

**Update S3-Leitlinie**  
**„Exokrines Pankreaskarzinom“**

**2011/2012**

**Themenbereich:**

Chirurgische Therapie,  
adjuvante, neoadjuvante und palliative Therapie

**Systematische Suche nach Informationen  
zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand  
und zur Bewertung der Evidenz**

**Institut für Medizinische Epidemiologie,  
Biometrie und Informatik  
Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg**

## **Impressum**

Herausgeber: Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der MLU Halle-Wittenberg IMEBI

**Titel:** Update S3 Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2011/2012

**Themenbereich:** Chirurgische Therapie, adjuvante, neoadjuvante und palliative Therapie - Systematische Suche nach Informationen zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand und zur Bewertung der Evidenz

**Auftraggeber:** Leitlinienprogramm Onkologie der Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF und Deutsche Krebshilfe zur Neuerstellung der *S3-Leitlinie des Adenokarzinoms des Pankreas*, vertreten durch Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Halle

**Autoren:** Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der MLU Halle Wittenberg

### **Redaktion und Gestaltung:**

IMEBI Halle

### **Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik  
06097 Halle (Saale)

© IMEBI Halle 2012

## Inhaltsverzeichnis

1.	Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien.....	5
2.	Bewertung der Evidenz.....	6
1.	Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien.....	5
2.	Bewertung der Evidenz.....	6
3.1.1	Soll präoperativ eine Staging-Laparoskopie durchgeführt werden?.....	9
3.1.2	Sollte bei präoperativ bestehender Cholestase eine Galleableitung mittels ERCP und Stent erfolgen?.....	23
3.1.3	Was sind Kriterien der Irresektabilität des Tumors?.....	26
3.1.3.1	Extrapankreatische Tumormanifestation.....	26
3.1.3.2	Lymphknotenmetastasen.....	26
3.1.3.3	Infiltration des Truncus coeliacus.....	48
3.1.3.4	Infiltration der Art. mes. sup. ....	55
3.1.3.5	Infiltration der Pfortader.....	65
3.1.3.6	Infiltration der V. mesenterica sup.....	83
3.1.3.7	Infiltration anderer Gefäße.....	96
3.1.3.8	Gibt es eine Definition der Borderline-Resektabilität?.....	102
3.1.7	Vorgehen bei Karzinomen des Pankreaskopfes.....	107
3.1.10	Vorgehen bei Adhärenz des Tumors mit umgebenden Organen.....	118
3.1.11	Sollen im Rahmen einer Resektion des Pankreaskarzinoms Lymphknoten mitreseziert werden?.....	121
3.1.13	Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?.....	158
3.1.14	Sehen Sie eine Indikation für die laparoskopische Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?.....	167
3.1.4	Die minimale Resektionsgrenze vom makroskopischen Tumorrand sollte ... mm betragen.....	179
3.1.12	Gibt es eine Indikation für eine Tuschemarkierung der Resektionsränder bzw. wie soll das Resektionspräparat aufgearbeitet werden?.....	191
3.1.15	Sehen Sie eine Indikation für die intraoperative Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?.....	200
3.1.16	Welche Kriterien sind für die Einstufung als R0 Resektion beim Pankreaskarzinom zu fordern?.....	204
3.1.17	Notwendige Angaben durch den Pathologen.....	221
4.1.1	Wann besteht eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie nach R0 Resektion eines Pankreaskarzinoms?.....	297
4.1.2.	Welche adjuvanten Chemotherapien führen Sie beim Pankreaskarzinom durch?.....	297
4.1.7	Innerhalb welchen Zeitfensters sollte eine adjuvante Therapie nach Operation eingeleitet werden?.....	307
4.1.13	Gibt es eine Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?.....	307
4.1.16	Wann soll nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie die Reevaluation erfolgen? ..	318
4.1.17	Mittels welcher diagnostischen Verfahren soll nach neoadjuvanter Therapie reevaluiert werden?.....	318
4.1.19	Sehen Sie eine Indikation für neue Therapieverfahren wie z.B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms?.....	321
4.1.20	Sehen Sie eine Indikation für neue Therapieverfahren wie z.B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms?.....	321
5.1.2	Besteht eine Indikation für eine palliative Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen irresektablen Pankreaskarzinom.....	322
5.1.3	Welche systemische palliative Behandlung setzen Sie in der First-Line-Therapie ein?.....	322
5.1.3.1	Sehen Sie eine Indikation für den Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung?.....	358
5.1.4	Sehen Sie eine Indikation für eine Second-Line-Therapie in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?.....	393
5.1.5	Welche systemische palliative Behandlung setzen Sie in der Second-Line-Therapie ein?.....	393
5.1.6	Führen Sie eine systemische palliative Behandlung in der Third-Line-Situation durch?.....	401

5.1.7 Erlauben die bisherigen Daten Ihrer Meinung nach das Festlegen einer therapeutischen Reihenfolge (Priorisierung) genannter Substanzen/Schemata für die palliative Chemotherapie?	404
5.1.12 Wie soll eine singuläre Lebermetastase behandelt werden? .....	404
5.1.13 Wie soll ein maligner Aszites behandelt werden? .....	414
5.1.14 Wie soll eine Peritonealkarzinose behandelt werden? .....	419
5.1.15 Sehen Sie eine Indikation für neue Therapieverfahren wie z.B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms? .....	422

## 1. Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien

Im August 2011 wurde eine systematische Literaturrecherche für aggregierte Evidenz (Systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, HTA-Berichte) bzw. Primärstudien durchgeführt.

Die Suche umfasste den Zeitraum vom 01. Januar 2007 bis zum 29. August 2011 und enthält Dokumente in deutscher und englischer Sprache.

Bezüglich der relevanten Patientengruppen (Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom) erfolgte keine Einschränkung in Bezug auf das Stadium der Erkrankung.

Die Suche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- EMBASE über <http://www.dimdi.de>
- MEDLINE über <http://www.pubmed.org>
- The Cochrane Library über <http://www.thecochranelibrary.com>

Genauere Suchstrategie und Trefferzahlen siehe Anhang.

Insgesamt wurden 23048 Treffer gescreent und 278 Publikationen auf Abstractebene eingeschlossen. Nach Volltextprüfung wurden 155 systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Primärstudien eingeschlossen (inklusive 4 Publikationen aus der Einzelrecherche/Handsuche). Der Auswahlprozess der Recherche ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Evidenzbewertung erfolgte mit dem Evidenzklassifizierungssystem nach Oxford 2009 (vgl. 2.).

Die Auswahl der Literatur erfolgte unter Verwendung der folgenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien:

### a) Einschlusskriterien:

Patientenkollektiv: Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom, mindestens 25 Patienten

Studientypen: Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien, therapievergleichenden nicht randomisierten Kohortenstudien oder systematischen Reviews und Metaanalysen dieser Studien (Ausnahme: bei Inexistenz der aufgeführten Studientypen wurden bei einzelnen Fragestellungen auch retrospektive Kohortenstudien berücksichtigt)

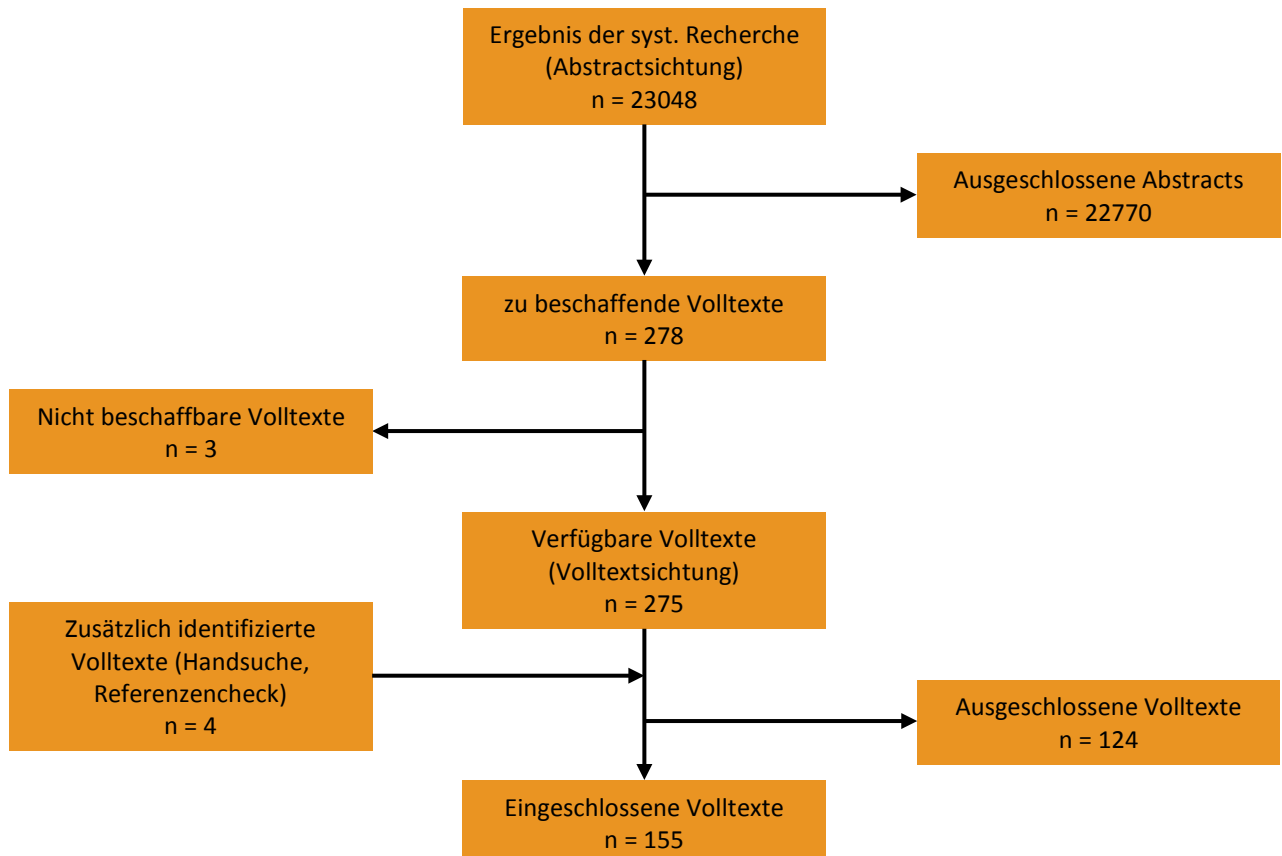
Sprachen: Englisch, Deutsch

### b) Ausschlusskriterien:

Studientypen: Fallserien, Fallberichte, narrative Reviews, Tier- bzw. in vitro-Studien

## Doppelpublikationen (Dubletten)

**Abbildung 1:** Flowchart zur Recherche nach Literatur zur chirurgischen, (neo-)adjuvanten und palliativen Therapie des exokrinen Pankreaskarzinoms



## 2. Bewertung der Evidenz

Die Vorgehensweise bei der Ausarbeitung dieses Evidenzberichts orientiert sich an den allgemeinen Prinzipien bei der Erstellung systematischer Reviews (Higgins 2009), dem Amstar Statement zur Bewertung systematischer Reviews (Shea 2008), den QUADAS-Kriterien zur Bewertung diagnostischer Tests (Whiting 2011), Hinweisen zur Evidenzsynthese aus prognostischen Studien (Riley 2009) und bereits vorliegenden Evidenzberichten (Wagner 2009). Die Qualitätsbewertung orientiert sich an den CEBM Kriterien ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)).

Es wurden Extraktionstabellen für diagnostische, prognostische und therapeutische Maßnahmen erstellt.

Für diagnostische Studien wurden folgende Informationen studienbeschreibende Informationen extrahiert:

- Studientyp (mono- oder multizentrische Studie, Rekrutierungszeitraum – und Land, prospektiv geplante oder retrospektive Auswertung),
- eingeschlossene Patienten (Anzahl, Alter, Geschlecht, Indikation, Vorbehandlungen, prospektive Festlegung von Einschlusskriterien und Fallzahl, Beschreibung von Kriterien zur Selektion der Patienten),
- Index- und Referenztest (Beschreibung der Testdurchführung und Interpretation der Ergebnisse, Angabe eines Trennwertes),
- Zielkriterium für ein positives Testergebnis,
- Ablauf der Studie (Reihenfolge der Anwendung von Index- und Referenztest, Zeitspanne und ggf. Interventionen zwischen Laparoskopie und Referenztest) und
- Studienqualität gemäß den CEBM-Kriterien 2009.

Nutzen und Schaden der untersuchten diagnostischen Maßnahmen wurden in Ergebnistabellen zusammengefasst:

- Angabe der eingeschlossenen Patienten,
- der Anzahl richtig- und falsch positiver und –negativer Patienten,
- Angaben zu Sensitivität und Spezifität,
- detaillierte Beschreibungen zu falsch-positiven und negativen Patienten und
- Nebenwirkungen der Tests.

Für prognostische Studien wurden studienbeschreibende Informationen zum

- Studientyp (RCT, prospektiv vs. retrospektiv, univariabel vs. multivariabele Auswertungen, mono- vs. multizentrisch, Rekrutierungszeit- und Land),
- Patienten (Anzahl, Alter, Geschlecht, Indikation, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Definition der Einschlusskriterien),
- prognostischem Merkmal und Cut-off zwischen positiven und negativen Werten,
- Art der Interventionen in Abhängigkeit vom Testergebnis,
- Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum (Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen, Vollständigkeit) und
- Studienqualität gemäß den CEBM-Kriterien 2009 extrahiert.

Die Ergebnistabellen enthalten Informationen zur

- Fallzahl,
- den untersuchten prognostischen Merkmalen,
- Ergebnissen aus uni- und multivariaten Analysen und
- assoziierte Nebenwirkungen.

Zu therapeutischen Studien und systematischen Reviews therapeutischer Studien wurden Informationen zum

- Studientyp (Querschnitt- vs. Längsschnitt, RCT, mono vs. multizentrisch, Rekrutierungszeitraum – und Land),
- den eingeschlossenen Patienten (Anzahl, Alter, Geschlecht, Vorbehandlungen, Indikation),
- Interventions- und Vergleichsgruppe,
- dem Rekrutierungszeitraum,
- den geplanten Endpunkten und
- der Studienqualität (Bei RCTs: Generierung der Zufallsfolge, Verdeckte Therapiezuweisung, Verblindung, Beschreibung von Studienabbrüchen, ITT-Analyse, Cross-over) extrahiert. Es erfolgte eine Bewertung gemäß der CEBM-Kriterien 2009.

Dier Ergebnistabellen enthalten gruppenweise und vergleichende Informationen zu Nutzen (Gesamt- und progressionsfreies Überleben) und Schaden (Nebenwirkungen) der untersuchten Therapien.

Referenzen:

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2009. The Cochrane Collaboration. Wiley-Blackwell.

Riley RD, Sauerbrei W, Altman DG. Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond. *British Journal of Cancer* 2009; 100: 1219–1229.

Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009; 62: 1013-1020.

Wagner AD, Unverzagt S. Evidenzbericht 2009 zur S-3-Leitlinie Magenkarzinom. Themenbereich: Palliative tumorspezifische Therapie Systematische Suche nach Informationen zum medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand und zur Bewertung der Evidenz.

Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MMG, Sterne JAC, Bossuyt PMM and the QUADAS-2 Group. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-536.



## **Themenkomplex 3:**

### **3.1 Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms**

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:**

#### **3.1.1 Soll präoperativ eine Staging-Laparoskopie durchgeführt werden?**

Insgesamt wurden 12 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden 9 diagnostische Studien mit insgesamt 2458 Patienten und ein systematischer Review (Hariharan 2010) zur diagnostischen Güte der Laparoskopie und zwei Studien zur diagnostischen Güte einer Zytologiegewinnung (Yamada 2007, Kelly 2009). Vier der Studien waren prospektiv geplant (Doucas 2007, Kelly 2009, Muntean 2009, Satoi 2011), zwei von ihnen wurden mit dem Evidenzniveau 1b beurteilt. In sieben Studien wurden Datenbanken retrospektiv ausgewertet (Yamada 2007, Enestvedt 2008, Mayo 2008, Shah 2008, White 2008, Contreras 2009, Barabino 2010), fünf von ihnen wurden mit dem Evidenzniveau 1b beurteilt. Der systematische Review wurde aufgrund hoher Heterogenität der Sensitivität abgewertet (Niveau 1a-). Diese Heterogenität reflektiert die klinische Praxis mit heterogener Vortestvariabilität durch vorgeschaltete Untersuchungen und heterogener Definition der Resektabilität. Vier diagnostische Studien wurden aufgrund geringer Stichprobengröße und daraus resultierenden breiten Konfidenzintervalls abgewertet (1b- und 2b-).

**Tabelle 3.1.1a: Studienbeschreibung:** Aktuelle diagnostische Studien zum Einsatz einer präoperativen Staging-Laparoskopie oder einer Spülung zur Zytologiegewinnung.

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
<b>Doucas 2007</b>  Surg Endosc	diagnostische Studie (prospektiv) multizentrisch 01/2001-0/2004  United Kingdom	patients undergoing laparoscopy and intraoperative ultrasound with radiologic diagnosis of pancreatic carcinoma with no evidence of metastases N=100 mean Alter 63 Jahre (21-83) Sex (m/w): 52% / 48% 75% operabel (head lesions < 4cm + body or tail lesions of any size) und 25% pancreatic head lesion (> 4cm im CT) nicht resektabel	Open insertion of a 10-mm port at the umbilicus and establishment of a pneumoperitoneum (0° laparoscope). Second port in left upper or right lower quadrant, through which ultrasound probe was inserted; additional ports if necessary for retraction or biopsy. Laparoscopic examination of the peritoneal cavity, anterior and posterior liver surfaces; ultrasound assessment of liver, pancreas, bile duct, and vessels. Suspicious areas were biopsied and metastatic disease confirmed histologically.	Nutzung klinischer, pathologischer und perioperativer Daten der Laparotomie	Nichtresektabilität	1. Bildgebung (spiral CT bis 2003 danach multichannel CT) 2. Laparoskopie (n=75) 3. Laparotomie mit Resektion bei positivem Befund aus Laparoskopie	<b>1b</b>  Laparoskopie erfolgte bei allen potentiell resektablen Patienten (wenn möglich)
<b>Yamada 2007</b>  Annals of Surgery	diagnostische Kohortenstudie retrospektiv mono-zent-	Pancreatic cancer  N=233 Median Alter: 61,9 Jahre	<b>Zytologie (CY):</b> Immediately after laparotomy, 200 ml isotonic heparinized saline was introduced into the subhepatic space and the	Nutzung klinischer, pathologischer und perioperativer Daten der Laparotomie	Nichtresektabilität (value of peritoneal washing cytology in determining resectabil-	1. preoperative work-up 2. Laparotomy a) with the collection of peritoneal washing samples	<b>2b</b>

<sup>1</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>2</sup> Studientyp, mono vs. multizentrisch, Rekrutierungszeitraum – und land, prospektiv geplante oder retrospektive Auswertung

<sup>3</sup> Anzahl, Alter, Geschlecht, Indikation, Vorbehandlungen, Waren Einschlusskriterien und Fallzahl prospektiv festgelegt? Wurde eine unselektierte Gruppe von Patienten eingeschlossen (sonst Angaben zu den Selektionskriterien)?

