE, et.al. Improved oral intake after palliative duodenal stenting for malignant obstruction: a prospective multicenter clinical trial., *Am J Gastroenterol*, 2009. 104 (10)(10): p. 2404-11., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707192/>
806. Isayama, H, Sasaki, T, Nakai, Y, Togawa, O, Kogure, H, Sasahira, N, et.al. Management of malignant gastric outlet obstruction with a modified triple-layer covered metal stent., *Gastrointest Endosc*, 2012. 75 (4)(4): p. 757-63., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284092/>
807. Kim, YW, Choi, CW, Kang, DH, Kim, HW, Chung, CU, Kim, DU, et.al. A double-layered (comvi) self-expandable metal stent for malignant gastroduodenal obstruction: a prospective multicenter study., *Dig Dis Sci*, 2011. 56 (7)(7): p. 2030-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21264512/>
808. Dolz, C, Vilella, À, González Carro, P, González Huix, F, Espinós, JC, Santolaria, S, et.al. Antral localization worsens the efficacy of enteral stents in malignant digestive tumors., *Gastroenterol Hepatol*, 2011. 34 (2)(2): p. 63-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353341/>
809. Kim, JH, Song, HY, Shin, JH, Hu, HT, Lee, SK, Jung, HY, et.al. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastric outlet obstructions: primary gastric carcinoma versus pancreatic carcinoma., *AJR Am J Roentgenol*, 2009. 193 (1)(1): p. 241-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542420/>
810. Jeurnink, SM, Steyerberg, EW, van Hooft, JE, van Eijck, CH, Schwartz, MP, Vleggaar, FP, et.al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric

- outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial., *Gastrointest Endosc*, 2010. 71 (3)(3): p. 490-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003966/>
811. Jeurnink, SM, van Eijck, CH, Steyerberg, EW, Kuipers, EJ, Siersema, PD, Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review., *BMC Gastroenterol*, 2007. 7 (0): p. 18., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17559659/>
812. No, JH, Kim, SW, Lim, CH, Kim, JS, Cho, YK, Park, JM, et.al. Long-term outcome of palliative therapy for gastric outlet obstruction caused by unresectable gastric cancer in patients with good performance status: endoscopic stenting versus surgery., *Gastrointest Endosc*, 2013. 78 (1)(1): p. 55-62., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23522025/>
813. Fukami, N, Anderson, MA, Khan, K, Harrison, ME, Appalaneni, V, Ben-Menachem, T, et.al. The role of endoscopy in gastroduodenal obstruction and gastroparesis., *Gastrointest Endosc*, 2011. 74 (1)(1): p. 13-21., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704805/>
814. Jeurnink, SM, Steyerberg, EW, Vleggaar, FP, van Eijck, CH, van Hooft, JE, Schwartz, MP, et.al. Predictors of survival in patients with malignant gastric outlet obstruction: a patient-oriented decision approach for palliative treatment., *Dig Liver Dis*, 2011. 43 (7)(7): p. 548-52., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376680/>
815. Binmoeller, KF, Shah, JN, Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy using novel tools designed for transluminal therapy: a porcine study., *Endoscopy*, 2012. 44 (5)(5): p. 499-503., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531985/>
816. Itoi, T, Itokawa, F, Uraoka, T, Gotoda, T, Horii, J, Goto, O, et.al. Novel EUS-guided gastrojejunostomy technique using a new double-balloon enteric tube and lumen-apposing metal stent (with videos)., *Gastrointest Endosc*, 2013. 78 (6)(6): p. 934-939., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24237949/>
817. Khashab, MA, Kumbhari, V, Grimm, IS, Ngamruengphong, S, Aguila, G, El Zein, M, et.al. EUS-guided gastroenterostomy: the first U.S. clinical experience (with video)., *Gastrointest Endosc*, 2015. 82 (5)(5): p. 932-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215646/>
818. Tyberg, A, Perez-Miranda, M, Sanchez-Ocaña, R, Peñas, I, de la Serna, C, Shah, J, et.al. Endoscopic ultrasound-guided gastrojejunostomy with a lumen-apposing metal stent: a multicenter, international experience., *Endosc Int Open*, 2016. 4 (3)(3): p. E276-81., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004243/>
819. Antonelli, G, Kovacevic, B, Karstensen, JG, Kalaitzakis, E, Vanella, G, Hassan, C, et.al. Endoscopic ultrasound-guided gastro-enteric anastomosis: A systematic review and meta-analysis., *Dig Liver Dis*, 2020. 52 (11)(11): p. 1294-1301., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505567/>