<sup>4</sup> Beschreiben Sie die Laparoskopie und die Interpretation der Ergebnisse. Gab es prospektive Festlegungen zur Interpretation? Wurden die Ergebnisse der Laparoskopie ohne Wissen über die Ergebnisse des Referenztestes interpretiert?

<sup>5</sup> Beschreiben Sie den Referenztest und geben Sie den Trennwert an. Wurden die Ergebnisse des Referenztests ohne Wissen über die Ergebnisse der Laparoskopie interpretiert?

<sup>6</sup> Beschreiben Sie die Reihenfolge der Anwendung der Laparoskopie und des Referenztests. Gibt es Angaben zur Zeitspanne zwischen Laparoskopie und Referenztest (bitte angeben)? Gab es Interventionen zwischen Laparoskopie und Referenztest? Erhielten alle Patienten denselben Referenztest? Wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen?

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
	risch 06/1991-08/2006 Japan	(32-84) Sex (m/w): 67% / 33% Extended radical resection performed in the absence of macroscopic liver or peritoneal metastases (n=157, 67,4%). Unresectable patients had macroscopic hepatic metastases, macroscopic peritoneal metastases, or extensive local invasion (n=76, 32,6%).	pouch of Douglas. After gentle agitation, fluid was collected using a syringe and quill. Smears were made from the centrifuged deposit and, after conventional Papanicolaou and Giemsa staining, examined by at least 2 experienced pathologists. All surgical specimens were examined histopathologically after being fixed and stained with hematoxylin and eosin.		ity of pancreatic cancer)	b) mit Resektion bei positivem Befund aus makroskopischer Begutachtung 3. Follow-up (mean 18,3 Monate)	
<b>Enestvedt 2008</b> J Gastroint Surg	diagnostische Kohortenstudie retrospektiv multizentrisch 1996-2003 USA	Pathologic diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma – potentially resectable N=298 Median Alter: 64,6 Jahre (26-90) Sex (m/w): 52% / 48% Tumor location: periampullary 79% distal 21% T-stage T1/T2/T3/T4/unknown: 5,5%/17%/59%/5,5%/13% <b>Laparoskopie:</b> 29% <b>Ausschluss:</b> proximal cholangiocarcinoma, any cancer of unknown primary, intraductal papillary mucinous	The vast majority of surgeons, when they used diagnostic laparoscopy, performed an examination of the peritoneum with little dissection in the lesser sac and no laparoscopic ultrasound.	Nutzung klinischer, pathologischer und perioperativer Daten der Laparotomie	Nichtresektabilität	1. Staging: CT, endoscopic US 2.a) direct laparotomy (n=212, 71%) 2.b) diagnostic laparoscopy (n=86, 29%) 3. Laparotomy	<b>2b</b> patients for staging laparoscopy were at high risk for metastatic disease. (CT scan and elevated preoperative CA 19-9).

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
		neoplasms, mucinous cystadenocarcinoma, lymphomas, sarcomas, oncocytomas, giant papillary carcinomas, and neuroendocrine tumors of the pancreas					
<b>Mayo 2008</b>  J Am Coll Surg	diagnostische Kohortenstudie retrospektiv multizentrisch  01/1996-12/2003  USA	Patienten mit patholog. bestätigtem, potenziell operablen Adenokarzinom der Pankreas N=298 Mean Alter: 64,6 Jahre (26-90) Sex (m/w): 52% / 48% Mean tumor size: 3,3 cm Location: head, neck, uncinate process 80%; distal 20%  <b>Laparoskopie:</b> 29% <b>Ausschluss:</b> procedure with palliative intent; atypical histologies: intraductal papillary mucinous neoplasms, lymphoma, sarcoma, cystadenocarcinoma; duodenal adeno-carcinomas and ampullary cancers	Laparoskopie: keine Beschreibung der Methode	Nutzung klinischer pathologischer und perioperativer Daten der Laparotomie	Nichtresektabilität	CT (98%) Laparoskopie (29%) Endoskopischer US (32%) Laparotomie (92%)	<b>2b</b> Surgeons appeared to select patients for pre-operative laparoscopy when clinical factors increased their suspicion for unresectable disease).
<b>Shah 2008</b>  J of Surg Res	diagnostische Studie retrospektiv mono-zentrisch	Patienten mit staging Laparoskopie für laut CT potentiell resektablem Adenokarzinom der Pankreas (eine der folgenden Bed.: Tumor >	<u>Staging laparoscopy</u> included a general exploration of the abdominal surfaces including palpation of the liver with two instruments. The hilum of the liver was visualized and the	In case of evidence of unresectable disease at laparoscopy, <u>biopsies</u> of liver lesions or other easy targets were performed with frozen	Nichtresektabilität	1. Abdominal CT scan using a MDCT with four phases of contrast and fine cuts through the liver and pancreas	<b>2b-</b> patients for SL were at high risk for metastatic disease.

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
	2 Jahre USA	4cm (n=6), Gewichtsverlust >20% des Gesamtgewichtes (n=10), Ascitis (n=4), stark erhöhte CA 19-9 (>1000 U/ml) (n=4) oder fragliches CT Bild mit evtl. kleinen Leber- oder peritonealen Metastasen (n=9)  n=88 consecutive patients, 19 deemed potentially resectable by CT and had staging laparoscopy	foramen of Winslow were examined, the transverse colon and omentum were reflected cephalad and the base of the transverse mesocolon and mesocolic vessels, the gastrosplenic ligament / omentum and the lesser sac were examined, <u>Laparoscopic ultrasound</u> permitted an assessment for intraparenchymal hepatic metastases and to evaluate the retroperitoneal tumor-vessel relationship,	section histology  Laparotomy, patients were resectable in case of R0 or R1 resection and unresectable in case of R2 resection with grossly positive margins		2. Endoscopic ultrasound in case of questionable involvement of the mesenteric vessels  3. Staging laparoscopy in patients with potentially resectable disease  4. Laparotomy	sehr kleine Stichproben-größe
<b>White 2008</b>  J Am Coll Surg	diagnostische Studie retrospektiv multizentrisch 01/1999-08/2005 USA	Patienten mit staging Laparoskopie für radiographisch resektable Pankreas- oder Peripankreastumore  N=1045 >60 / <60 Jahre: 25% / 75% Behandelt 1995-98/1999-2005: 34% / 66% External/internal imaging: 69% / 31% Primary site pancreas/ampulla/ bile duct/ duodenum: 80% / 12% / 4% / 4%  Body / tail (pancreas carcinoma): 75% / 25%	Staging laparoscopy (SL) and resection were generally performed under the same anesthetic. The technique of SL varied according to surgeon and the site of concern for resectability. Typically, a supraumbilical camera port, and 2 additional 5-mm ports were placed for exploration. Exploration focused on the liver, peritoneal surfaces, and the transverse mesentery. When preoperative imaging revealed a concern about local resectability, an additional 10-mm port was often placed for laparoscopic ultrasonography of the lesion and mesenteric vasculature.	Radiographic resectability was determined by review of radiographic reports, surgeons' notes, and cross-sectional imaging studies.  Histology was not included because it is not always available preoperatively.	Nichtresektabilität	1. Radiologie 2. Laparoskopie 3. Laparotomie (when appropriate)	<b>2b</b>  (large sample size, 80% of patients had pancreatic tumors, yield of laparoscopy was higher in patients with pancreatic carcinoma)
<b>Contreras 2009</b>	diagnost. Studie	Patienten mit patholog. bestätigtem potentiell resektablen oder lokal	Establishing a pneumoperitoneum and inserting 2-3 5mm ports for a 308 laparoscope,	Nutzung klinischer, pathologischer und perioperativer Daten	Nichtresektabilität	1. Bildgebung (CT) und eine multidisziplinäre pre-operative Case-Ma-	<b>2b-</b>  (sehr kleine

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
Journal of Surg Onc.	multizentrisch 2002-2006, retrospektive (Datenbank und Krankenakten) USA	fortgeschrittenem Pancreaskarzinom N=25 mittleres Alter 68 Jahre, 52% Männer 68% head/neck und 32%body/tail location des Tumors, mittlere Tumorgroße 3.3 cm  Auswahl der Untersuchungsmethode (Laparoskopie) durch behandelnden Chirurgen, Ausschluss von Patienten mit nachgewiesenen Metastasen, es erfolgte keine neoadjuvante Behandlung	atraumatic grasper, and laparoscopic biopsy forceps as needed. Laparoscopic evaluation included direct visualization of the peritoneum, omentum, and liver. Extended laparoscopy using laparoscopic ultrasound and/or visualization of the lesser sac was not routinely performed. Suspicious areas were biopsied and evaluated by frozen section (potentially resectable tumors) or a combination of frozen and/or permanent section (locally advanced tumors). No Peritoneal washings and cytology were performed for patients with potentially, resectable tumors.	der Laparotomie		1. Management Diskussion, 2. Laparoskopie 3. Laparotomy mit pat. Resektion bei positivem Befund aus Laparoskopie	Stichprobengröße)
<b>Kelly 2009</b>  Ann Surg Oncol	diagnostische Studie (prospektiv) mono-zentrisch 03/2006-01/2008 USA	Patients mit Pancreaskarzinom (based on radiologic imaging studies and/or tissue diagnosis) N=125 Median Alter: 68 Jahre (29-85)  Ausschluss: patients with intestinal type adenocarcinoma (n=7) and cholangiocarcinoma (n=3) on final pathology	<b>Zytologie</b> peritoneal washing: 3 samples from each site were collected and divided into 2 parts: half from each sample was sent for cytological examination with conventional Papanicolaou staining, and half was transported on ice to the laboratory for RNA isolation.  Any visible suspicious lesions were biopsied and sent for frozen and permanent section.	Biopsie (während Laparoskopie)	Recurrence (defined as the date of the first abnormal lab test or imaging study)	1. Laparoskopie 2. Zytologie 3. RT-PCR (reverse transcription PCR) 4. Laparotomie (Resektion) 5. Follow-up (median 10,3 Monate – 1,2-33,8) in patients with R0 resection (n=62)	<b>1b</b>
<b>Muntean 2009</b>	prospective, diagnostic	Patienten mit Pancreaskarzinom: N=48	LUS examination was employed during which the tumor,	Nutzung klinischer, pathologischer und	Nichtresektabilität	1. Conventional radiography of the thorax,	<b>1b-</b> (Laparoskopie)

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
J Gastrointestin Liver Dis	study multizentrisch 01/2006-12/2008 Romania	(Studienpopulation gesamt N=165: patients with primary digestive cancers) 73% (35/48) resectable tumor, 21% (10/48) N1-3, 29% (14/48) M1 after imaging staging  Ausschluss von Patienten: with cancer related complications or distant metastases at admission	hepatic parenchyma, portal vein, mesenteric vessels, celiac trunk, hepatic artery and the pathologic lymph nodes were evaluated. The addition of color flow Doppler further assisted in the assessment of vascular relations and patency. Lymph node and liver biopsies were performed under direct vision and US-guidance and sent for frozen sections.	perioperativer Daten der Laparotomie		abdominal US, hydrosonegography or endosonegography and abdominal CT, MRI or PET-CT 2. Neoadjuvant treatment (2/48) 3. Laparoskopie (33/48) 4. Laparotomy in patients without distant metastases or uncertain primary tumor resectability on SL	wurde bei allen Patienten ohne vorher entdeckte Metastasen durchgeführt (sehr kleine Stichprobengröße)
<b>Barabino 2010</b>  Surg Endosc	diagnostische Studie (prospektiv) mono-zentrisch Step 1: 1995-1999, Step 2: 2002-2007  Italien	Patienten mit laut CT-resektablen pankreatischem oder peripankreatischem Karzinom N=104 Alter k. A., Sex: k. A. ”  Ausschlusskriterien: patients with evidence of metastatic disease and locally unresectable disease  Untersuchungsmethode: Step 1 (n=40) konventionelles CT + LUS Step 2 (n=64) multidetektor CT (MDCT) + LUS selectively according to Pisters' criteria	LUS under general anesthesia, establishing a pneumoperitoneum with an open technique through Hasson's trocar, the ultrasound probe can be passed through a 10-mm laparoscopic trocar, the echocamera imaging unit was an Aloka 1700. Exploration performed through 2-3 10-mm trocars, inserted at the umbilicus, right flank, subxiphoid site. Laparoscopic evaluation included direct visualization of the peritoneal cavity and liver surface. A biopsy with an 18-gauge needle of any suspected lesion to obtain a histological definition at the frozen section. Laparoscopic ultrasound scanning (LUS): umbilical trocar - longitudinal scanning of the liver parenchyma, hepatoduodenal ligament,	Laparotomie	Nichtresektabilität	<b>Step 1:</b> 1. Bildgebung (CT) resectable/doubtful 55% / 45% 2. LUS 100% 3. Laparatomie mit Resektion bei positivem Befund aus Laparoskopie  <b>Step 2:</b> 1. Bildgebung (MDCT) resectable/72% / 28% 2. LUS excluding patients with significant suspicion of unresectability due to vascular involvement 3. Laparotomie mit Resektion bei positivem Befund aus Laparoskopie	<b>2b</b>  LUS was performed selectively according to Pisters' criteria in patients recruited between 2002 and 2007 in step 2)

Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
			pancreas scanning through the stomach and duodenum; right flank – oblique scanning of the celiac trunk, hepatoduodenal ligament, pancreatic parenchyma through transgastric exploration; subxiphoid trocar – transverse scanning of posterior liver segments when other images were still doubtful.				
<b>Hariharan 2010</b> EJSO	Systematischer Review 29 Studien, n=3439 mit pancreaticobiliary Cancer Angaben erfolgen für 22 Studien, n=2957 mit (Peri) Pankreas-karzinom (PPC)  Enthält 3 nach 2007 durchgeführte Studien (White 2008, Enestvedt 2008, Doucas 2007)	Patienten mit potentiell resektablen Pankreas-karzinom, Beurteilung basiert auf pre-operativer Bildgebung	Staging Laparoskopie mit oder ohne laparoskopischen Ultraschall	Operative Untersuchung mit Ausnahme laparoskopisch offensichtlich erkennbarer Metastasen (in most cases biopsy-proven) affecting liver and/or peritoneum, lymph node metastases, locally advanced disease (invasion of vascular structures and/or adjacent organs), bestätigter gutartiger Pathologie oder Fehlfunktion, welche eine Operation ausschließt	Nichtresektabilität	A priori Design: unklar Doppeltes Screenen der Literatur unklar, nur PubMed wurde durchsucht, doppelte Datenextraktion, Qualitätskriterien beurteilt, Datensynthese, Charakteristik der Primärstudien gegeben	<b>1a-</b> (systematischer Review) Hohe Heterogenität der Sensitivität reflektiert klinische Praxis (heterogene pre-test Variabilität durch vorgeschaltete CT u.a. Untersuchungen, heterogene Definition der Resektabilität)
<b>Satoi 2011</b> Pancreas	diagnostische Studie (prospektiv)	patients classified as having potentially or borderline resectable	After establishing the capnoperitoneum through a 12-mm trocar inserted at the	MDCT-scan sowie Nutzung klinischer, pathologischer,	Nichtresektabilität	1. Bildgebung (MDCT) evaluated by an experienced	<b>1b-</b> laparoscopy only in patients with



Artikel <sup>1</sup>	Studientyp <sup>2</sup>	Patienten <sup>3</sup>	Laparoskopie (mit Spülung zur Zytologiegewinnung?) <sup>4</sup>	Referenztest <sup>5</sup>	Zielkriterium für positives Testergebnis	Ablauf der Studie <sup>6</sup>	Verzerrungspotential, Evidenzstufe (CEBM 2009)
	mono-zentrisch 01/2005-07/2009 Japan	pancreatic cancer based on MDCT N=94 Untersuchungsmethode: Group A (n=33): 2005-2006, directly underwent open laparotomy for planned surgical resection Group B (n=61): 2007-2009, n=16 (26%) underwent staging laparoscopy (SL) due to the presence of high-risk markers of unresectability (carbohydrate antigen 19-9 level $\geq 150$ U/ml and tumor size $\geq 30$ mm) Alter: 65 Jahre (36-82) Sex (m/w): 38% / 62% CA-19-9 ( $\geq 150$ / $<150$ U/ml): 48% / 52% - tumor size ( $\geq 30$ / $<30$ mm): 48% / 52% high risk/low risk: 28%/72% Ausschluss: patients with an endocrine tumor of the pancreas, intraductal papillary mucinous cancer, acinar cell cancer, or anaplastic cancer	umbilical area, a flexible laparoscope was inserted, 2 additional 5-mm ports were placed. Inspection focused on the presence or absence of nodules on the parietal peritoneum, and liver surface. Cytological examination if any ascites was present or washing of the peritoneal cavity with 100 ml of physiological saline solution. Trendelenburg position to check the presence or absence of nodules in the Douglas cavity by inserting the laparoscope through filled water into the Douglas cavity with cytological washing to obtain a sample for pathological examination. The entire mesentery was examined by grasping the small intestine from the first jejunal loop to the ileocecal junction to locate the minute peritoneal nodules. LUS was performed searching for deep hepatic nodules and to diagnose the presence or absence of tumor vascular invasion. Biopsies were taken from suspicious regions. Neither the lesser nor greater sac was opened.	intraoperativer und von Follow-up Daten bei erfolgter Laparotomie		hepatopancreatobiliary surgeon and a consultant radiologist 2. Laparoskopie (16/94) - patients with presence of high-risk markers of unresectability 3. Laparotomie 4. Follow-up (in resected patients - 80/94) 3 Monate post op	presence of high-risk markers of unresectability (sehr kleine Stichprobengröße)

**Tabelle 3.1.1b: Ergebnisse aktueller diagnostischer Studien zum Einsatz einer präoperativen Staging-Laparoskopie und einer Spülung zur Zytologiegewinnung**

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>7</sup>	RP <sup>8</sup>	FP	RN	FN	Se (95%KI) =RP/(RP +FN)	Sp (95%KI) = RN/ (RN+FP)	Details FP	Details FN	Nebenwirkungen durch Laparoskopie	Vorteile durch Laparoskopie Mortalität, Morbidität, Zeit im Krankenhaus (alle in % der behandelten Patienten)
<b>Doucas 2007</b>  Surg Endosc  (aus Hariharan 2010)	100	55	0	18	25	68.8% (57-79%)	100%	Inoperable patients had metastases (n=20) or tumor was too large for resection (n=28)	Curative resection performed successfully (3/25=12%), other pathology (5/25=20%), metastases (4/25=16%)	Komplikationen: 0%  Laparoskopie nicht durchführbar: 2 patients (dense adhesions),  3 patients had poor response to anaesthesia	44% of patients thought to have a resectable tumor based on good quality preoperative imaging had their management approach altered after laparoscopy, and avoided an open procedure.
<b>Yamada 2007</b>  Ann Surg	233	27	21	136	49	35.5%	86.6%	Unresectable lesions due to the presence of macroscopic peritoneal metastasis with CY <sup>-</sup>		Beschreibt Zytologie	No correlation was found between the CY status and the extent of residual disease. CY status did not correlate with the presence or absence of hepatic metastases.
<b>Enestvedt 2008</b>  J Gastroint Surg  (aus Hariharan 2010)	86	24	0	46	16	60% (43-75%)	100%	alle 24 nicht-resektablen Patienten pM1	Arterial vascular invasion (T4 lesion) 56,3%, distant disease (M1) 31,2%, positive regional lymph nodes 12,5%	Nicht beschrieben	24/86=28% of patients with metastatic disease were subsequently spared laparotomy.  <b>Kostenanalyse:</b> - case-specific use of SL: \$90,888/patient - routine use of SL: \$91,805/patient - non-utilization of SL: \$93,134/patient

<sup>7</sup> n=Anzahl ausgewerteter Patienten

<sup>8</sup> RP=richtig positiv (Anzahl nichtresektabler Patienten, die durch laparoskopie und Referenztest richtig erkannt wurden), FP=falsch positiv (laut Laparoskopie nichtresektable Patienten, die erfolgreich resektiert wurden), RN=richtig negativ (in Laparoskopie als nichtresektabel beurteilt und erfolgreich operiert), FN= falsch negativ (in Laparoskopie als resektabel beurteilt, aber nicht erfolgreich resektiert)

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>7</sup>	RP <sup>8</sup>	FP	RN	FN	Se (95%KI) =RP/(RP +FN)	Sp (95%KI) = RN/ (RN+FP)	Details FP	Details FN	Nebenwirkungen durch Laparoskopie	Vorteile durch Laparoskopie Mortalität, Morbidität, Zeit im Krankenhaus (alle in % der behandelten Patienten)
<b>Mayo 2008</b>  J Am Coll Surg	86	24	0	46	16	60%	100%	Alle 24 nicht- resektablen Pati- enten pM1	Arterial vascular invasion (T4 lesion) 56,3%, distant disease (M1) 31,2%, positive regional lymph nodes 12,5%	Nicht beschrieben	Patients who underwent laparoscopic exploration and then proceeded to laparotomy had a significantly decreased chance of undergoing resec- tion (OR 0,21; 95% CI 0,09- 0,50) – siehe Selektionsbias!
<b>Shah 2008</b>  J of Surg Res	19	9	0	7	1	90%	100%	Nicht operable Patienten laut Laparoskopie: 6 metastasiert, 3 lokal fortge- schrittene Erkrankung, davon 2 mit Le- berzirrhose	3mm liver lesion just under the capsule of the liver		
<b>White 2008</b> (aus Hari- haran 2010)	1045	145	0	891	9	94.2% (89-95%)	100%	Gab es nicht, alle 145 nicht-resek- tablen Patienten werden beschrie- ben (liver meta- stases 101/145=70%, peritoneal meta- stases 34/145=23%, locoregional disease 7/145=5%, cirrhosis 3/145=2%)	9/9 (100%) lo- coregional dis- ease	Nicht beschrieben	Yield of laparoscopy in 838 patients with pancreatic tu- mors: 1995-1998: 59/296=20% 1999-2005: 76/542=14%
<b>Contreras 2009</b>  Journal of Surg Onc	25	7	0	15	3	70%	100%	Gab es nicht, alle 7 Patienten mit okulten Metasta- sen werden voll- ständig beschrie- ben (Leber: 4/7,	1 patient with aortocaval nodal disease, 1 with liver metastases, and 1 with celiac nodal disease	Nicht beschrieben	Nicht beschrieben

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>7</sup>	RP <sup>8</sup>	FP	RN	FN	Se (95%KI) =RP/(RP +FN)	Sp (95%KI) = RN/ (RN+FP)	Details FP	Details FN	Nebenwirkungen durch Laparoskopie	Vorteile durch Laparoskopie Mortalität, Morbidität, Zeit im Krankenhaus (alle in % der behandelten Patienten)
								57%, Peritoneum: 2/7, 29%, gross regional lymphadenopathy: 1/7, 14%)			
<b>Kelly 2009</b> Ann Surg Oncol	115	11	2	83	19	36.7%	97.6%	N.A.	N.A.	Beschreibt Zytologie	
<b>Muntean 2009</b> J Gastrointestin Liver Dis	33	8 Patienten wurden durch Laparoskopie als nicht resektabel eingeschätzt, 13 wurden nicht operiert		13	7		100% (aus dem Paper)		Bei 7 Patienten konnte keine R0/R1 Resektion erreicht werden	Komplikationen: 6% (2/33) Therapieassoziierte Todesfälle: 0%	Mean operative time: 48 min (25-90) 40% unnecessary laparotomies avoided
<b>Barabino 2010</b> Surg Endosc	<b>Step 1:</b> 40 (1995-1999) <b>Step 2:</b> 9 (2002-2007)	25 8	0 0	13 1	2 0	92.6% 100%	100% 100%			satisfactorily performed in all cases, time required for a complete laparoscopic and LUS examination ranged from 25 to 60 min (median, 40)	LUS changed the planned surgical strategy in 30% of cases (12/40). These changes were due to simple laparoscopic exploration in 4 patients, who had peritoneal and/or visible liver metastases, and to LUS in 8 cases.
<b>Hariharan 2010</b> EJSO	2957	708	14	1698	407	63.5 (60.6-66.3) I <sup>2</sup> =91.2%, hohe Heterogenität (Chi <sup>2</sup> -Test:	99.2 (98.6-99.6) I <sup>2</sup> =59%, moderate Heterogenität (Chi <sup>2</sup> -Test:	suspected local vascular invasion (n=3), metastases from neuroendocrine tumour of the pancreas did not	Liver metastases (n=32), local and/or vascular invasion (n=151), peritoneal metastases (n=9), lymph node me-	mortality and morbidity attributed to the use of laparoscopy was reported by 9/29 studies: haemorrhage requiring laparotomy (n=3), port site abscess/infection (n=3), post operative pneu-	Laparoskopie verbesserte Resektionsrate von 61 % auf 80%, laparoskopischen Ultraschall verbessert diagnostische Genauigkeit (Ratio of diagnost. OR=3.8 (0.7-22)), Kein Einfluss des Studiende-

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>7</sup>	RP <sup>8</sup>	FP	RN	FN	Se (95%KI) =RP/(RP +FN)	Sp (95%KI) = RN/ (RN+FP)	Details FP	Details FN	Nebenwirkungen durch Laparoskopie	Vorteile durch Laparoskopie Mortalität, Morbidität, Zeit im Krankenhaus (alle in % der behandelten Patienten)
						p<0.001) Erkennen von Le- bermet.: 0.88 (0.83- 0.92) Peritoneal- Met.: 0.92 (0.84- 0.96) Local/ vascular Invasion: 0.58 (0.51- 0.65)	p<0.001)	prevent curative surgery ((n =2), no reasons men- tioned (=9).	tastases (n=23), other pathology (n=34), metasta- ses to other unknown sites (n=5), not availa- ble (n=153)	monia (n=2), post procedure pancreatitis (n ¼ 2), bile leak (n=2), port site haematoma (n=2), port site recurrence (n=1), postoperative death due to myocardial infarction (n=1)	signs, des Landes und des preoper. Einsatzes einer MRI konnte nachgewiesen werden
<b>Satoi 2011</b> Pancreas	16	5	0	11 patients underwent surgical resection (no further information available)			N:A;	5 patients were found to have a distant metasta- sis during lapa- ros-copy (no further infor- mation available)	3 von 54 operier- ten Patienten (mit und ohne Laparoskopie) mit post-OP Lebermetastasen	12,5% underwent conver- sion to open surgery Therapieassoziierte Todes- fälle: 0%	Median operative time: 67 min (20-159) 69% undergone unnecessary SL

## Referenzen

- Barabino M, Santambrogio R, Ceretti AP, et al. Is there still a role for laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in the staging of pancreatic cancer? *Surg Endosc* 2011;25:160-165.
- Contreras CM, Stanelle EJ, Mansour J, et al. Staging Laparoscopy Enhances the Detection of Occult Metastases in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2009;100:663-669.
- Doucas H, Sutton CD, Zimmerman A, et al. Assessment of pancreatic malignancy with laparoscopy and intraoperative ultrasound. *Surg Endosc* 2007;21:1147-1152.
- Enestvedt CK, Mayo SC, Diggs BS, et al. Diagnostic Laparoscopy for Patients with Potentially Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: Is It Cost-Effective in the Current Era? *J Gastrointest Surg* 2008;12:1177-1184.
- Hariharan, D., V. A. Constantinides, Froeling FEM, Tekkis PP, Kocher HM. The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(10): 941-948.
- Kelly KJ, Wong J, Gladdy R, et al. Prognostic Impact of RT-PCR-Based Detection of Peritoneal Micrometastases in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Curative Resection. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3333-3339.
- Mayo SC, Austin DF, Sheppard BC, et al. Evolving Preoperative Evaluation of Patients with Pancreatic Cancer: Does Laparoscopy Have a Role in the Current Era? *J Am Coll Surg* 2009;208:87-95.
- Muntean V, Oniu T, Lungoci C, et al. Staging Laparoscopy in Digestive Cancers. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:461-467.
- Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, et al. Selective Use of Staging Laparoscopy Based on Carbohydrate Antigen 19-9 Level and Tumor Size in Patients With Radiographically Defined Potentially or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2011;40:426-432.
- Shah, D., Fisher WE, Hodges SE, et al. Preoperative prediction of complete resection in pancreatic cancer. *J Surg Res* 2008; 147(2): 216-220.
- White R, Winston C, Gonen M, et al. Current Utility of Staging Laparoscopy for Pancreatic and Peripancreatic Neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008;206:445-450.
- Yamada S, Takeda S, Fujii T, et al. Clinical Implications of Peritoneal Cytology in Potentially Resectable Pancreatic Cancer: Positive Peritoneal Cytology May Not Confer an Adverse Prognosis. *Ann Surg* 2007;246:254-258.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

- Dalal, K. M., Y. Woo, et al. Detection of micrometastases in peritoneal washings of pancreatic cancer patients by the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(12): 1598-1605; discussion 1605-1596 (frühe Phase I Studie).
- Morak MJM, Hermans JJ, Smeenk HG, et al. Staging for locally advanced pancreatic cancer. *EJSO* 2009;35:963-968 (Laparoskopie ist hier der Referenzstandard).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**3.1.2 Sollte bei präoperativ bestehender Cholestase eine Galleableitung mittels ERCP und Stent erfolgen?**

Insgesamt wurden 10 Veröffentlichungen zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurde eine randomisierte kontrollierte Studie mit 196 Patienten (van der Gaag 2010, Eshuis 2010). Diese Studie wurde mit dem Evidenzniveau 1b beurteilt.

Ausgeschlossen wurden 6 retrospektive Studien und ein systematischer Reviews, welcher nur ältere Studien einschließt.

**Tabelle 3.1.2a: Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zum Einsatz einer Galleableitung mittels ERCP und Stent bei präoperativ bestehender Cholestase

Artikel <sup>9</sup>	Studientyp <sup>10</sup>	Patientenmerkmale <sup>11</sup>	Intervention: Galleableitung mittels ERCP / Stent	Vergleichs-Intervention	Rekrutierungszeitraum / Nachverfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko <sup>12</sup> / Evidenzstufe	Evidenzstufe (CEBM levels)
<b>Van der Gaag 2010</b>  The New England Journal of Medicine	Multi-zentrisch RCT n=196  n=185 mit histologisch geprüfter Malignität 2-armig Netherlands	Patienten mit Krebs des Pankreaskopfes Resektable Tumore: 64% Resektables Pankreaskarzinom: 42% 65 Jahre (18 – 85) Sex (m/w): 62%/38% Diabetes: 19% Cardiovascular disease: 20% Hypertension: 21% COPD: 4% Karnovsky Index ≥80: 95% Distant metastasis or local vascular involvement: 0% Ausschluss bei (Komorbiditäten): serious coexisting illness, Karnofsky < 50, contraindication for major surgery, ongoing cholangitis, previous preoperative biliary drainage with stenting, neoadjuvant chemotherapy, serious gastric-outlet obstruction	<b>Preoperative biliary drainage (PBD) for 4-6 weeks (serum bilirubin level decrease by 50%) followed by surgery</b>	<b>Early surgery (ES) within 1 week after diagnosis</b>	11/2003-06/2008  Two-year follow-up (complete in 96% of patients)	<b>Primärer Endpunkt:</b> serious complications within 120 days after randomization  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Mortalität, length of hospital stay	Generierung der Zufallsfolge: adäquat (computer generated) Verdeckte Therapiezuweisung: ja (zentral) Verblindung: ja (an adjudication committee reviewed all events in a blinded fashion and classified them as serious complications or not serious) Studienabbrüche: beschrieben ITT-Analyse: ja Cross-over: ja (5 patients from ES got a PBD)	<b>1b</b>

<sup>9</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>10</sup> Studientyp (Querschnitt- vs. Längsschnitt, RCT, ...), mono vs. multizentrisch, Rekrutierungszeitraum – und land

<sup>11</sup> Anzahl, Alter, Geschlecht, Vorbehandlungen, Indikation

<sup>12</sup> Bei RCTs: Generierung der Zufallsfolge, Verdeckte Therapiezuweisung, Verblindung, Beschreibung von Studienabbrüchen, ITT-Analyse, Cross-over



**Tabelle 3.1.2b:** Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich des Einsatzes einer Galleableitung mittels ERCP und Stent bei präoperativ bestehender Cholestase

Artikel (Autor, Jahr)	Therapie <i>mit</i> Galleableitung	OS 95 % KI): post-OP / in-hospital aller behandelten Patienten	OS Gesamtmortalität (Patienten mit histolog. Bestätigten Karzinomen)	Nebenwirkungen therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
	Therapie <i>ohne</i> Galleableitung			
<b>van der Gaag 2010</b>  The New England Jour- nal of Medi- cine	<b>PBD</b> n=102  n=95 mit histology. Prüfung	One patient died after the PBD procedure of ERCP (retrograde cholangiopancreatog- raphy) complications	2-year survival: 19% Median OS 12,7 Monate (8,9-16,6) <u>Resected patients:</u> Median 21,6 Monate (10,1-33,2) <u>Resected patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas:</u> Median 15.2 Monate (10,3-20.2)	Therapieassoziierte Todesfälle: 1% Serious complications within 120 days: 74% PBD-complications: 46% Surgery-related complications: 47%
	<b>ES</b> n=94  n=90 mit histology. Prüfung	k. A.	2-year survival: 16% Median OS 12,2 Monate (9,1-15,4) Log-rank (p=0.91) HR: 0,91 (0,84-0,99) (multivariates Mod- ell) <u>Resected patients:</u> Median 17,8 Monate (11,7-24,0) <u>Resected patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas:</u> Median 44.7 Monate (17,3-72.1)	Therapieassoziierte Todesfälle: 0% Serious complications within 120 days: 39% RR: 0,54 (0,41-0,71) Surgery-related complications: 37% n=95 RR: 0,79 (0,57-1,11)
<b>Eshuis 2010</b>  Annals of Surgery	<b>PBD</b> (n=95)			Therapieassoziierte Todesfälle: k. A.
	<b>ES</b> (n=90)			Therapieassoziierte Todesfälle: k. A.

### Referenzen:

Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010;362:129-137

Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EA, et al. Therapeutic Delay an Survival After Surgery for Cancer of the Pancreatic Head With or Without Preoperative Biliary Drainage. *Ann Surg*. 2010;252:840-849 (Zweitveröffentlichung zum Überleben)

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen):

Mumtaz, K., S. Hamid, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without stenting in patients with pancreaticobiliary malignancy, prior to surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;DOI: 10.1002/14651858.CD006001.pub2 (Review mit Studien bis 02/2006)

Smith, R. A., K. Dajani, et al. Preoperative resolution of jaundice following biliary stenting predicts more favourable early survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11): 3138-3146 (retrospektive Studie).

Velanovich, V., T. Kheibek, et al. Relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. *JOP* 2009; 10(1): 24-29 (retrospektive Studie).

Bonin, E. A. and T. H. Baron Preoperative biliary stents in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2009; 18(5): 621-629. (Heft noch nicht verfügbar)

Decker, C., J. D. Christein, et al. Biliary metal stents are superior to plastic stents for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 2011; 25(7): 2364-2367 (retrospektive Studie)..

Morris-Stiff, G., A. Tamijmarane, et al. Pre-operative stenting is associated with a higher prevalence of post-operative complications following pancreatoduodenectomy. *International Journal of Surgery* 2011; 9(2): 145-149 (retrospektive Studie)..

Pop, G. H., J. A. Richter, et al. Bridge to surgery using partially covered self-expandable metal stents (PCMS) in malignant biliary stricture: an acceptable paradigm? *Surg Endosc* 2011; 25(2): 613-618 (retrospektive Studie).

Singal, A. K., W. A. Ross, et al. Self-Expanding Metal Stents for Biliary Drainage in Patients with Resectable Pancreatic Cancer: Single-Center Experience with 79 Cases. *Digestive Diseases and Sciences*: 2011; 1-7 (retrospektive Studie).

### **Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

#### **3.1.3 Was sind Kriterien der Irresektabilität des Tumors?**

##### **3.1.3.1 Extrapankreatische Tumormanifestation**

##### **3.1.3.2 Lymphknotenmetastasen**

Insgesamt wurden 10 Studien zu beiden Themen auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Sechs Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, drei Studien wurden wegen fehlender Informationen zur Länge der Nachbeobachtungszeit abgewertet (2b-). Weitere zwei Studien wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.



**Tabelle 3.1.3.1 und 2a:** Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Irresektualität eines Tumors bei extrapankreatischen Tumormanifestationen und Lymphknotenmetastasen

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>18</sup> / Evidenzstufe
<b>Cordera 2007</b>  Ann of Surg Onc	Retrospective review of a prospective collected database with multi-variabel data, mono-zentrisch, USA, 06/1991-04/2005	N=55, mittleres Alter 65.7 Jahre (Range 42-83), 40% Männer,  <b>Indikation:</b> patients underwent a pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma with intra-operatively separately identified and evaluated para-aortic and common hepatic artery lymph nodes (CHALN) <b>Befallsmuster:</b> 11 (20%) stage I disease, 38 (69%) stage II, 6 (10%) stage III mean tumor sizes 2.6 cm (range, 0.5–8 cm). Tumor differentiation (grade): 8 well differentiated, 25 moderately, 22 poorly.  <b>Behandlung:</b> 39 had a standard pancreaticoduodenectomy, 7 a pyloruspreserving procedure, 9 an extended resection 46 patients (83.6%) received perioperative chemotherapy, 37 (67.2%) received perioperative radiotherapy., 24 patients (43.6%) received preoperative chemoradiation.  38 patients (69%) had one or more lymph nodes with metastatic involvement; 10/38 of these had disease in CHALN.	Kein Befall der Lymphknoten (LN neg.) vs. peripancreatic Lymphknotenbefall (PPLN pos., aber kein CHALN involvement) vs. CHALN positiv	Operation bei allen Patienten (pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma)	Krankheitsfreies (DFS) und Gesamtüberleben (OS), keine Infos zum Follow-up und Vollständigkeit	<b>2b-</b>  Datenbank wurde prospektiv angelegt, Auswahl von Patienten mit CHALN – Untersuchung (untersucherspez.), In das prognostische Modell wurden wichtige Störgrößen aufgenommen (nicht näher beschrieben) Keine Aussagen zur Follow-up Periode, deren Vollständigkeit und stand. Behandlung

<sup>13</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>14</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Rekrutierungszeit- und land

<sup>15</sup> Anzahl, Alter, Geschlecht, Indikation, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>16</sup> extrapankreatischer Tumormanifestation und Lymphknotenmetastasen, wie festgestellt?