820. Marrache, MK, Itani, MI, Farha, J, Fayad, L, Sharara, SL, Kalloo, AN, et.al. Endoscopic gastrointestinal anastomosis: a review of established techniques., *Gastrointest Endosc*, 2021. 93 (1)(1): p. 34-46., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593687/>
821. Bronswijk, M, van Malenstein, H, Laleman, W, Van der Merwe, S, Vanella, G, Petrone, MC, et.al. EUS-guided gastroenterostomy: Less is more! The wireless EUS-guided gastroenterostomy simplified technique., *VideoGIE*, 2020. 5 (9)(9): p. 442., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954112/>
822. Bronswijk, M, Vanella, G, van Malenstein, H, Laleman, W, Jaekers, J, Topal, B, et.al. Laparoscopic versus EUS-guided gastroenterostomy for gastric outlet obstruction: an international multicenter propensity score-matched comparison (with video)., *Gastrointest Endosc*, 2021. 94 (3)(3): p. 526-536.e2., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852900/>
823. Khashab, MA, Bukhari, M, Baron, TH, Nieto, J, El Zein, M, Chen, YI, et.al. International multicenter comparative trial of endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus surgical

- gastrojejunostomy for the treatment of malignant gastric outlet obstruction., *Endosc Int Open*, 2017. 5 (4)(4): p. E275-E281., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382326/>
824. Perez-Miranda, M, Tyberg, A, Poletto, D, Toscano, E, Gaidhane, M, Desai, AP, et.al. EUS-guided Gastrojejunostomy Versus Laparoscopic Gastrojejunostomy: An International Collaborative Study., *J Clin Gastroenterol*, 2017. 51 (10)(10): p. 896-899., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28697151/>
 825. Kouanda, A, Binmoeller, K, Hamerski, C, Nett, A, Bernabe, J, Watson, R, Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy versus open surgical gastrojejunostomy: clinical outcomes and cost effectiveness analysis., *Surg Endosc*, 2021. 35 (12)(12): p. 7058-7067., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479837/>
 826. Chen, YI, Itoi, T, Baron, TH, Nieto, J, Haito-Chavez, Y, Grimm, IS, et.al. EUS-guided gastroenterostomy is comparable to enteral stenting with fewer re-interventions in malignant gastric outlet obstruction., *Surg Endosc*, 2017. 31 (7)(7): p. 2946-2952., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27834024/>
 827. Ge, PS, Young, JY, Dong, W, Thompson, CC, EUS-guided gastroenterostomy versus enteral stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction., *Surg Endosc*, 2019. 33 (10)(10): p. 3404-3411., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725254/>
 828. Baron, TH, Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract., *N Engl J Med*, 2001. 344 (22)(22): p. 1681-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11386268/>
 829. Camúñez, F, Echenagusia, A, Simó, G, Turégano, F, Vázquez, J, Barreiro-Meiro, I, Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation., *Radiology*, 2000. 216 (2)(2): p. 492-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924576/>
 830. Law, WL, Choi, HK, Lee, YM, Chu, KW, Palliation for advanced malignant colorectal obstruction by self-expanding metallic stents: prospective evaluation of outcomes., *Dis Colon Rectum*, 2004. 47 (1)(1): p. 39-43., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14719149/>
 831. Lowe, AS, Beckett, CG, Jowett, S, May, J, Stephenson, S, Scally, A, et.al. Self-expandable metal stent placement for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction: experience in a large, single, UK centre., *Clin Radiol*, 2007. 62 (8)(8): p. 738-44., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17604761/>
 832. Nassif, T, Prat, F, Meduri, B, Fritsch, J, Choury, AD, Dumont, JL, et.al. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expandable metallic stents: results of a multicenter study., *Endoscopy*, 2003. 35 (6)(6): p. 483-9., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783345/>
 833. Telford, JJ, Carr-Locke, DL, Baron, TH, Tringali, A, Parsons, WG, Gabbrielli, A, et.al. Palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction with the enteral Wallstent: outcomes from a multicenter study., *Gastrointest Endosc*, 2004. 60 (6)(6): p. 916-20., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15605006/>
 834. Watt, AM, Faragher, IG, Griffin, TT, Rieger, NA, Maddern, GJ, Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review., *Ann Surg*, 2007. 246 (1)(1): p. 24-30., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17592286/>
 835. Espinel, J, Sanz, O, Vivas, S, Jorquera, F, Muñoz, F, Olcoz, JL, et.al. Malignant gastrointestinal obstruction: endoscopic stenting versus surgical palliation., *Surg Endosc*, 2006. 20 (7)(7): p. 1083-7., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16703436/>