<sup>17</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>18</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>18</sup> / Evidenzstufe
Doi 2007  World J. Surg	re-trospektive Studie, mono-zentrisch, uni- und multivariabel data, 3/1980 bis 12/2000, Japan	N=133, medianes Alter 64 Jahre (62.8 ± 0.8), 62 % Männer,  <b>Indikation:</b> Patients with histologically confirmed invasive ductal carcinoma of the head of the pancreas who had no clinical, radiographic, or intraoperative evidence of distant metastasis (Resectable Pancreatic Cancer) <b>Befallsmuster:</b> The preoperative CA19-9 level was above 100 U/ml in 59 patients (64%).  <b>Behandlung:</b> A total of 66 patients (50%) received adjuvant radiation therapy after curative resection, and the average dose was 51.5 – 2.3 Gy (median: 50.4 Gy; range: 25–87 Gy). Seventy-one patients (54%) underwent combined resection of the portal venous system. Regional lymph nodes were routinely dissected. (The para-aortic lymph nodes at stations 16a2 and 16b1 were also dissected from the upper part of the origin of the celiac trunk to the upper part of the origin of the inferior mesenteric artery.)	Vgl. N0 (kein Lymphknotenbefall) vs. N1 (Gruppe 1 positiv) vs. N2 (Gruppe 2 positiv) vs. N3 (Gruppe 3 positiv) according to JPS 5th edition: group 1 (stations 13 and 17), group 2 (stations 6, 8, 12, and 14), and group 3 (stations 9, 11, 15, 16a2, 16b1, and 18); level der einzelnen Kategorien wurden bestimmt über makroskopische intra-OP observations and microscopic pathological findings  und Vgl. N3(+) mit para-aortic lymph node Metastasis vs. N3(-) ohne para-aortic lymph node Metastasis  Invasion of the anterior pancreatic capsule (ja/nein)  Invasion of the retroperitoneal tissues  Invasion of the distal common bile duct  Invasion of the duo-	OP bei allen Patienten (pancreatoduodenectomy (PD) or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (PPPD)); All of these patients received histologically margin-negative resection with curative intent and with extended radical lymphadenectomy for invasive ductal carcinoma of the pancreas	Survival time	<b>2b-</b>  retrospektive Datenbank; retrospektive Untersuchung von Faktoren, die Überlebenszeit beeinflussen; keine Angaben über Repräsentativität, Nachbeobachtungs-periode und Vollständigkeit; klar definierte prognostische Merkmale; Störgrößen bzgl. Überlebenszeit und Mortalität wurden berücksichtigt; Behandlung Siehe Spalte "Patienten" (keine Angaben zur Durchführung standardisierter Methoden)

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>18</sup> / Evidenzstufe
			denal wall Invasion of the portal venous system Invasion of the major arteries			
<b>Garcea 2007</b> EJSO	retrospektive Analyse; USA, 1999-2007 (?)	N= 33, medianes Alter: 63 Jahre; 42 % männlich <b>Indikation:</b> ductal adenocarcinoma <b>Befallsmuster:</b> Median ASA grade: 2 (6%); Median tumour size on Histology (mm): 25 (75,8%) ;Lymph node status N0/N1:18/15 (54,5%/45,5%);Microvessel invasion V0/ V1/Missing data: 13/15/5 (39,4%/45,5%/15,1%); Perineural invasion Neu0/Neu1/Missing data: 9/19/5 (27,3%/57,6%/15,1%); Resection margin R0/R1: 23/10 (69,7%/30,3%) <b>Behandlung:</b> standard pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (with an isolated Roux-en-Y pancreaticojejunostomy): 30 Patienten (90,9%)/total pancreatectomy: 3 Patienten (9,1%)	Lymphknoten-befall <20 % aller Lymphknoten vs. Lymphknoten-befall >20 % aller Lymphknoten und Lymphknoten-Status (N0 vs. N1)	OP aller Patienten: pancreatic resection for malignancy	Median Survival Mortalität (30-Tage) follow-up ranged from 12 to 62 months.	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen, geringe Fallzahl  retrospektive Datenanalyse bzw. retrospektiv gewählte Einschlusskriterien; standardisierte Behandlung von ca. 91% der Patienten mit ductal adenocarcinoma; keine ITT-Basis in Überlebenskurven; Störgrößen nicht näher beschrieben

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs- risiko <sup>18</sup> / Evi- denzstufe
<b>Shrikhande 2007</b>  Annals of Surgical Oncology	retrospektive Analyse prospektiver Daten,  monozentrisch,  10/2001-07/2005	N=316 n=29 mit M1 (metastatic disease), Alter 65 Jahre (Interquartile Range/IQR 60-74), 38 % Männer, <b>Indikation:</b> R0/R1 Pankreasresektion bei primärem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (Ausschluss anderer periampullärer Pathologien) <b>Befallsmuster:</b> 287 mit M0 und 29 (9.1%) mit M1 <b>Behandlung:</b> 287 mit R0/R1-Resektion bei M0 und 29 (9.1%) mit R0/R1-Resektion bei M1  PD (n=18 von 29); distale Pankreatektomie (n=9 von 29) und totale Pankreatektomie (n=2 von 29); neoadjuvante Radiochemotherapie (n=1 von 29); adjuvante Therapie (n=23 von 29), davon Radiochemo (n=1), GEM (n=13), Fluorouracil (n=6), experimentelle Tumor-Impfung (n=2); keine adjuvante Therapie (n=6)	M1 disease to interaortocavale Lymphknoten vs. M1 disease to liver vs. M1 disease to peritoneum  Komplikationen (M1 vs. M0)	Pankreasresektion mit/ohne Resektion der Metastasen (interaortocavale Lymphknotendisektion, Leberresektion und/oder multiorgane Resektion)	Endpunkte: Mortalität und Morbidität im Krankenhaus, median OS,  end of follow-up für alle Patienten: 12/2005; median follow-up: 8.5 Monate (IQR 7.1-11.6 Monate, range 4.7-25.9)	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen, sehr kleine Fallzahl

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>18</sup> / Evidenzstufe
<b>Massucco 2009</b>  AnnSurg Oncol	re-trospektive, mono-zentrische Studie, uni- und multivariate Analyse der Daten Italien, 01/1995 - 12/2005	<p>N= 77, Medianes Alter 66 Jahre, 43 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> resection with extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head. for an histologically confirmed ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, and a minimum postoperative survival time of 6 months. Patients who underwent neoadjuvant chemoradiation for a locally advanced cancer were excluded.</p> <p><b>Befallsmuster:</b> At final pathology, only seven patients (9%) had a tumor confined to the gland (pT1–2). Node status was pN0 in 18 patients (23%), whereas 59 patients (77%) were found to have lymph node metastases. Median LN (Lymph node metastases): 28 (10–54); posNn (number of disease-positive nodes): 4 (1–29); Nr (node ratio): 14% (2%–55%)</p> <p>MetastasenNL 1(node-level 1): 26 patients (44% of N1) ( i.e., peripancreatic nodes) und up to NL2 (nodes along main arteries and hepatic hilum) and NL3 (preaortic nodes) were found in 21 (36%) and 12 (20%) patients, respectively.</p> <p><b>Behandlung:</b> 63 pancreaticoduodenectomy and 14 total pancreatectomy. A vein resection was added in 11 patients.</p> <p>Since 2002, all patients who fully recovered within 6 weeks from surgery and who were well enough for adjuvant therapy were offered postoperative chemotherapy with gemcitabine alone or in combination to other drugs</p>	<p>Gesamt: Node status (pN0 vs. pN1)  Node level (0 vs. 1 vs. &gt;1), No. of positive nodes (0 vs. ≤ 2 vs. &gt;2)  Node ratio (0 vs. ≤10 vs. &gt;10)  Resected vein infiltration (yes vs. no)  Microscopic vein invasion (yes vs. no)  Perineural invasion (yes vs. no)</p> <p>und</p> <p>Nur node-positive tumors: Node level (1 vs. &gt;1), No. of positive nodes (≤ 2 vs. &gt;2), Node ratio (≤10 vs. &gt;10)  Resected vein infiltration (yes vs. no)  Microscopic vein invasion (yes vs. no)  Perineural invasion (yes vs. no)</p>	Pancreatico-duodenectomy or total pancreatectomy;	survival  follow-up was updated at 08/2008 (Patients were followed up at regular intervals every 4 months for up to 3 years after surgery, and every 6 months thereafter.)	<b>2b</b>  prospektiv gesammelte Daten wurden retrospektiv analysiert; klar definierte prognostische Merkmale; standardisierte Behandlung und Untersuchung wurde durchgeführt;
<b>Yamada 2009</b>  Pancreas	univariate und multivariate Analyse, Japan 07/1981-03/2007	<p>N=335 , Alter: 62.2 Jahre (Range 35-83), 66.3% Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> regionale und Nr. 16 Lymphknoten-Metastasen</p> <p><b>Befallsmuster:</b> 176 Patienten unresectable, Tumor location included the head of the pancreas (n =</p>	Metastasen in regionalen Lymphknoten vs. node-negative patients Metastasen in regionalen Lymphknoten vs. Metastasen in para-aortic Lymph-		Endpunkte: OS und klinisch-pathologische Parameter; follow-up aller Patienten bis Tod oder 03/2007	<b>2b</b>



Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>18</sup> / Evi- denzstufe
		<p>258), the body of the pancreas (n = 68), and the entire pancreas (n = 9).</p> <p>The average number of dissected lymph nodes was 42.4 (range, 2-105), and the average number of positive lymph nodes was 10.1 (range, 1-49). As for the No. 16 nodes (No. 16), a mean of 7.4 nodes (range, 1-33 nodes) were dissected, and a metastasis was found in a mean of 2.9 nodes (range, 1-10 nodes).</p> <p>Lymphknotenmetastasen bei 68,7%</p> <p><b>Behandlung:</b> extended radical surgery with systematic lymph node resection</p> <p>161 pancreatoduodenectomies, 44 pyloruspreserving pancreatoduodenectomies, 59 distal pancreatectomies, 70 total pancreatectomies, and 1 pancreatic head resection with segmental duodenectomy</p>	<p>knoten Metastasen in para-aortic Lymphknoten vs. unresectable cases Metastasen in para-aortic Lymphknoten (1 vs. <math>\geq 2</math> Lymphknotenbefall) Metastasen in para-aortic Lymphknoten (1 Lymphknoten befallen) vs. unresectable cases</p>			
<p><b>Murakami 2010</b></p> <p>World J Surg</p>	<p>retrospektive und mono-zentrische Studie, uni- und multivariate Analyse Japan, 01/1992-12/2008</p>	<p>N= 103 , Alter 67 Jahre (Range 31-83), 48,5 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> Patienten erhielten pancreatic resection with regional and para-aortic lymph node dissection nach präoperativer Diagnose ohne apparent para-aortic lymph node metastasis.</p> <p>Ausschluss von: Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma derived from an intraductal papillary-mucinous neoplasm (16 patients) or a mucinous cystic neoplasm (one patient)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumorlokation im Pankreaskopf (73 patients)/in body or tail (30 patients);</p> <p><b>Behandlung:</b> (keine Tumor resection if distant metastasis, invasion to the celiac or superior mesenteric artery, and apparent para-aortic lymph node metastasis were found by preoperative examinations.)</p>	<p>Lymphknotenmeta- stasen ja/nein</p> <p>para-aortic Lymph- knotenmetastasen ja/nein</p> <p>kein Lymphknoten- befall/Lymph- knotenbefall ohne para-aortic lymph node-Beteiligung/ Lymph-knotenbefall mit para-aortic lymph node-Beteili- gung</p> <p>Anterior serosal invasion (ja/nein)</p>	<p>alle Patienten wurden operiert (Tumorresek- tion)</p>	<p>follow-up für 5 Jahre nach OP (CT aller 2 Jahre)</p>	<p><b>2b</b></p> <p>retrospektive Auswertung; keine Angaben zur prospektiven Planung, zur Repräsentativität und über Vollständigkeit; Behandlungen nach prä-OP Unters- chung/patho-logischer Diagnose-keine Aussage über standardisierte Be- handlung</p>

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>18</sup> / Evi- denzstufe
		<p>Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (65 von 103), conventional pancreatoduodenectomy (4 von 103), distal pancreatectomy with splenectomy (30 von 103), and total pancreatectomy (4 von 103).</p> <p>Postoperative chemotherapy (71 von 103): intra-arterial chemotherapy (3 patients), intravenous chemotherapy alone (7 patients), and intravenous and oral chemotherapy (61 patients); (Postoperative adjuvant chemotherapy was administered beginning in 1999 and no patient received radiation therapy during the study periods.)</p> <p>mean dissected lymph nodes (29 von 103 (range: 2–75)), mean number of dissected para- aortic lymph nodes (5 von 103 (range: 1–26)).</p> <p>There were 72 tumors (70%) with lymph node metastasis and 31 (30%) without lymph node metastasis. The number of involved lymph nodes ranged from 1 to 40 (median 3). Para-aortic lymph node metastasis was found in 18 patients (17%). The number of involved para-aortic lymph nodes ranged from 1 to 16 (median 2).</p>	<p>Retroperitoneal tissue invasion (ja/nein)</p> <p>Choledochal invasion (ja/nein)</p> <p>Duodenal invasion (ja/nein)</p> <p>Portal or splenic vein invasion (ja/nein)</p> <p>Extrapancreatic nerve plexus invasion (ja/nein)</p>			
<b>Kanda 2011</b> Pancreas	mono-zentri- sche, retro- spektive Studie, uni- und multivariate Analysen, Japan, 10/1981- 09/2009	<p>N= 429, Alter 62.8 Jahre (Range 35 - 83), 64 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> resected pancreatic invasive adenocarcinoma, in which the status of LN involvement was well known; pathologically diagnosed with pancreatic invasive adenocarcinoma (Resectable Pancreatic Cancer)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Lymph node metastasis was confirmed pathologically in 289 patients (67.4%). Tumor location was divided into the head of the pancreas (304 cases), the body and tail (78 cases), or diffuse type (tumor straddling the border between the pancreas head and body, 47 cases). UICC staging I, II, III and IV: 18, 304, 15, and 92 cases</p>	<p>ohne LN-Metasta- sen vs. mit LN- Metastasen</p> <p>Anterior serosal infiltration</p> <p>Retroperitoneal invasion</p> <p>Biliary invasion</p> <p>Duodenum invasion</p> <p>Portal vein invasion</p>	pancreatectomy with extended lymphade- nectomy for pancreatic cancer.	follow-up: mean period von 15.6 Monate oder bis Tod	<b>2b</b> retrospektive Datenauswer- tung; keine Angaben zu Repräsentativität, Standardisierte Behand- lung und Vollständigkeit der Studie bzw. der follow-up- Periode; Störgrößen wurden eben- falls im prognostischen Modell (multivariat) unter- sucht;

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>18</sup> / Evidenzstufe
		<p><b>Behandlung:</b> extended lymphadenectomy (D2 + para-aortic LN sampling) during a period of 28 years. Intraoperative radiation therapy at 30 Gy was performed to the retroperitoneum and nerve plexus around the root of the superior mesenteric artery after pancreatectomy, when available.</p> <p>A total of 78 total pancreatectomies, 278 pancreatoduodenectomies, and 73 distal pancreatectomies were performed. A total of 279 patients (65.0%) underwent portal vein resection.</p>	<p>Arterial invasion</p> <p>Perineural invasion</p> <p>Infiltration at margins</p>			
<p><b>Pai 2011</b></p> <p>Am J Surg Pathol</p>	<p>retrospektiv, multi-zentrisch (2 Krankenhäuser) 1995-2009, Californien (USA)</p>	<p>N= 380, medianes Alter 67Jahre (range 38 - 89), 54 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> primär -invasives ductal adenocarcinoma of the pancreas. Pathologische Diagnose als T3 (nach 7ter Auflage des AJCC; definiert als "tumor extending beyond the pancreas but without the involvement of the celiac axis or superior mesenteric artery")</p> <p>Nur node- negative Tumore mit ≥ 12 peripancreatic lymph nodes were included in this study</p> <p>(Ausschluss von: ductal adenocarcinomas associated with intraductal papillary mucinous neoplasm or mucinous cystic neoplasm and adenocarcinomas with a mixed endocrine or acinar component; Ductal adenocarcinomas limited to the pancreas (ie, pT1 and pT2 tumors) and those with distant metastatic disease were specifically excluded from this study.)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> mediane Tumorgröße 3.0 cm (range 1.2-11.5); Grade (well/moderately/poor): gruppenspezifisch</p> <p><b>Behandlung:</b> Pankreatoduodenektomie (92 %), distale Pankreatektomie (7 %); Totale Pankreatektomie (1 %)</p>	<p>Ndi (direkte Invasion des Primärtumors in peripankreatische Lymphknoten) vs. N0 (ohne Lymphknoten-beteiligung) vs. N1 (true lymphatic regionale Lymphknoten-metastasen)</p>	<p>Pankreatektomie bei allen Patienten</p>	<p>Endpunkt: OS; follow-up-Daten für alle Patienten verfügbar: Median follow up 10 Monate (range, 2-159)</p>	<p><b>2b</b></p>
<p><b>Sahin 2011</b></p> <p>Pancreas</p>	<p>univariate und multivariate</p>	<p>N = 85; Alter: median 63.5 Jahre (38-79); 71.3% Männer</p>	<p>Metastasen in ≥ 5 vs. &lt; 5 Lymphknoten;</p>	<p>OP aller Patienten</p>	<p>Endpunkte: Lokalisation, Anzahl und ratio metastata-</p>	<p><b>2b-</b></p>

Artikel <sup>13</sup>	Studientyp <sup>14</sup>	Patienten <sup>15</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>16</sup>	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum <sup>17</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>18</sup> / Evi- denzstufe
	Analyse retrospektive Studie in Japan; 10/1991 bis 11/2010	<p><b>Indikation:</b> resektabler Pankreastumor im pancreatic body and tail nach radikal. Pankreatektomie mit lymph node dissection (Ausschluss von: Patienten mit distant metastasis or locally advanced disease)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor Location Body/ Tail: 70 / 15 LN-Metastasen bei 40 Patienten (47.1%)</p> <p><b>Behandlung:</b> Operation Distal pancreatectomy/Total pancreatectomy: 76 (98%) / 9; Vascular Resection - Portal vein resection/Major artery resection: 20/2 Histopathologic Type - Well / Moderate / Poor / Papillary / Adenosquamous: 8/58/11/5/3; UICC (7th) Stage IA / IB / IIA / IIB / III / IV: 2/2/28/35/2/16</p>	<p>ratio <math>\geq 0.2</math> vs. <math>&lt; 0.2</math></p> <p>Metastasierter Lymphknoten;</p> <p>mit Befall der Lymphknoten vs. ohne Befall der Lymphknoten;</p> <p>benachbarte LN vs. involvement of distant LN</p> <p>ohne LN-Metastasen vs LN ratio <math>&lt; 0.2</math></p> <p>duodenal invasion (body/tail)</p> <p>arterial system invasion (body/tail)</p> <p>extrapancreatic nerve plexus invasion (body/tail)</p>		sierter Lymphknoten, Median Survival	retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank; keine Angaben zu follow-up-Periode

Tabelle 3.1.3.1b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur Irresektualität eines Tumors bei extrapankreatischer Tumormanifestation

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>19</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	
<b>Doi 2007</b>	133	<b>Invasion of the anterior pancreatic capsule (ja/nein)</b>	36/97	0.01	<b>1.74</b> (1.14–2.60)	0.33	<b>1.28</b> (0.77-2.09)	
	133	<b>Invasion of the retroperitoneal tissues</b>	54/79	0.04	<b>1.49</b> (1.02–2.17)	0.94	<b>1.02</b> (0.65-1.59)	
	133	<b>Invasion of the distal common bile duct</b>	84/49	0.27	<b>1.24</b> (0.85–1.83)			
	133	<b>Invasion of the duodenal wall</b>	52/81	0.16	<b>1.32</b> (0.90–1.93)			
	133	<b>Invasion of the portal venous system</b>	58/75	0.0006	<b>1.98</b> (1.35–2.91)	0.20	<b>1.38</b> (0.84-2.24)	
	133	<b>Invasion of the major arteries</b>	21/112	0.03	<b>1.83</b> (1.08–2.94)	0.15	<b>1.52</b> (0.85-2.60)	
<b>Shrikhande 2007</b>	29	<b>M1 disease to interaortocavale Lymphknoten vs. M1 disease to liver vs. M1 disease to peritoneum</b>	9/11/9	0.145	<b>27 Monate</b> (9.6-27) vs. <b>11.4 Monate</b> (7.8-16.5) vs. <b>12.9 Monate</b> (7.2-20.5)	k.A.	k.A.	<b>Komplikationen (M1 vs. M0):</b> n=29/287, Aufenthalt im Krankenhaus: 12 (IQR 9-15)/12 (IQR 10-14) Tage, <b>Komplikationsrate post-OP:</b> 24.1%/24.4%, Relaparotomy: 6.3%/6.9%, <b>30-Tages und im Krankenhaus-Mortalität: 0/4.2%</b>
<b>Yamada 2008</b>	45	<b>clinical portal vein invasion (PV)</b>	N.A.	0.0742	<b>OR 2.652</b> (0.909-7.738)	0.9245	<b>OR 1.062</b> (0.304-3.717)	
	45	<b>Vascular invasion</b>	N.A.	0.6547	OR 1.177 (0.577-2.401)			
	45	<b>Invasion of anterior pancreatic capsule</b>	N.A.	0.3335	<b>OR 1.346</b> (0.737-2.460)			
	45	<b>Invasion of retroperitoneal tissue</b>	N.A.	0.1073	<b>OR 1.803</b> (0.880-3.693)			

<sup>19</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>19</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	
	45	<b>Bile duct invasion</b>	N.A.	0.5086	<b>OR 0.778</b> (0.370-1.636)			
	45	<b>Duodenal invasion</b>	N.A.	0.3804	<b>OR 1.326</b> (0.706-2.490)			
	45	<b>pPV(+)</b>	N.A.	0.0401	<b>OR 2.051</b> (1.033-4.073)	0.0367	<b>OR 2.359</b> (1.055- 5.278)	
	45	<b>Arterial invasion</b>	N.A.	0.1315	<b>OR 1.716</b> (0.851-3.461)			
	45	<b>Perineural invasion</b>	N.A.	0.0474	<b>OR 2.045</b> (1.008-4.148)	0.1115	<b>OR 1.84</b> (0.868- 3.898)	
	45	<b>pathological dis- sected peripancre- atic tissue margin</b>	N.A.	0.1184	<b>OR 1.641</b> (0.881-3.056)			
<b>Massucco 2009</b>	77	<b>Resected vein infiltration (yes vs. no)</b>	12/65	0.135	<b>13/18 Monate</b>	N.A.	N.A.	
	59 (nur node-pos.)		7/52	0.139	<b>9.5/16 Monate</b>			
	77	<b>Microscopic vein invasion (yes vs. no)</b>	42/35	0.992	<b>16/17 Monate</b>	N.A.	N.A.	
	59 (nur node-pos.)		35/24	0.994	<b>15/15.5 Monate</b>	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>19</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	
	77	<b>Perineural invasion (yes vs. no)</b>	58/19	0.538	15.5/18 Monate	N.A.	N.A.	
	59 (nur node-pos.)		44/15	0.438	14/16 Monate	N.A.	N.A.	
<b>Murakami 2010</b>	103	<b>Anterior serosal invasion (ja/nein)</b>	60/43	0.236	5-Jahres Überle- bensrate <b>8%/27%</b>	N.A.	N.A.	
	103	<b>Retroperitoneal tis- sue invasion (ja/nein)</b>	74/29	0.040	5-Jahres Überle- bensrate <b>0/41%</b>	0.520	<b>1.22</b> (0.45-1.50)	
	103	<b>Choledochal inva- sion (ja/nein)</b>	47/56	0.075	5-Jahres Überle- bensrate <b>0/29%</b>	N.A.	N.A.	
	103	<b>Duodenal invasion (ja/nein)</b>	38/65	0.504	5-Jahres Überle- bensrate <b>12/25%</b>	N.A.	N.A.	
	103	<b>Portal or splenic vein invasion (ja/nein)</b>	33/70	0.002	5-Jahres Überle- bensrate <b>0/27%</b>	0.299	<b>1.37</b> (0.40-1.32)	
	103	<b>Extrapaneatic nerve plexus inva- sion (ja/nein)</b>	31/72	<0.001	5-Jahres Überle- bensrate <b>0/28%</b>	0.041	<b>1.93</b> (1.03-3.62)	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>19</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	
<b>Kanda 2011</b>	429	<b>Anterior serosal infiltration</b>	246	0.002	<b>OR 1.453</b> (99%-CI: 1.070- 1.976)	0.3404	<b>1.136</b> 99%-CI: 0.805- 1.605)	
	429	<b>Retroperitoneal inva- sion</b>	316	0.002	<b>OR 1.502</b> (99%-CI:1.070- 2.105)	0.2912	<b>1.168</b> (99%-CI: 0.800-1.704)	
	429	<b>Biliary invasion</b>	257	0.005	<b>OR 1.406</b> (99%-CI: 1.031- 1.919)	0.2231	<b>1.167</b> (99%- CI:0.842-1.616)	
	429	<b>Duodenum invasion</b>	207	0.015	<b>OR 1.330</b> (99%-CI:0.983- 1.801)	N.A.	N.A.	
	429	<b>Portal vein invasion</b>	214	<0.001	<b>OR 1.996</b> (99%-CI:1.464- 2.725)	<0.001	<b>1.618</b> (99%- CI:1.136-2.304)	
	429	<b>Arterial invasion</b>	72	<0.001	<b>OR 2.033</b> (99%-CI:1.374- 3.003)	0.697	<b>1.072</b> (99%- CI:0.678-1.695)	
	429	<b>Perineural invasion</b>	148	<0.001	<b>OR 2.597</b> (99%-CI:1.887- 3.584)	<0.001	<b>1.721</b> (99%- CI:1.148-2.584)	
	429	<b>Infiltration at margins</b>	151	<0.001	<b>OR 2.242</b> (99%-CI:1.631- 3.084)	0.066	<b>1.346</b> (99%-CI: 0.888-2.037)	
<b>Sahin 2011</b>	85	<b>duodenal invasion (body/tail)</b>	70/15	0.0008	N.A.	0.87/0.69	<b>0.82/1.57</b> (0.08 - 8.03/ 0.17 - 14.78)	



Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>19</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median / HR (95%CI) / ÜL Raten	
	85	<b>arterial system invasion (body/tail)</b>	70/15	0.025	N.A.	0.09/ 0.2	<b>1.37/7.21</b> (0.67 - 2.82/0.36 - 3.14)	
	85	<b>extra-pancreatic nerve plexus invasion (body/tail)</b>	70/15	0.013	N.A.	0.13/ 0.33	<b>1.67/1.43</b> (0.86 - 3.24/ 0.70-2.92)	

Tabelle 3.1.3. 2b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur Irresektualität eines Tumors bei Lymphknotenmetastasen

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>20</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)	
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten		
Cordera 2007	55	Kein Befall der Lymphknoten (LN neg.)	17			DFS: 0,04	<b>DFS: 22.1 vs. 13.9 vs. 12.0 Monate</b> <b>OS: 22.9 vs. 16.1 vs. 14.7 Monate</b> <b>5-Jahres ÜL: 22% / 17% / 0%</b> (p=0.05)	One patient (1.8%) died of infectious postoperative complications after a duodenal leak	
		peripancreatic Lymphknotenbefall (PPLN pos., aber kein CHALN involvement)	28						
		CHALN positiv	10						
Doi 2007	133	N0 (kein Befall der Lymphknoten)	49	0.05	14 Monate	Survival time: 0.001		pancreatic fistula (definiert durch amylase level in the drainage over 5,000 IU/l within 7 days of surgery) bei 6,1%	
		N1 (Gruppe 1 positiv)	36		11.3 Monate				
		N2 (Gruppe 2 positiv)	29		10.6 Monate				
		mit para-aortic lymph node Metastasis = N3+(Gruppe 3 positiv)	19		5.1 Monate				5.1 Monate (3.9-9.2)
		ohne para-aortic lymph node Metastasis (N3-)	114						12.8 Monate (10.6-15.3) HR 2.90 (95%KI: 1.60-5.02) für N3(+)
Garcea 2007	62	Lymphknoten-status N0 vs. N1	38 / 24	0.0008	k.A.	k.A.	k.A.		

<sup>20</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>20</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patien- ten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%- CI) / ÜL Raten	
	33	<b>Lymphknoten-befall &lt;20 % aller Lymph- knoten vs. Lymphknoten-befall &gt;20 % aller Lymph- knoten</b>	k.A.	median survival: p < 0.0001	<b>&gt;80 Monate vs. 12 Monate</b>	k.A.	k.A.	
Yamada 2008		<b>Metastasen in regio- nalen Lymphknoten vs. node-negative patients</b>	188/102	0.0012	<b>10.7/14.6 Monate</b>			
		<b>Metastasen in regio- nalen Lymphknoten vs. Metastasen in para-aortic Lymph- knoten</b>	188/45	0.0029	<b>10.7/7.8 Monate</b>			
		<b>Metastasen in para- aortic Lymphknoten vs. unresectable cases</b>	45/176	N.S.	<b>7.8 (range 0.1 - 45.4) /5.9 Monate</b>			
		<b>Metastasen in para- aortic Lymphknoten (1 vs. ≥2 Lymphkno- tenbefall)</b>	22/23	0.1464	<b>7.8/7.2 Monate OR für ≥2 1.585 (0.851-2.952)</b>			
		<b>Metastasen in para- aortic Lymphknoten (1 Lymphknoten befallen) vs. un- resectable cases</b>	22/176	0.049	<b>7.8/5.9 Monate</b>			
Massucco 2009	77 (ge- samt)	<b>Node status pN0 vs. N1</b>	18/59	Median survival: 0.024	<b>20/15.5 Monate</b>	Median survi- val: 0.014	<b>HR 2.051 (1.146– 3.953)</b>	
		<b>Node level 0 vs. 1 vs. &gt;1</b>	18 /26/33	Median survival: 0.007	<b>20/22/13.5 Monate</b>	Median survi- val: 0.002	<b>HR 1.651 (1.190– 2.332)</b>	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>20</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patien- ten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%- CI) / ÜL Raten	
		<b>No. of positive nodes 0 vs. ≤ 2 vs. &gt;2</b>	18/21/38	Median survival: 0.001	<b>20/23/14 Monate</b>	Median survi- val: 0.002	<b>HR 1.399</b> (1.122– 1.786)	
		<b>Node ratio 0 vs. ≤10 vs. &gt;10</b>	18 / 19 /40	Median survival: 0.002	<b>20/22.5/14 Monate</b>	Median survi- val: 0.002	<b>HR 1.093</b> (1.034– 1.158)	
	59 (node -posi- tive tu- mors)	<b>Node level 1 vs. &gt;1</b>	26/33	Median survival: 0.012	<b>22/13.5 Monate</b>	Median survi- val: 0.013	<b>HR 2.179</b> (1.175– 4.136)	
		<b>No. of positive nodes ≤ 2 vs. &gt;2</b>	21/38	Median survival: 0.002	<b>23/14 Monate</b>	Median survi- val: 0.018	<b>HR 2.238</b> (1.147– 4.626)	
		<b>Node ratio ≤10 vs. &gt;10</b>	19/40	Median survival: 0.009	<b>22.5/14 Monate</b>	Median survi- val: 0.019	<b>HR 1.095</b> (1.015– 1.188)	
	<b>Murakami 2010</b>	103	<b>Lymphknotenmeta- stasen ja/nein</b>	72/31	5-Jahres OS: 0.001	<b>5-Jahres OS: 5/42 %</b>		
<b>para-aortic Lymph- knotenmetastasen ja/nein</b>			18/85	5-Jahres OS:: 0.001	<b>5-Jahres OS:: 0/23%</b> median survival (post-OP): 13 Mo- nate/22 Monate	0.078	<b>HR 1.84</b> (0.28– 1.07)	
<b>kein Lymphknoten- befall/Lymph- knotenbefall ohne para-aortic lymph node-Beteiligung/ Lymph-knotenbefall mit para-aortic lymph node-Beteili- gung</b>			31/54/18		median survival (post-OP): <b>30/15 /12,4 Monate</b>			

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>20</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
Pai 2011	380	Ndi vs. N0	35/97	Median Survival: P=0.609	<b>21</b> (19-?) / <b>30</b> (24-52) <b>Monate</b> 5-Jahres-OS: 36/31%			
		N0 vs. N1	97/248	Median Survival: P<0.001	<b>30</b> (24-52) / <b>15</b> (13-24) <b>Monate</b> 5-Jahres-OS:31/8%			
		N1 (1-2) vs. Ndi	42/35	Median Survival: P=0.056 (nicht statist. sign.)	<b>15</b> (11-31) / <b>21</b> (19-?) <b>Monate</b>			
Kanda 2011	429	ohne LN-Metastasen	140			median survival time: 0.001	<b>16.0 Monate</b>	11 postoperative Todesfälle Morbidity: 40.1%
		mit LN-Metastasen	289	survival: 0.001	<b>Odds Ratio: 1.727</b> (99%-CI: 1.235 - 2.415)	survival: <0.001	<b>11.0 Monate</b> <b>HR: 1.597</b> (99%CI: 1.126-2.262)	
Sahin 2011	85	Metastasen in ≥ 5 vs. < 5 Lymphknoten (LN)	?	0.046	<b>5.6/11.5 Monate</b>	0.0015 (Body;n=70)	<b>3.93</b> (1.69 - 9.15)	
		ratio ≥ 0.2 vs. < 0.2 Metastasierter Lymphknoten	?	0.007	<b>5.6/12.8 Monate</b>	0.014 (Tail; n=15)	<b>2.99</b> (1.25 - 7.12)	
		mit Lymphknotenmetastasen vs. ohne Lymphknotenmetastasen	40/45	0.007	<b>11.4/15.8 Monate</b>	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>20</sup>	Prognost. Merkmal, weitere Merkmale im prognost. Modell	Anzahl der Patien- ten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%- CI) / ÜL Raten	
		<b>benachbarte LN vs. involvement of dis- tant LN</b>	?	0.99	<b>12.8/10.7 Monate</b>	N.A.	N.A.	
		<b>ohne LN-Metastasen vs LN ratio &lt; 0.2</b>	?	0.25 (N.S.)	N.A.	N.A.	N.A.	

## Referenzen

- Cordera F, Arciero CA, Li T, Watson JC, Hoffman JP. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8): 2330-2336.
- Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. *World J Surg* 2007;31(1):147-54.
- Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ, Neal CP, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(7):892-7.
- Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, et al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas* 2011;40(6):951-5.
- 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):3323-32.
- 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):1900-7.
- Pai RK, Beck AH, Mitchem J, Linehan DC, Chang DT, et al. Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(2):228-34.
- Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):118-27.
- Sahin, T. T., T. Fujii, et al. (2011). "Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas." *Pancreas*.
- Yamada S, Nakao A, Fujii T, Sugimoto H, Kanazumi N, et al. Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery? *Pancreas.* 2009;38(1):e13-7.

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:**

### **3.1.3.3 Infiltration des Truncus coeliacus**

Insgesamt wurden 8 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Zwei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b- beurteilt, da in der Auswertung nicht direkt auf den Truncus coeliacus eingegangen wird. Eine weitere Studie wurde aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.

Ausgeschlossen wurden zwei Studien ohne fragenrelevante Vergleiche, eine Studie mit einer historischen Vergleichsgruppe, eine Studie mit weniger als 25 Patienten und ein Review ohne zusammenfassende Metaanalysen.



Tabelle 3.1.3.3a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration des Truncus coeliacus

Artikel <sup>21</sup>	Studientyp <sup>22</sup>	Patienten <sup>23</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>24</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>25</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>26</sup> / Evidenzstufe
Wang 2008 J. Gastrointest Surg	Mono-zentrische, retrospektive Studie, China, 01/1996-12/2005	von 214 Patienten mit Pankreaskopfkarzinom, 80 davon erhielten vaskuläre Resektion (134 erhielten Palliativtherapie); Arterienresektion (AR) bei 19 Patienten N= 19 (AR) , Alter 46 Jahre (Range 36-70), 78.9 % Männer,  <b>Indikation:</b> Tumorinvasion/“adhere“ der hepatischen Arterie, der superior mesenteric artery und der celiac artery; keine Stenose dieser Gefäße (und Durchführung der AR nur wenn prä-OP keine tatsächliche Invasion der Arterien feststellte.)  <b>Befallsmuster:</b> Siehe Indikation; Adenokarzinom (94.7 %), tatsächliche Blutgefäßinvasion bei 78.9% (AR)  <b>Behandlung:</b> Pankreatikoduodenektomie mit arterieller Resektion (Fortner Typ II OP);evtl. zusätzliche Venenresektion; post-OP systemische Chemotherapie mit Gemcitabine	Tumorinvasion/“adhere“ der hepatischen Arterie, der superior mesenteric artery und der celiac artery	die AR-Gruppe erhielt Pankreatikoduodenektomie mit arterieller Resektion (Fortner Typ II OP);evtl. zusätzliche Venenresektion	Endpunkte: QuoL, survival, treatment cost follow-up: bis 12/2007 oder bis zum Tod	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen  Indirekte Evidenz: Nur Survival für die gesamte AR-Gruppe angegeben, ohne einzelne Auflistung der HA, SMA und CT
Boggi 2009 Surgery	retrospektive Studie; Italien; 11/1987 bis 12/2004	N= 110 (Study Group, SG); medianes Alter: 64.9 (37-84) 48,2% Männer <b>Indikation:</b> Pankreatektomie; individuals without evidence of distant metastasis at the time of surgery and with histologically or cytologically proven diagno-	Isolated arterial resection vs. Kontrolle mit Palliativtherapie	Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion der peripankreatischen Gefäße (PPV) vs. Palliated patients	Endpunkte: Morbidität, Mortalität, Median survival	<b>2b-</b> Wegen indirekter Evidenz  Truncus coeliacus (CT)-Beteiligung

<sup>21</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>22</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>23</sup> Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>24</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>25</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>26</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?