 836. Fiori, E, Lamazza, A, Volpino, P, Burza, A, Paparelli, C, Cavallaro, G, et.al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized

- prospective trial., *Anticancer Res*, 2004. 24 (1)(1): p. 269-71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15015607//>
837. Laval, G, Marcelin-Benazech, B, Guirimand, F, Chauvenet, L, Copel, L, Durand, A, et.al. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis., *J Pain Symptom Manage*, 2014. 48 (1)(1): p. 75-91., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798105//>
838. Shaw, C, Bassett, RL, Fox, PS, Schmeler, KM, Overman, MJ, Wallace, MJ, et.al. Palliative venting gastrostomy in patients with malignant bowel obstruction and ascites., *Ann Surg Oncol*, 2013. 20 (2)(2): p. 497-505., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22965572//>
839. Rath, KS, Loseth, D, Muscarella, P, Phillips, GS, Fowler, JM, O'Malley, DM, et.al. Outcomes following percutaneous upper gastrointestinal decompressive tube placement for malignant bowel obstruction in ovarian cancer., *Gynecol Oncol*, 2013. 129 (1)(1): p. 103-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369942//>
840. DeEulis, TG, Yennurajalingam, S, Venting Gastrostomy at Home for Symptomatic Management of Bowel Obstruction in Advanced/Recurrent Ovarian Malignancy: A Case Series., *J Palliat Med*, 2015. 18 (8)(8): p. 722-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218581//>
841. Dittrich, A, Schubert, B, Kramer, M, Lenz, F, Kast, K, Schuler, U, et.al. Benefits and risks of a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for decompression in patients with malignant gastrointestinal obstruction., *Support Care Cancer*, 2017. 25 (9)(9): p. 2849-2856., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28434096//>
842. Issaka, RB, Shapiro, DM, Parikh, ND, Mulcahy, MF, Komanduri, S, Martin, JA, et.al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction., *Surg Endosc*, 2014. 28 (5)(5): p. 1668-73., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366189//>
843. Lilley, EJ, Scott, JW, Goldberg, JE, Cauley, CE, Temel, JS, Epstein, AS, et.al. Survival, Healthcare Utilization, and End-of-life Care Among Older Adults With Malignancy-associated Bowel Obstruction: Comparative Study of Surgery, Venting Gastrostomy, or Medical Management., *Ann Surg*, 2018. 267 (4)(4): p. 692-699., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151799//>
844. Pinard, KA, Goring, TN, Egan, BC, Koo, DJ, Drainage Percutaneous Endoscopic Gastrostomy for Malignant Bowel Obstruction in Gastrointestinal Cancers: Prognosis and Implications for Timing of Palliative Intervention., *J Palliat Med*, 2017. 20 (7)(7): p. 774-778., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437204//>
845. Teriaky, A, Gregor, J, Chande, N, Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement for end-stage palliation of malignant gastrointestinal obstructions., *Saudi J Gastroenterol*, 2012. 18 (2)(2): p. 95-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421713//>
846. Campagnutta, E, Cannizzaro, R, Gallo, A, Zarrelli, A, Valentini, M, De Cicco, M, et.al. Palliative treatment of upper intestinal obstruction by gynecological malignancy: the usefulness of percutaneous endoscopic gastrostomy., *Gynecol Oncol*, 1996. 62 (1)(1): p. 103-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8690280//>
847. Laval, G, Arvieux, C, Stefani, L, Villard, ML, Mestrallet, JP, Cardin, N, Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: a prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center., *J Pain Symptom Manage*, 2006. 31 (6)(6): p. 502-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793490//>
848. Campagnutta, E, Cannizzaro, R, Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in palliative treatment of non-operable intestinal obstruction due to gynecologic cancer: a review., *Eur J Gynaecol Oncol*, 2000. 21 (4)(4): p. 397-402., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11055494//>

849. Frere, C, Bournet, B, Gourgou, S, Fraisse, J, Canivet, C, Connors, JM, et.al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Newly Diagnosed Pancreatic Cancer and Factors Associated With Outcomes., *Gastroenterology*, 2020. 158 (5)(5): p. 1346-1358.e4., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843588/>
850. Tempero, MA, Malafa, MP, Al-Hawary, M, Behrman, SW, Benson, AB, Cardin, DB, et.al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology., *J Natl Compr Canc Netw*, 2021. 19 (4)(4): p. 439-457., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845462/>