Artikel <sup>21</sup>	Studientyp <sup>22</sup>	Patienten <sup>23</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>24</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>25</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>26</sup> / Evidenzstufe
		<p>sis of ductal adenocarcinoma of the pancreas</p> <p><b>Befallsmuster:</b> ASA-class of risk (I, II, III, IV, V):1,8,101,0,0 Patienten Tumordurchmesser: Median 4 cm (range 1.2-10.6); 39% erhielten Chemotherapie vor und nach OP; PPV-Infiltration bei 65% (64 Patienten), davon 26% infiltrierte Tunica Intima</p> <p><b>Behandlung:</b> StudyGroup (SG):Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion peripankreatischer Gefäße (PPV); Untergruppe IVR (isolated venous resection) mit n=84 (von 110 SG)</p>		<p>ohne Metastasen (Kontrolle1) vs. „konventionelle“ Pankreatektomie (Kontrolle 2)</p>		<p>wird im Methodenteil für die Obergruppe "Isolated arterial involvement" erwähnt nur CT-Beteiligung: n= 9 und CT/HA-Beteiligung: n=3</p>
<p><b>Bachelier 2011</b></p> <p>Journal of Surgical Oncology</p>	01/1990-12/2008	<p>N= 52, Alter 64 Jahre (Range 35-84), 42.3% Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> Pankreasresektion (Adenokarzinom, histologisch bestätigt)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> 12 Patienten mit locally advanced „unresectable“ tumor, 40 mit resectable Borderline-Tumor</p> <p>UICC TNM stage II A/II B/ III: 4/36/12</p> <p>Regional lymph nodes metastases: 41 (78.8%) patients.</p> <p>Histopathological grading of pancreatic adenocarcinoma was well/moderately/poorly differentiated: 6/27/19</p> <p>Histopathologic data showed arterial wall invasion (hepatic artery / celiac trunk / SMA): 4/15.3% (2/1/1)</p> <p>perineural invasion in 15 (57.7%), and no invasion in 7 (27.0%).</p> <p>Portal vein wall invasion was confirmed by the final histopathology in 29 patients (70.7%).</p>	<p>AR+ vs. AR- und patients who underwent a “major” AR of the celiac trunk or of the SMA, for a locally advanced “unresectable,” vs. patients who had “minor”AR of the hepatic artery or of its branches vs. no AR</p>	<p>Arterielle Resektion (Study-Group, AR+) vs. “matched group” (AR-) mit Pankreasresektion</p> <p>“26 consecutive patients who underwent a curative-intent pancreatic resection for adenocarcinoma of the pancreas with AR (AR+ group) were matched 1:1 to those of the whole series of pancreatic resection performed in our institution.”</p> <p>aus Tabelle1: Arterielle Resektion (Study-Group, AR+): 21 von 26 erhielten Portalvenenresektion vs. “matched group” (AR-) mit Pankreasresektion:</p>	<p>All patients were followed up every 6 months, no lost during follow-up</p>	<p><b>2b</b></p> <p>Wegen indirekter Evidenz</p> <p>Arterielle Resektion bei Befall der common hepatic Artery, right or left hepatic arteries, SMA oder Trunkus coeliacus, wenn curative intent</p>

Artikel <sup>21</sup>	Studientyp <sup>22</sup>	Patienten <sup>23</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>24</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>25</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>26</sup> / Evidenzstufe
		<b>Behandlung:</b> PD bei 24 Patienten, totale Pankreatektomie: 18 Patienten left splenopankreatektomie: 10 Patienten kombinierte SM-PV-Resektion: 41 (78.8%) additional Behandlungen: 8 neoadjuvante CTX: 3 (5.7%) adjuvante CTX: 37 (71.1%)		20 von 26 erhielten Portalvenenresektion		

Tabelle 3.1.3.3b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration des Truncus coeliacus

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>27</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
Wang 2008	214	VR (vein resection) vs. VP (vascular adhesion/ invasion) vs. AR (artery resection) vs. AP (artery adhesion / invasion)	61 / 89 / 19 / 45	AR vs. AP p=0.008  VR vs. VP p=0.103	<b>13 Monate / 12 Monate / 7 Monate/ 9 Monate</b>  <b>1-/2-Jahr OS:</b> 56±6% / 24%±6% 52±5% / 23±4% 16 ± 8% / 0% 40%±7% / ?  <b>3- / 5-Jahr OS:</b> 19 ±5% / 13 ±4% 11±3% / 1±1% 0% 10±5% / 0%			overall complications (AR-Gruppe): 36.8 %  15.8% post-OP Blutungen, 5.3% Thrombose, 21.1% Pancreatic fistula, 5.3% DGE  Reoperation: 15.8%  post-OP Krankenhausaufenthalt: 18 ± 7 Tage
Boggi 2009	72	Isolated arterial resection vs. Kontrolle mit Palliativ-therapie	12/60	0.002	<b>18 Monate/ 6 Monate</b>	N.A.	N.A.	
Bachelier 2011	52	Arterial resection yes vs. no	26/26	OS: 0.581  DFS: 0.637	<b>17 Monate / 12 Monate</b>  1- und 3- Jahres-OS: <b>65.9% und 22.0% / 50% und 17.6%</b>  1- und 3 –Jahres DFS: <b>31.6% und 5.3% / 35.4% und 10.1%</b>	N.A.	N.A.	aktuelle long-time-survival-rate: 15.3%

<sup>27</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>27</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS) 		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tu- mors t
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
	26	patients who underwent a “major” AR of the celiac trunk or of the SMA, for a locally advanced “unresectable,” vs. patients who had “mi- nor”AR of the hepatic artery or of its branches vs. no AR	12 / 14	0.773	3 years OS: <b>25.9% vs. 9.5% vs. 17.6%</b>	N.A.	N.A.	
	52	<b>Arterial wall invasion (yes vs. no)</b>				0.006	<b>RR 4.97</b> (1.58-16.66)	

## Referenzen

Bachellier, P., E. Rosso, et al. (2011). "Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? a case-matched controlled study." Journal of Surgical Oncology 103(1): 75-84.

Boggi, U., M. Del Chiaro, et al. (2009). "Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer." Surgery 146(5): 869-881.

Wang, C., H. Wu, et al. (2008). "Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study." J Gastrointest Surg 12(12): 2183-2190.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen):

Chua, T. C. and A. Saxena (2010). "Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review." J Gastrointest Surg 14(9): 1442-1452 (keine zusammenfassende Metaanalyse).

Hirano, S., S. Kondo, et al. (2007). "Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results." Ann Surg 246(1): 46-51. (< 25 Patienten)

Ouaissi, M., C. Hubert, et al. (2010). "Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure." World J Surg 34(11): 2648-2661 (Keine Ergebnisse zum Truncus coeliacus).

Sperti, C., M. Berselli, et al. (2010). "Distal pancreatectomy for body-tail pancreatic cancer: Is there a role for celiac axis resection?" Pancreatology 10(4): 491-498. (historischer Vergleich)

Yekebas, E. F., D. Bogoevski, et al. (2008). "En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients." Ann Surg 247(2): 300-309. (Ausschluss von Patienten mit Infiltration des Truncus coeliacus)

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:**

#### **3.1.3.4 Infiltration der Art. mes. sup.**

Ggf.: Bis zu welchem Infiltrationsausmaß ist eine Resektion möglich?

Insgesamt wurden 8 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Zwei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, zwei Studien wegen indirekter Evidenz mit dem Evidenzniveau 2b und zwei weitere Studie wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet. Ausgeschlossen wurden eine Studie mit einer historischen Vergleichsgruppe und ein Review ohne zusammenfassende Metaanalysen.

Tabelle 3.1.3.4a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration der Art. mes.sup.

Artikel <sup>28</sup>	Studientyp <sup>29</sup>	Patienten <sup>30</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>31</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>32</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>33</sup> / Evidenzstufe
Wang 2008 J. Gastrointest Surg	Mono-zentrische, retrospektive Studie, China, 01/1996-12/2005	<p>von 214 Patienten mit Pankreaskopfkarzinom, 80 davon erhielten vaskuläre Resektion (134 erhielten Palliativtherapie); Arterienresektion (AR) bei 19 Patienten</p> <p>N= 19 (AR) , Alter 46 Jahre (Range 36-70), 78.9 % Männer,</p> <p>Indikation: Tumorinvasion/“adhere“ der hepatischen Arterie, der superior mesenteric artery und der celiac artery; keine Stenose dieser Gefäße (und Durchführung der AR nur wenn prä-OP keine tatsächliche Invasion der Arterien festgestellt.)</p> <p>Befallsmuster: Siehe Indikation; Adenokarzinom (94.7 %)</p> <p>tatsächliche Blutgefäßinvasion bei 78.9% (AR)</p> <p>Behandlung: Pankreatikoduodenektomie mit arterieller Resektion (Fortner Typ II OP);evtl. zusätzliche Venenresektion; post-OP systemische Chemotherapie mit Gemcitabine</p>	Tumorinvasion/“adhere“ der hepatischen Arterie, der superior mesenteric artery und der celiac artery	die AR-Gruppe erhielt Pankreatikoduodenektomie mit arterieller Resektion (Fortner Typ II OP);evtl. zusätzliche Venenresektion	Endpunkte: QuoL, survival, treatment cost follow-up: bis 12/2007 oder bis zum Tod	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>Indirekte Evidenz: Nur Survival für die gesamte AR-Gruppe angegeben, ohne einzelne Auflistung der HA, SMA und CT</p>

<sup>28</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>29</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>30</sup> , Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>31</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>32</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>33</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?



Artikel <sup>28</sup>	Studientyp <sup>29</sup>	Patienten <sup>30</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>31</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>32</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>33</sup> / Evidenzstufe
<b>Yekebas 2008</b>  Ann Surg	04/1994-07/2005  monozentrisch  retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie,  Deutschland	N=585 , Alter 61 Jahre (Range 32 to 90), 60 % Männer,  <b>Indikation:</b> potentiell kurativer pancreatic, ampullary and distal common bile duct (CBD) cancer  <b>Befallsmuster:</b> histopathologisch bestätigtes pancreatic ductal adenocarcinoma/ampullary/distal bile duct carcinoma: 482 (82%)/54/49  R0/R1: 85,8%/14.2 %  histopathologisch bestätigte Gefäßinvasion bei 77 von 100 Adenokarzinompatienten (77%)  <b>Behandlung:</b> (siehe "Intervention in beiden Gruppen"); vaskuläre Resektion bei den 100 Patienten mit ductal Adenokarzinom (21%)  keine adjuvante CTX; pancreaticoduodenectomy (c-PD): 47% pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy (pp-PD): 30% distal splenopancreatectomy (DSP): 9% subtotal pancreatectomy (st-P): 7% total pancreatico-duodenectomy (t-PD): 6%	Gefäßinvasion ja/nein	449 (77%) erhielten Standard pancreatic resection und 136 (23%) erhielten en bloc vascular resection (VR+) wegen Infiltration pankreatischer maligner Tumore in Hauptgefäße  128 von 136 (VR+) erhielten portal oder superior mesenteric vein resection; 13 von 136 (VR+) erhielten Leberarterien- oder Sup. Mes. Arterien-Resektion; 5 von 136 (VR+) erhielten Kombination aus Resektion der mesenterico-portal axis und entweder Leberarterien- oder sup. mes. Arterien-Resektion;	Endpunkte: survival, in-hospital complication rates (Morbidität, Mortalität)  median follow-up: 14 Monate (range 3-139)	<b>2b-</b>  Indirekte Evidenz, nur Angaben zur allgemeinen Gefäßinvasion  In die Survival-Analyse gingen nur die Patienten mit echtem pankreatischem Adenokarzinom ein (n=482)  For survival analysis, 23 VR+ patients without vascular invasion in histopathology were pooled with VR-patients. This resulted in 405 patients without and 77 patients with vascular invasion representing the data base for further survival analysis  The overall survival did not differ between mesenterico-portal versus arterial resection (data not shown, P = 0.41)
<b>Boggi 2009</b>  Surgery	retrospektive Studie; Italien; 11/1987 bis 12/2004	N= 110 (Study Group, SG); medianes Alter: 64.9 (37-84) 48,2% Männer Indikation: Pankreatektomie; individuals without evidence of distant metastasis at the time of surgery and with histologically or cytologically proven diagnosis of	Isolated arterial resection vs. Kontrolle mit Palliativtherapie	Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion der peripankreatischen Gefäße (PPV) vs. Palliated patients ohne Metastasen (Kontrolle1) vs.	Endpunkte: Morbidität, Mortalität, Median survival	<b>2b-</b> Wegen indirekter Evidenz  : "Isolated arterial involvement: PC originating in the neck and/or medial body regions of the pancreas was

Artikel <sup>28</sup>	Studientyp <sup>29</sup>	Patienten <sup>30</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>31</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>32</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>33</sup> / Evidenzstufe
		<p>ductal adenocarcinoma of the pancreas</p> <p>Befallsmuster: ASA-class of risk (I, II, III, IV, V):1,8,101,0,0 Patienten</p> <p>Tumordurchmesser: Median 4 cm (range 1.2-10.6); 39% erhielten Chemotherapie vor und nach OP; PPV-Infiltration bei 65% (64 Patienten), davon 26% infiltrierte Tunica Intima</p> <p>Behandlung: StudyGroup (SG):Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion peripankreatischer Gefäße (PPV); Untergruppe IVR (isolated venous resection) mit n=84 (von 110 SG)</p>		„konventionelle“ Pankreatektomie (Kontrolle 2)		occasionally found to involve only the adjacent arteries (ie, common hepatic artery and/or celiac trunk). Additionally, pancreatic head cancers were sometimes found to encase replaced, or accessory, right hepatic arteries originating from the SMA. Involved arteries were resected en bloc with the specimen and reconstructed, when no or insufficient collateral supply was present.”
<p><b>Oaissi 2010</b></p> <p>World J Surg</p>	<p>retrospektiv, mono-zentrisch,</p> <p>01/1977-09/2008</p>	<p>N=149 , Alter 63 Jahre (Range 36-85), 40 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> duktales Adenokarzinom der Pankreas</p> <p>Befallsmuster der Gruppe mit venöser Resektion (n=59):medianeTumorgroÙe: 3 cm (1-4.5); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 11.9%/22%/59.3%/0%/6.8%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 5.1%/11.9%/6.8%/55.9%/18.6%/1.7%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 27.1%/62.7%/8.5%/1.7%;Resektion sränder R0/R1: 57.6%/42.4%</p> <p><b>Befallsmuster</b> der Gruppe mit arterieller Resektion (n=8): medianeTumorgroÙe: 2.7 cm (1-4); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 0%/25%/62.5%/0%/12.5%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 0%/12.5%/12.5%/50%/25%/0%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3:</p>	anterior SMA approach ja/nein	3 Gruppen: Gruppe A: keine Gefäßresektion; Gruppe B: Venenresektion und Gruppe C: Arterienresektion	<p>mean follow-up: 41 Monate</p> <p>median follow-up: 17 Monate (range 2-167)</p> <p>bis zu 10 Jahre follow-up; long-term-follow-up verfügbar für 93% (139 Patienten)</p>	<b>2b</b>

Artikel <sup>28</sup>	Studientyp <sup>29</sup>	Patienten <sup>30</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>31</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>32</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>33</sup> / Evidenzstufe
		<p>37.5%/50%/12.5%/0%; Resektionsränder R0/R1: 50%/50%</p> <p><b>Befallsmuster</b> ohne Gefäßinvasion (n=82): mediane Tumorgroße: 2.20 cm (0.5-5.6); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 4.9%/36.6%/52.4%/6.1%/0%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 8.5%/15.9%/25.6%/45.1%/0%/4.8%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 31.7%/51.2%/13.4%/3.7%; Resektionsränder R0/R1: 86.6%/13.4%</p> <p><b>Behandlung:</b>  Pancreatoduodenectomy: 136 (91.3%)  Total pancreatectomy: 13 Patienten  Anterior approach of SMA (superior mesenteric artery): 70 (47%)  Extended lymphadenectomy: 63 (42.3%)  coexistente Gefäßresektion: 67 (45%) mit isolierter Venenresektion bei 59 Patienten und coexistent venous and arterial Resektion bei 7 Patienten und isolierte Resektion der SMA bei 1 Patient;  PV-Resektion: 24  SMV-Resektion: 24  PV- mit SMV-Resektion: 18  SMA-Resektion: 1 Patient  allgem Leberarterien-Resektion: 2 Patienten</p>				
<b>Bachelier 2011</b>	01/1990-12/2008	<p>N= 52, Alter 64 Jahre (Range 35-84), 42.3% Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> Pankreasresektion (Adenokarzinom, histologisch bestätigt)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> 12 Patienten mit</p>	AR+ vs. AR- und patients who underwent a "major" AR of the celiac trunk or of the SMA, for a locally advanced "unresec-	Arterielle Resektion (Study-Group, AR+) vs. "matched group" (AR-) mit Pankreasresektion  "26 consecutive patients	followed every 6 months, no lost to follow-up	<b>2b</b> Arterielle Resektion bei Befall der common hepatic Artery, right or left hepatic arteries, SMA oder Trunkus coeliacus, wenn curative intent

Artikel <sup>28</sup>	Studientyp <sup>29</sup>	Patienten <sup>30</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>31</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>32</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>33</sup> / Evidenzstufe
		<p>locally advanced „unresectable“ tumor, 40 mit resectable Borderline-Tumor</p> <p>UICC TNM stage II A/II B/ III: 4/36/12</p> <p>Regional lymph nodes metastases: 41 (78.8%) patients.</p> <p>Histopathological grading of pancreatic adenocarcinoma was well/moderately/poorly differentiated: 6/27/19</p> <p>Histopathologic data showed arterial wall invasion (hepatic artery / celiac trunk / SMA): 4/15.3% (2/1/1)</p> <p>perineural invasion in 15 (57.7%), and no invasion in 7 (27.0%).</p> <p>Portal vein wall invasion was confirmed by the final histopathology in 29 patients (70.7%).</p> <p><b>Behandlung:</b>  PD bei 24 Patienten,  totale Pankreatektomie: 18 Patienten  left splenopankreatektomie: 10 Patienten  kombinierte SM-PV-Resektion: 41 (78.8%)  additional Behandlungen: 8  neoadjuvante CTX: 3 (5.7%)  adjuvante CTX: 37 (71.1%)</p>	<p>table.”</p> <p>vs.</p> <p>patients who had “minor” AR of the hepatic artery or of its branches</p> <p>vs.</p> <p>no AR</p>	<p>who underwent a curative-intent pancreatic resection for adenocarcinoma of the pancreas with AR (AR+ group) were matched 1:1 to those of the whole series of pancreatic resection performed in our institution.”</p> <p>aus Tabelle1:  Arterielle Resektion (Study-Group, AR+): 21 von 26 erhielten  Portalvenenresektion vs. “matched group” (AR-) mit Pankreasresektion: 20 von 26 erhielten Portalvenenresektion</p>		
<b>Shrikhande 2011</b> Langen-	Retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank	<p>N = 44; Alter 51 Jahre (range 19-76), 70.5 % Männer</p> <p>Indikation: Pankreaskarzinom mit</p>	Resektion der Art. mes.sup.	Sup. Mes. Artery first approach along with uncinate dissection vs.	Endpunkte: Prä-OP-Daten, Intra-OP-Daten, histologische Diagnose, pathologi-	<b>4</b> Keine Nachverfolgung nach Entlassung aus dem

Artikel <sup>28</sup>	Studientyp <sup>29</sup>	Patienten <sup>30</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>31</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>32</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>33</sup> / Evidenzstufe
becks	06/2009-04/2010	<p>Infiltration der Sup. Mes. Artery</p> <p>Befallsmuster:</p> <p>2 positive Resektionsränder</p> <p>Tumor periampullär/ Kopf/uncinate process/ Nacken/duodenal: 21/12/8/1/2</p> <p>node-negative disease: 48%</p> <p>Behandlung:</p> <p>30 Patienten erhielten Sup. Mes. Artery first approach along with uncinete dissection; 14 Patienten erhielten uncinete process first approach</p>		uncinate process first approach	sche Daten, post-OP-Krankenhausaufenthalt, post-OP Mortalität und Morbidität während Krankenhausaufenthalt;	Krankenhaus

Tabelle 3.1.3.4b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration der Art. mes.sup.

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
Wang 2008	214	VR (vein resection) vs. VP (vascular adhesion/ invasion) vs. AR (artery resection) vs. AP (artery adhesion / invasion)	61 / 89 / 19 / 45	AR vs. AP p=0.008  VR vs. VP p=0.103	<b>13 Monate / 12 Monate / 7 Monate/ 9 Monate</b>  <b>1-/2-Jahr OS:</b> 56±6% / 24±6% 52±5% / 23±4% 16 ± 8% / 0% 40%±7% / ?  <b>3- / 5-Jahr OS:</b> 19 ±5% / 13 ±4% 11±3% / 1±1% 0% 10±5% / 0%			overall complications (AR-Gruppe): 36.8 %  15.8% post-OP Blutungen, 5.3% Thrombose, 21.1% Pancreatic fistula, 5.3% DGE  Reoperation: 15.8%  post-OP Krankenhausaufenthalt: 18 ± 7 Tage
Yekebas 2008	482	Gefäßinvasion ja/nein	77/405	0.856       0.9	<b>15 Monate /16 Monate</b> (11.2–18.8)/ (14.0–17.9)  2- und 5-OS- ÜL: 33.7% und 14.6% / 35.9% und 17%	0.569	<b>RR: 1.063</b> (0.860–1.315)	Peri-OP Mortalität total (n=585)/mit (n=136)/ohne Gefäßinvasion (n=449): 3.9%/3.7%/4.0% (P=0.895)  medical complications total (n=585)/mit (n=136)/ohne Gefäßinvasion (n=449): 16.2%/15.4%/16.5% (P-Wert für Surgical morbidity: 0.719  OP-Dauer: 360 Minuten (220-520)/350 (220-520) /360 (250-500), P=0.23
Boggi 2009	72	Isolated arterial resec- tion vs. Kontrolle mit Palliativtherapie	12/60	0.002	<b>18 Monate/ 6 Monate</b>			

<b>Oassi 2010</b>	146	Anterior SMA-approach ja/nein	68/78	0.012	<b>HR DFS: 0.613</b> (0.418-0.899)	0.064	<b>HR DFS: 1.631</b> (0.972-2.735)	
<b>Bachellier 2011</b>	52	<b>Arterial resection yes vs. no</b>	26/26	OS: 0.581  DFS: 0.637	<b>17 Monate / 12 Monate</b>  1- und 3- Jahres-OS: <b>65.9% und 22.0% / 50% und 17.6%</b>  1- und 3 – Jahres DFS: <b>31.6% und 5.3% / 35.4% und 10.1%</b>	N.A.	N.A.	aktuelle long-time-survival-rate: 15.3%
		patients who underwent a “major” AR of the celiac trunk or of the SMA, for a locally advanced “unresectable,” vs. patients who had “minor” AR of the hepatic artery or of its branches vs. no AR	12 / 14	0.773	3 years OS: <b>25.9% vs. 9.5% vs. 17.6%</b>	N.A.	N.A.	
	52	<b>Arterial wall invasion (yes vs. no)</b>				0.006	<b>RR 4.97</b> (1.58-16.66)	
<b>Shrikhande 2011</b>	44	Sup. Mes. Artery first approach along with uncinate dissection vs. uncinate process first approach	30/14					mediane OP-Zeit: 457.5 Minuten/450 Minuten (range 330-630 Minuten/ 360-540 Minuten)  Overall Komplikationsrate 14/44 (31.8%)  medianer Krankenhausaufenthalt: 13 Tage (range 9-61)  Mortalität: 2/44 (4.5%)

### Referenzen

Bachellier, P., E. Rosso, et al. (2011). "Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? a case-matched controlled study." Journal of Surgical Oncology 103(1): 75-84.

Boggi, U., M. Del Chiaro, et al. (2009). "Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer." Surgery 146(5): 869-881.

Ouaissi, M., C. Hubert, et al. (2010). "Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure." World J Surg 34(11): 2648-2661.

Shrikhande, S. V., S. G. Barreto, et al. (2011). "Superior mesenteric artery first combined with uncinate process approach versus uncinate process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes." Langenbeck's Archives of Surgery: 1-8.

Wang, C., H. Wu, et al. (2008). "Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study." J Gastrointest Surg 12(12): 2183-2190.

Yekebas, E. F., D. Bogoevski, et al. (2008). "En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients." Ann Surg 247(2): 300-309.

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Chua, T. C. and A. Saxena (2010). "Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review." J Gastrointest Surg 14(9): 1442-1452 (keine zusammenfassende Metaanalyse).

Kurosaki, I., M. Minagawa, et al. (2011). "Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreaticoduodenectomy for cancer of the pancreatic head." Journal of the Pancreas 12(3): 220-229. (historischer Vergleich)



**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

### **3.1.3.5 Infiltration der Pfortader**

Ggf.: Bis zu welchem Infiltrationsausmaß ist eine Resektion möglich?

Insgesamt wurden 19 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Sechs Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, vier Studien wegen indirekter Evidenz oder fehlenden Angaben zur Nachbeobachtungszeit mit dem Evidenzniveau 2b- und drei weitere Studie wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.

Ausgeschlossen wurden drei Reviews (zwei ohne zusammenfassende Metaanalyse und ein Review ohne systematische Suche), zwei Studien ohne Vergleichsgruppe und eine in italienischer Sprache veröffentlichte Studie.

Tabelle 3.1.3.5a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration der Pfortader

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
<b>Al-Haddad 2007</b>  J Gastrointest Surg	Retrospektive, monozentrische Studie  02/1998-02/2005	N=104, Alter 71 Jahre (Range 39-89), 56% Männer,  <b>Indikation:</b> pancreatic adenocarcinoma  <b>Befallsmuster</b> R-Gruppe/VR-Gruppe/P-Gruppe: advanced T-Stage (T3-4): 48%/91%/100%, nodal metastasis: 48%/59%/21%, distant metastasis: 4%/5%/61%, duktales Adenokarzinom: n=42/17/27  histologische Bestätigung einer Infiltration von PV oder SMV (von n=22) ja/nein/no data: 14 (64%) / 5 (23%) / 3 (14%)  <b>Behandlung</b> R-Gruppe/VR-Gruppe/P-Gruppe: PD: 70%/86%/N.A., Totale Pankreatektomie: 11%/9%/-, distale PD: 19%/5%/-  Adjuvante/Palliativtherapie: 52%/59%/85%, Chemoradiotherapie: 44%/55%/82%, nur CTX: 6%/4%/0%, nur Radiotherapie: 2%/0/0	Survival mit/ohne Gefäßresektion (R-Gruppe vs. VR-Gruppe vs. P-Gruppe)  R-Gruppe vs. VR-Gruppe  3-Jahres-Survival P-Gruppe vs. VR-Gruppe  PV oder SMV-Rekonstruktion (R- vs. VR-Gruppe)  Resektion (R- und VR vs. P-Gruppe)	VR-Gruppe erhielt Gefäßrekonstruktion der SMV und PV vs. Zwei Kontrollgruppen:  Palliativtherapie (n=28; P-Gruppe) vs. exploratory laparotomy mit pancreatectomy ohne need for PV oder SMV-Rekonstruktion (n=54; R-Gruppe)	Endpunkte: Survival  median follow-up für R-, VR- und P-Gruppe: 339, 264, 130 Tage	<b>2b</b>
<b>Fukuda 2007</b>  Archives Surg	retrospektive klinische Studie  01/1990-12/2002	N=121, ≤70/>70 Jahre: 86/35, 48 % Männer,  <b>Indikation:</b> kurative* Pankreasresektion bei duktalem Adenokarzinom (*definiert als makroskopisch und mikroskopisch	PV-Resektion (nein/ja)  PV-Invasion (negativ/positiv)  Tiefe der PV-Invasion:	37 (30.6%) mit PV-Resektion, 84 ohne PV-Resektion	Endpunkte: Survival, predictive factors for the depth of Portalvenenwand-Invasion (Mortalität, Morbidität)	<b>2b</b>

<sup>34</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>35</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und -ort

<sup>36</sup> Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>37</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>38</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>39</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
		<p>bestätigte komplette Tumorbeseitigung mit klaren Pankreas-, Gallenblasen-, PV- und Retroperitoneum-rändern)</p> <p><b>Befallsmuster:</b></p> <p>PV-Invasion negativ/positiv: n= 93/n=28  Invasion der Adventitia/Tunica media oder intima: n=106/n=15 Tumorgröße ≥45/&lt;45: n=34/n=87 Lymphknotenmetastasen: 80 Personen  Tumordifferenzierung well or moderate/poor: n=99/n=22</p> <p><b>Behandlung:</b></p> <p>PD: n=101, TP: n=20</p>	keine Invasion der Adventitia/ Invasion der Tunica media oder intima		mean±SD follow-up was 22.0±20.2 months (range, 1.8-104.5 months; median, 13.6 months).	
<p><b>Kurosaki 2008</b></p> <p>J Gastrointest Surg</p>	<p>Retro-spektive Studie</p> <p>1987-2005</p>	<p>N=251, Alter 66 Jahre, 60% Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> cholangiocarcinoma, gallbladder carcinoma, invasive ductal carcinoma for pancreas</p> <p><b>Befallsmuster:</b> pancreatic head carcinoma (n=77), biliary tract carcinoma (n=174), hilar cholangiocarcinoma (49), intrahepatic cholangiocarcinoma involving the porta hepatis (n=7), and DGC (118), middle and distal cholangiocarcinoma (68) and gallbladder carcinoma (50)</p> <p><b>Behandlung</b>(total): major hepatectomy (n=73); pancreaticoduodenectomy (n=156); hepatopancreaticoduodenectomy (n=22)</p>	<p>VR bei pancreatic head carcinoma (nein/ja)</p> <p>Mikroskopische Portalveneninvasion aller Patienten, die VR erhielten (nein/ja)</p> <p>Mikroskopische Portalveneninvasion bei pancreatic head carcinoma (nein/ja)</p> <p>Mikroskopische Invasion der Venenwand (nein/ja)</p>	<p>Mit superior mesenteric and portal vein resection: major hepatectomy with hilar dissection (n=11; 15%), pancreaticoduodenectomy with or without gastrectomy (n=38; 24.4%), pancreaticoduodenectomy (n=7; 31.8%)</p> <p>ohne superior mesenteric and portal vein resection: major hepatectomy (n=62; 75%), pancreaticoduodenectomy with or without gastrectomy (n=118; 75.6%), hepatopancreaticoduodenectomy (n=15; 68.2%)</p>	<p>Endpunkte: prä-OP Variablen, surgical findings, post-OP Komplikationen während Krankenhausaufenthalt, Survival</p>	<b>2b</b>
<p><b>Illuminati 2008</b></p> <p>Surg Today</p>	<p>Mono-zentrische Studie, retrospektiver Ver-</p>	<p>N=108</p> <p><b>Indikation:</b> carcinoma of the pancreas head involving the portal or superior</p>	<p>portal or superior mesenteric vein involvement vs. Keine Gefäßinvasion</p>		<p>Endpunkte: Overall Survival (median und 3-Jahres-survival)</p>	<p><b>4</b></p> <p>Univariate Analyse ohne Kontrolle von Störgrö-</p>

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
	gleich  01/2000 bis 12/2005, Italien	mesenteric vein over a length of 2 cm or less(n=29)/Pankreasresektion bei Patienten ohne Gefäßinvasion (n=108)  <b>Befallsmuster:</b>  Primärtumor Pankreaskopf/Pankreaskörper und Schwanz: 66%/34% (nur Gruppe mit Gefäßinvasion) ØTumörgröße (prä-OP-scan): 3.1 cm (range 1.7-9.9) (nur Gruppe mit Gefäßinvasion)  ductal Adenokarzinom: 27(nur Gruppe mit Gefäßinvasion)  <b>Behandlung:</b> patients underwent a macroscopically curative resection of the pancreas en bloc with the involved segment of the vein/ k.A. zu Behandlung der Gruppe ohne Gefäßinvasion Pankreatikoduodenektomie: 17 von 29 Patienten(nur Gruppe mit Gefäßinvasion) totale Pankreatektomie: 2 von 29 Patienten(nur Gruppe mit Gefäßinvasion) The venous reconstruction procedures included a tangential resection/ lateral suture in 15 cases, a resection/end-to-end anastomosis in 11, and a resection/patch closure in 3 (nur Gruppe mit Gefäßinvasion).			28 patients who survived the operation were followed up for a mean period of 19 months (range 3–52months). No patient was lost to follow-up	ßen
<b>Wang 2008</b>  J. Gastrointest Surg	Mono-zentrische, retrospektive Studie, China, 01/1996-12/2005	von 214 Patienten mit Pankreaskopfkarcinom, 80 davon erhielten vaskuläre Resektion (134 erhielten Palliativtherapie); Venenresektion (VR) bei 61 Patienten;  N= 61 (VR) , Alter 52 Jahre (Range 28-72), 62.3 % Männer,  <b>Indikation:</b> „adhered/invaded“ portal vein/superior mesenteric vein/superior	„adhered/invaded“ portal vein/superior mesenteric vein/superior mesenteric portal vein confluence	die VR-Gruppe erhielt Pankreatikoduodenektomie mit „independent“ Venenresektion	Endpunkte: QuoL, survival, treatment cost follow-up: bis 12/2007 oder bis zum Tod	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen  Indirekte Evidenz: Nur Survival für die gesamte AR-Gruppe angegeben,

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
		<p>mesenteric portal vein confluence; ohne totale Okklusion der Gefäße; (wenn Tumor formed convexity against the vein or tumor partially encircled the vein; Länge der involvierten Vene &lt; 5 cm)</p> <p>Befallsmuster: Siehe Indikation;</p> <p>Adenokarzinom: 91.8%</p> <p>tatsächliche Blutgefäßinvasion bei 68.9 %</p> <p>Behandlung: Pankreatikoduodenektomie mit arterieller Resektion (Fortner Typ II OP); evtl. zusätzliche Venenresektion; post-OP systemische Chemotherapie mit Gemcitabine</p>				ohne einzelne Auflistung der HA, SMA und CT
<p><b>Yekebas 2008</b></p> <p>Ann Surg</p>	<p>04/1994-07/2005</p> <p>monozentrisch</p> <p>retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie,</p> <p>Deutschland</p>	<p>N=585 , Alter 61 Jahre (Range 32 to 90), 60 % Männer,</p> <p>Indikation: potentiell kurativer pancreatic, ampullary and distal common bile duct (CBD) cancer</p> <p>Befallsmuster:</p> <p>histopathologisch bestätigtes pancreatic ductal adenocarcinoma/ampullary/distal bile duct carcinoma: 482 (82%)/54/49</p> <p>R0/R1: 85,8%/14.2 %</p> <p>histopathologisch bestätigte Gefäßinvasion bei 77 von 100 Adenokarzinompatienten (77%)</p> <p>Behandlung: (siehe "Intervention in beiden Gruppen");</p> <p>vaskuläre Resektion bei den 100 Patienten mit ductal Adenokarzinom (21%)</p> <p>keine adjuvante CTX;</p> <p>pancreaticoduodenectomy (c-PD): 47%</p>	Gefäßinvasion ja/nein	<p>449 (77%) erhielten Standard pancreatic resection und 136 (23%) erhielten en bloc vascular resection (VR+) wegen Infiltration pankreatischer maligner Tumore in Hauptgefäße</p> <p>128 von 136 (VR+) erhielten portal oder superior mesenteric vein resection; 13 von 136 (VR+) erhielten Leberarterien- oder Sup. Mes. Arterien-Resektion; 5 von 136 (VR+) erhielten Kombination aus Resektion der mesenterico-portal axis und entweder Leberarterien- oder sup. mes. Arterien-Resektion;</p>	<p>Endpunkte: survival, in-hospital complication rates (Morbidität, Mortalität)</p> <p>median follow-up: 14 Monate (range 3-139)</p>	<p><b>2b-</b></p> <p>Indirekte Evidenz, nur gaben zur allgemeinen Gefäßinvasion</p> <p>In die Survival-Analyse gingen nur die Patienten mit echtem pankreatischem Adenokarzinom ein (n=482)</p> <p>For survival analysis, 23 VR+□ patients without vascular invasion in histopathology were pooled with VR-□ patients. This resulted in 405 patients without and 77 patients with vascular invasion representing the data base for further survival analysis</p> <p>The overall survival did</p>

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
		<p>pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy (pp-PD): 30%</p> <p>distal splenopancreatectomy (DSP): 9%</p> <p>subtotal pancreatectomy (st-P): 7%</p> <p>total pancreatico-duodenectomy (t-PD): 6%</p>				not differ between mesenterico-portal versus arterial resection (data not shown, P = 0.41).
<b>Boggi 2009</b> Surgery	retrospektive Studie; Italien; 11/1987 bis 12/2004	<p>N= 110 (Study Group, SG); medianes Alter: 64.9 (37-84) 48,2% Männer Indikation: Pankreatektomie; individuals without evidence of distant metastasis at the time of surgery and with histologically or cytologically proven diagnosis of ductal adenocarcinoma of the pancreas Befallsmuster: ASA-class of risk (I, II, III, IV, V):1,8,101,0,0 Patienten Tumordurchmesser: Median 4 cm (range 1.2-10.6); 39% erhielten Chemotherapie vor und nach OP; PPV-Infiltration bei 65% (64 Patienten), davon 26% infiltrierte Tunica Intima Behandlung: StudyGroup (SG):Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion peripankreatischer Gefäße (PPV); Untergruppe IVR (isolated venous resection) mit n=84 (von 110 SG)</p>	Isolated venous resection vs. Kontrolle mit Palliativtherapie	Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion der peripankreatischen Gefäße (PPV) vs. Palliated patients ohne Metastasen (Kontrolle1) vs. „konventionelle“ Pankreatektomie (Kontrolle 2)	Endpunkte: Morbidität, Mortalität, Median survival	<p><b>2b-</b> Wegen indirekter Evidenz</p> <p>Isolated venous involvement: The vein presumed to be involved was dissected off above and below the tumor. In the majority of patients, the retroperitoneal margin was approached from the left, medial, aspect of the superior mesenteric vein (SMV). Dissecting from distal to proximal, the right lateral aspect of the superior mesenteric artery (SMA) was then skeletonized down to the aorta leaving the pancreatic head attached only to the involved venous segment (Fig 2).</p>
<b>Kaneoka 2009</b> J Surg	Retrospektiv aus einer Datenbank mit 221 Pankreaskarzi-	<p>N= 84 , Alter 65 Jahre (Range 42-84), 60% Männer, <b>Indikation:</b> invasive pancreatic head adenocarcinoma</p>	Portalvenenresektion (PVR) ja/nein	mit Portalvenenresektion: 42 Patienten, davon erhielten 27 Segmentale Resektion mit end-to-end anastomosis und 15 Pati-	Endpunkte: Histopathologische Parameter und Survival um prognostische Faktoren zu bestätigen; Mortalität, Morbidität;	<b>2b</b>