851. Maraveyas, A., Waters, J., Roy, R., Fyfe, D., Propper, D., Lofts, F., et.al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer, *European Journal of Cancer*, 2012. 48(9): p. 1283-1292., <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.10.017>
852. Pelzer, Uwe, Opitz, Bernhard, Deutschinoff, Gerd, Stauch, Martina, Reitzig, Peter C., Hahnfeld, Sabine, et.al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial, *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(18): p. 2028-2034., <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.55.1481>
853. Farge, D, Frere, C, Connors, JM, Ay, C, Khorana, AA, Munoz, A, et.al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer., *Lancet Oncol*, 2019. 20 (10)(10): p. e566-e581., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31492632/>
854. Key, Nigel S., Khorana, Alok A., Kuderer, Nicole M., Bohlke, Kari, Lee, Agnes Y. Y., Arcelus, Juan I., et.al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(5): p. 496-520., <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.01461>
855. Lyman, Gary H., Carrier, Marc, Ay, Cihan, Di Nisio, Marcello, Hicks, Lisa K., Khorana, Alok A., et.al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer, *Blood Advances*, 2021. 5(4): p. 927-974., <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
856. Tun, Nay Min, Guevara, Elizabeth, Oo, Thein Hlaing, Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy, *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2016. 27(3): p. 270-274., <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000413>
857. Tempero, M. A., Arnoletti, J. P., Behrman, S. W., Ben-Josef, E., Benson, A. B., 3rd, Casper, E. S., et.al. Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines, *J Natl Compr Canc Netw*, 2012. 10(6): p. 703-13., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22679115/>
858. Zhang, X, Yuan, JJ, Ding, JW, Zhang, SH, Zhang, ZL, Hu, RH, et.al. A Prospective Study on Defining the Indications of Prophylactic Level IB Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma Based on a Risk Score Model., *Oncol Res Treat*, 2022. 45 (9)(9): p. 471-479., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35705024/>
859. Jacobsen, Anne, Flessa, Maarten, Abels, Anna-Lena, Czubayko, Franziska, Mittelstädt, Anke, Krautz, Christian, et.al. Impact of Structured Postoperative Surveillance on Survival in Patients with Resected Pancreatic Adenocarcinoma, *Cancers*, 2025. 17(9): p. 1424.
860. Halle-Smith, James M., Hall, Lewis, Daamen, Lois A., Hodson, James, Pande, Rupaly, Young, Alastair, et.al. Clinical benefit of surveillance after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysisElsevier, *European Journal of Surgical Oncology*, 2021. 47(9): p. 2248 - 2255., <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.04.031>

861. Ducreux, M., Cuhna, A. Sa, Caramella, C., Hollebecque, A., Burtin, P., Goéré, D., et.al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2015. 26: p. v56-v68., <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
862. Khorana, Alok A., McKernin, Shannon E., Berlin, Jordan, Hong, Theodore S., Maitra, Anirban, Moravek, Cassadie, et.al. Potentially Curable Pancreatic Adenocarcinoma: ASCO Clinical Practice Guideline Update, *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(23): p. 2082-2088., <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.00946>
863. Elmi, Azadeh, Murphy, Janet, Hedgire, Sandeep, McDermott, Shaunagh, Abtahi, Seyed-Mahdi, Halpern, Elkan, et.al. Post-Whipple imaging in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: association with overall survival: a multivariate analysis, *Abdominal Radiology*, 2017. 42(8): p. 2101-2107., <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1099-2>
864. Groot, Vincent P., Daamen, Lois A., Hagendoorn, Jeroen, Borel Rinkes, Inne H. M., van Santvoort, Hjalmar C., Molenaar, I. Quintus, Use of imaging during symptomatic follow-up after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma, *Journal of Surgical Research*, 2018. 221: p. 152-160., <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2017.08.023>
865. Daamen, Lois A., Groot, Vincent P., Besselink, Marc G., Bosscha, Koop, Busch, Olivier R., Cirkel, Geert A., et.al. Detection, Treatment, and Survival of Pancreatic Cancer Recurrence in the Netherlands, *Annals of Surgery*, 2020. 275(4): p. 769-775., <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0000000000004093>
866. Daamen, Lois A., Groot, Vincent P., Heerkens, Hanne D., Intven, Martijn P. W., van Santvoort, Hjalmar C., Molenaar, I. Quintus, Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer, *HPB*, 2018. 20(4): p. 297-304., <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.009>
867. Samawi, Haider H., Yin, Yaling, Lim, Howard J., Cheung, Winson Y., Primary Care Versus Oncology-Based Surveillance Following Adjuvant Chemotherapy in Resected Pancreatic Cancer, *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2017. 49(4): p. 429-436., <http://dx.doi.org/10.1007/s12029-017-9988-8>
868. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 4.0, 2025., https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2025_Version_4.0.pdf
869. Huebner, M, Kendrick, M, Reid-Lombardo, KM, Que, F, Therneau, T, Qin, R, et.al. Number of lymph nodes evaluated: prognostic value in pancreatic adenocarcinoma., *J Gastrointest Surg*, 2012. 16 (5)(5): p. 920-6., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421988/>
870. La Torre, M, Nigri, G, Petrucciani, N, Cavallini, M, Aurello, P, Cosenza, G, et.al. Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: pN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes., *Pancreatology*, 2014. 14 (4)(4): p. 289-94., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062879/>
871. Morales-Oyarvide, V, Robinson, DA, Dunne, RF, Kozak, MM, Bui, JL, Yuan, C, et.al. Lymph node metastases in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: predictors of disease recurrence and survival., *Br J Cancer*, 2017. 117 (12)(12): p. 1874-1882., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982112/>
872. Malleo, G, Maggino, L, Ferrone, CR, Marchegiani, G, Mino-Kenudson, M, Capelli, P, et.al. Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma., *Ann Surg*, 2019. 270 (6)(6): p. 1138-1146., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672406/>

873. Janssen, QP, Buettner, S, Suker, M, Beumer, BR, Addeo, P, Bachellier, P, et.al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient-Level Meta-Analysis., *J Natl Cancer Inst*, 2019. 111 (8)(8): p. 782-794., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31086963/>
874. Zhou, Y, Liao, S, You, J, Wu, H, Conversion surgery for initially unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma following induction therapy: a systematic review of the published literature., *Updates Surg*, 2022. 74 (1)(1): p. 43-53., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34021484/>
875. Merz, V, Cavaliere, A, Messina, C, Salati, M, Zecchetto, C, Casalino, S, et.al. Multicenter Retrospective Analysis of Second-Line Therapy after Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel in Advanced Pancreatic Cancer Patients., *Cancers (Basel)*, 2020. 12 (5)(5):, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366019/>
876. Kolbinger, FR, Veldhuizen, GP, Zhu, J, Truhn, D, Kather, JN, Reporting guidelines in medical artificial intelligence: a systematic review and meta-analysis., *Commun Med (Lond)*, 2024. 4 (1)(1): p. 71., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38605106/>
877. Shiferaw, KB, Roloff, M, Balaur, I, Welter, D, Waltemath, D, Zeleke, AA, Guidelines and standard frameworks for artificial intelligence in medicine: a systematic review., *JAMIA Open*, 2025. 8 (1)(1): p. ooae155., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39759773/>
878. Wang, Y, Li, N, Chen, L, Wu, M, Meng, S, Dai, Z, et.al. Guidelines, Consensus Statements, and Standards for the Use of Artificial Intelligence in Medicine: Systematic Review., *J Med Internet Res*, 2023. 25 (): p. e46089., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37991819/>
879. Lieberum, JL, Toews, M, Metzendorf, MI, Heilmeyer, F, Siemens, W, Haverkamp, C, et.al. Large language models for conducting systematic reviews: on the rise, but not yet ready for use-a scoping review., *J Clin Epidemiol*, 2025. 181 (): p. 111746., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40021099/>
880. Luo, X, Tham, YC, Giuffrè, M, Ranisch, R, Daher, M, Lam, K, et.al. Reporting guideline for the use of Generative Artificial intelligence tools in MEDical Research: the GAMER Statement., *BMJ Evid Based Med*, 2025. 30 (6)(6): p. 390-400., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40360239/>
881. Vasey, B, Nagendran, M, Campbell, B, Clifton, DA, Collins, GS, Denaxas, S, et.al. Reporting guideline for the early-stage clinical evaluation of decision support systems driven by artificial intelligence: DECIDE-AI., *Nat Med*, 2022. 28 (5)(5): p. 924-933., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35585198/>
882. Brouwers, MC, Kerkvliet, K, Spithoff, K, The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines., *BMJ*, 2016. 352 (): p. i1152., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957104/>