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
	nom-Patienten  Mono-zentrisch  03/1993-12/2006, Japan	<p><b>Befallsmuster:</b> Tumorgröße (&lt;2, 2-4, &gt;4): 12, 55, 17 Patienten</p> <p>Tumorgrad well/moderatly/poor: 24/54/6 Patienten</p> <p>histologisch Node positiv ohnePVR/mit PVR : 43%/62%</p> <p>histologisch Plexus positiv ohne/mit PVR: 0/29%</p> <p>histologisch PV/SMV positiv: 0/60%</p> <p>R0 bei ohne/mit PVR: 93%/76%      R1 bei ohne/mit PVR: 3/10 Patienten</p> <p>Stage (UICC) IA/iB/IIA/IIB/III/IV: 6/6/30/38/2/4 Patienten</p> <p><b>Behandlung:</b> PD: n=21 pyloruspreserving PD: n=63 keine neoadjuvante CTX intra-OP radiation: 13 Patienten adjuvante Therapie: 6 Patienten</p>		enten autologous vein graft using an external iliac vein	mean follow-up: 32 ± 4 Monate (range, 0-150)	
<b>Toomey 2009</b>  Am Surg.	retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank  mono-zentrisch,  ab 1995,  Florida, USA	<p>N= 220 , Alter 68.68 ± Jahre, 49% Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> Pankreas-Adenokarzinom</p> <p><b>Befallsmuster:</b> R0/R1: 165/55 Patienten</p> <p>Stage IA/IB/IIA/IIB: 10/40/43/127 Patienten</p> <p><b>Behandlung:</b> Resektion der Portalvene oder der major tributaries: n=48 (Portalvene: n=38; SMV: n=9, Milz: n=1)</p> <p>Rekonstruktion mittels lateral venorrhaphy/saphenous vein grafts/end-to-end-anastomosis: 44/2/2 Patienten</p>	mit/ohne Portalvenenresektion  R1/R0 bei mit/ohne Portalvenenresektion	Pankreatikoduodenektomie bei allen Patienten mit/ohne Portalvenenresektion	Endpunkte: survival	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>7 Patienten (20%) in der PVR-Gruppe überlebten länger als 4 Jahre, davon lebten 2009 noch 4;</p>

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
<b>Chakravarty 2010</b>  wjg	retrospektiv, mono-zentrisch  01/1996-12/2006	N=87, Alter (Range), % Männer  <b>Indikation:</b> stage II Adenokarzinom des Pankreaskopfes und uncinata process  <b>Befallsmuster:</b> Tumor pancreatic head/uncinate process/beides: n=80/1/6, Stage IIA/IIB: n=14/73 Resektionsränder Negativ/Positiv: n=58/27 Differenzierung well/moderately/poorly: n=25/45/15 Behandlung der Gruppe mit PV-SMV-Resektion: 12 von 87 (13.8%) erhielten PD (n=8) oder PPPD (n=4); curative OP war bei allen 12 Patienten möglich (100%) adjuvante Therapie: 66.7%  <b>Behandlung</b> der Gruppe ohne PV-SMV-Resektion: 75 von 87 (86.2 %) erhielten PD (n=57) oder PPPD (n=18) curative OP war nur bei 48 Patienten möglich (64.0%) adjuvante Therapie: 54.7% adjuvante Therapie aller Patienten (ja/nein): 53/32	mit/ohne PV - SMV Resektion  Kurabilität bei mit/ohne Gefäßresektion	mit vs. ohne PV-SMV-Resektion	median time of follow-up: 10.36 Monate (range 1.18-61.68), last follow up date: 12/2007	<b>2b-</b>  Indirekte Evidenz: PV und SMV nicht getrennt ausgewertet.
<b>Oaissi 2010</b>  World J Surg	retrospektiv, mono-zentrisch,  01/1977-09/2008	N=149 , Alter 63 Jahre (Range 36-85), 40 % Männer,  <b>Indikation:</b> duktales Adenokarzinom Befallsmuster der Gruppe mit venöser Resektion (n= 59): mediane Tumorgröße: 3 cm (1-4.5); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 11.9%/22%/59.3%/0%/6.8%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 5.1%/11.9%/6.8%/55.9%/18.6%/1.7%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3:	Venöse Resektion ja/nein	3 Gruppen: Gruppe A: keine Gefäßresektion; Gruppe B: Venenresektion und Gruppe C: Arterienresektion	mean follow-up: 41 Monate median follow-up: 17 Monate (range 2-167)  bis zu 10 Jahre follow-up; long-term-follow-up verfügbar für 93% (139 Patienten)	<b>2b</b>



Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
		<p>27.1%/62.7%/8.5%/1.7%; Resektionsränder R0/R1: 57.6%/42.4%</p> <p><b>Befallsmuster</b> der Gruppe mit arterieller Resektion (n= 8): mediane TumorgroÙe: 2.7 cm (1-4); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 0%/25%/62.5%/0%/12.5%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 0%/12.5%/12.5%/50%/25%/0%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 37.5%/50%/12.5%/0%; Resektionsränder R0/R1: 50%/50%</p> <p>Befallsmuster ohne Gefäßinvasion (n=82): mediane TumorgroÙe: 2.20 cm (0.5-5.6); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 4.9%/36.6%/52.4%/6.1%/0%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 8.5%/15.9%/25.6%/45.1%/0%/4.8%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 31.7%/51.2%/13.4%/3.7%; Resektionsränder R0/R1: 86.6%/13.4%</p> <p><b>Behandlung:</b>  Pancreatoduodenectomy: 136 (91.3%)  Total pancreatectomy: 13 Patienten  Anterior approach of SMA (superior mesenteric artery): 70 (47%)  Extended lymphadenectomy: 63 (42.3%)  coexistente Gefäßresektion: 67 (45%) mit isolierter Venenresektion bei 59 Patienten und coexistent venous and arterial Resektion bei 7 Patienten und isolierte Resektion der SMA bei 1 Patient;  PV-Resektion: 24  SMV-Resektion: 24  PV- mit SMV-Resektion: 18  SMA-Resektion: 1 Patient  allgem Leberarterien-Resektion: 2 Patienten</p>				

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
<b>Bachellier 2011</b>  J Surg Onc	01/1990-12/2008	N= 52, Alter 64 Jahre (Range 35-84), 42.3% Männer,  <b>Indikation:</b> Pankreasresektion (Adenokarzinom, histologisch bestätigt)  <b>Befallsmuster:</b> 12 Patienten mit locally advanced „unresectable“ tumor, 40 mit resectable Borderline-Tumor  UICC TNM stage II A/II B/ III: 4/36/12 Regional lymph nodes metastases: 41 (78.8%) patients.  Histopathological grading of pancreatic adenocarcinoma was well/moderately /poorly differentiated: 6/27/19 Histopathologic data showed arterial wall invasion (hepatic artery / celiac trunk / SMA): 4/15.3% (2/1/1) perineural invasion in 15 (57.7%), and no invasion in 7 (27.0%). Portal vein wall invasion was confirmed by the final histopathology in 29 patients (70.7%).  <b>Behandlung:</b> PD bei 24 Patienten, totale Pankreatektomie: 18 Patienten left splenopankreatektomie: 10 Patienten kombinierte SM-PV-Resektion: 41 (78.8%) additional Behandlungen: 8 neoadjuvante CTX: 3 (5.7%) adjuvante CTX: 37 (71.1%)	AR+ vs. AR- und patients who underwent a “major” AR of the celiac trunk or of the SMA, for a locally advanced “unresectable,” vs. patients who had “minor”AR of the hepatic artery or of its branches vs. no AR	Arterielle Resektion (Study-Group, AR+) vs. “matched group” (AR-) mit Pankreasresektion  “26 consecutive patients who underwent a curative-intent pancreatic resection for adenocarcinoma of the pancreas with AR (AR+ group) were matched 1:1 to those of the whole series of pancreatic resection performed in our institution.”  aus Tabelle1: Arterielle Resektion (Study-Group, AR+): 21 von 26 erhielten Portalvenenresektion vs. “matched group” (AR-) mit Pankreasresektion: 20 von 26 erhielten Portalvenenresektion		<b>2b</b>  Arterielle Resektion bei Befall der common hepatic Artery, right or left hepatic arteries, SMA oder Trunkus coeliacus, wenn curative intent
<b>Han 2011</b>  <b>Pankreas</b>	retrospektiv  uni- und multivariate Analyse  mono-zentrisch	N= 60 , Alter 63 Jahre (Range 42-83), 53 % Männer,  Indikation: Adenokarzinom mit Portalvenen- und Sup. mes. Venen-Invasion (PV-SMV) und R0-Resektion  Befallsmuster: histologische PV-SMV-Invasion bei n=15	PV/SMV-Invasion nein/ja  Tiefe der PV/SMV-Invasion (keine Invasion/Adventitia und Media/Intima)  Intima-Invasion (nein/ja)	PD mit/ohne PV-SMV-Resektion	Endpunkt: survival,	<b>2b-</b>  <b>Keine Information zur Follow-up Periode</b>

Artikel <sup>34</sup>	Studientyp <sup>35</sup>	Patienten <sup>36</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>37</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>38</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>39</sup> / Evidenzstufe
	08/2001-12/2007	<p>(78.9%) von 19 PV-SMV-Resektionen (21% hatten nur fibröse Adhäsion)</p> <p>keine prä-OP festgestellten Metastasen, histopathologische Lymphknotenmetastasen: 75% (n=45)</p> <p>AJCC/UICC Stage T1/T2/T3: 5%/1.7%/93.3% (n=3/1/56)</p> <p>Differenzierung well/moderately/poorly: 8.3%/66.7%/ 16.7% (n=5/40/10)</p> <p>perineural/lymphatic/Blutgefäßinvasion: 90%/81.7%/55.0% (n=54/49/33)</p> <p>Tumorgroße (<math>\leq 3</math>/ <math>&gt;3</math>): n= 31/ 29</p> <p>mean Tumorsize: 3.1 cm (range 1.5-7.0)</p> <p>R0: 100%</p> <p>Behandlung:</p> <p>PV-SMV-Resektion: 31.7% (n=19), segmental mit end-to-end-Anastomosis/wedge: n=17/n=2 Patienten</p> <p>post-OP Chemoradiation (auf Basis von 5-Fluorouracil): 61.6 % (n=37)</p> <p>PD : 26.7% (n=16)</p> <p>ppPD: 66.7% (n=40)</p> <p>totale Pankreatektomie: 6.6% (n=4)</p>				

Tabelle 3.1.3.5b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration der Pfortader

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
Al-Haddad 2007	104	Survival mit/ohne Gefäßresektion (R-Gruppe vs. VR-Gruppe vs. P-Gruppe)	54/22/28		<b>1-, 2-, 3-, 4-, 5-Jahres Survival:</b> 64.7% (50.2-79.2), 49.6% (33.5-65.7), 33.5% (14.9-52.1), 25.1 (5.1-45.1), 25.1 (5.1-45.1)/41.9% (19.4-64.4), 30.0% (8.6-51.4), 20.0% (0-41.4), 20% (0-41.4)/ 38.4% (16.4-60.4), 15.4% (0-34.0), 15.4 (0-34.0)			keiner der 76 Patienten mit Resektionen starb innerhalb der ersten 30 Tage nach OP.  In der Palliativgruppe starben 2 Patienten innerhalb 30 Tagen nach OP.
	76	R-Gruppe vs. VR-Gruppe	54/22	0.18	33.5%/20%			
	50	3-Jahres-Survival P-Gruppe vs. VR-Gruppe	28/22	0.23	15%/20%			
	76	PV oder SMV-Rekonstruktion (R- vs. VR-Gruppe)	54/22			0.18	HR 1.80 (0.76-4.22)	
	104	Resektion (R- und VR vs. P-Gruppe)	76/28			0.23	HR 0.55 (0.20-1.47)	
Fukuda 2007	121	PV-Resektion (nein/ja)	84/37	0.55 (OS) 0.61 (DSF)	<b>1- und 3-Jahres-OS (%): 63.4 und 28.4/47.7 und 26.8</b> 1- und 3-Jahres-DSF (%): 46.6 und 17.4/ 30.3 und 16.9			Morbidität: 38.1%/32.4%, P=0.46  Mortalität: 2.4% (2/84)/2.7% (1/37), P=0.94
	121	PV-Invasion (negativ/positiv)	93/28	0.08 (OS) 0.23 (DSF)	<b>1- und 3-Jahres-OS(%): 64.8 und 30.2/44.9 und 15.4</b> 1- und 3-Jahres-DSF(%): 46.3 und 17.9/ 25.1 und 12.5			

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
	121	<b>Tiefe der PV-Invasion: keine Invasion der Adventitia/ Invasion der Tunica media oder intima</b>	106/15	0.01 (OS) 0.02 (DSF)	<b>1- und 3-Jahres-OS(%):</b> <b>63.9 und 29.9/ 21.5 und 14.4</b> 1- und 3-Jahres-DSF(%): 45.6 und 18.6/ 14.7 und 7.3	0.01 (OS)  0.02 (DFS)	<b>HR (OS) 2.30</b> (1.21-4.37)  <b>HR (DFS) 2.05</b> (1.12-3.77)	therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
<b>Kurosaki 2008</b>	76	<b>VR bei pancreatic head carcinoma (nein/ja)</b>	42/34	0.3298	<b>20.3 Monate / 20.0 Monate</b>			median OP-Zeit (beide Gruppen): 510 Minuten  Komplikationen (N=251):therapieassoziierte Todesfälle und in-hospital deaths aller Patienten: 6% (15),
	54	<b>Mikrosko-pische Portalvenen-invasion aller Patienten, die VR erhielten (nein/ja)</b>	29/26 (?) (*unter Ausschluss 2 OP-Toter)			0.033	<b>RiskRatio: 2.19</b> (1.06-4.51)	therapieassoziierte Todesfälle (mit/ohne VR): 3.6% (2) /2.1% (4)
	76	<b>Mikroskopische Portalvenen-invasion bei pancreatic head carcinoma (nein/ja)</b>	62/14	0.0228	<b>20.3 Monate /12.2 Monate</b>			in-hospital deaths (mit/ohne VR): 3.6 (2)/3.6% (7)  Morbiditätsrate bei Pankreas-kopf-Karzinom (mit/ohne VR): 34.3%/23.8%
	54	<b>Mikroskopische Invasion der Venenwand (nein/ja)</b>	28/26	0.0041	<b>29.2 Monate (12.8-45.6)/ 12.2 Monate (0.0-29.6)</b>			
<b>Illuminati 2008</b>	137	<b>portal or superior mesenteric vein involvement vs. Keine Gefäßinvasion</b>	29/108	p>0.05	<b>19 Monate/21 Monate</b>  mean 3-Jahres survival: 17%/19%			operative Mortalität: 3.4%/3.7% operative Morbidität: 21%/19% mean OP-Dauer: 330 Minuten/220 Minuten  mean post-OP Krankenhausaufenthalt: 16 Tage/18 Tage

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
<b>Wang 2008</b>	214	<b>VR (vein resection) vs. VP (vascular adhesion/ invasion) vs. AR (artery resection) vs. AP (artery adhesion / invasion)</b>	61 / 89 / 19 / 45	AR vs. AP p=0.008  VR vs. VP p=0.103	<b>13 Monate / 12 Monate / 7 Monate/ 9 Monate</b>  <b>1-/2-Jahr OS:</b> 56±6% / 24%±6% 52±5% / 23±4% 16 ± 8% / 0% 40%±7% / ?  <b>3- / 5-Jahr OS:</b> 19 ±5% / 13 ±4% 11±3% / 1±1% 0% 10±5% / 0%			therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)  overall complications (VR-Gruppe): 22.9 %  0% post-OP Blutungen, 3.3% Thrombose, 16.4% Pancreatic fistula, 0% DGE, 3.3% Wundinfektion, 3.3 biliary leak  Reoperation: 1.6%  post-OP Krankenhausaufenthalt: 16 ± 5 Tage
<b>Yekebas 2008</b>	482	<b>Gefäßinvasion ja/nein</b>	77/405			0.569	<b>RR 1.063</b> (0.860-1.315)	
<b>Boggi 2009</b>	142	<b>Isolated venous resection vs. Kontrolle mit Palliativtherapie</b>	82/60	< 0.001	<b>9 Monate/18 Monate</b>			
	96	<b>IVR nein/ja</b>	72/24		<b>20 Monate (13-27)/ 15 Monate (12-18)</b>  1,3,5-Jahres-ÜL: 70%,20%, 15%/56%/14%/14%			
<b>Kaneoka 2009</b>	84	<b>mit vs. ohne Portalvenenresektion</b>	42/42	0.039	<b>26 Monate /12 Monate</b>  5-Jahres-ÜL: 32%/17%			Morbidität: 33%/43%, P=0.37  Mortalität: 4.8%/0%, P=0.15  OP-Dauer: 342 ± 14 (160-555)/306 ± 14 (140-531), P=0.084

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
	42	Länge der Portalvenenresektion kurz/lang (Short < 3 cm vs. Long ≥ 3 cm)	15/27	0.017	<b>22 Monate /11 Monate</b> 5-Jahres-ÜL: 39%/4%			
Toomey 2009	220	mit/ohne Portalvenenresektion	48/172	0.84	<b>18.26 ± 26 Monate/</b> <b>17.24 ± 24 Monate</b>			peri-OP Mortalität: 0%/2.3% Mortalität im Krankenhaus: 4.2%/2.9%
	165	R0 mit/ohne Portalvenenresektion	35/130	0.79	<b>20.28 ± 29.1/</b> <b>20.25±21.9 Monate</b>			Survival R0/R1: 20/13 Monate, P<0.03
	55	R1 mit/ohne Portalvenenresektion	13/42	0.74	<b>15.17 ± 13.1/</b> <b>13.21 ± 30.9 Monate</b>			
Chakravarty 2010	85	mit/ohne PV - SMV Resektion	12/73	0.994	1- und 3- Jahres-Survival: 50% und 16.7%/ 44.4% und 12.2% median survival: 9.27 Monate (0.00-19.54) /10.36 Monate (7.87-12.86)	0.591	k.A.	Morbidität mit/ohne Gefäßresektion (n=12/75): 50%/40% Mortalität mit/ohne Gefäßresektion (n=12/75): 0/2.7%
	87	Kurabilität bei mit/ohne Gefäßresektion	12/75	0.015	100%/64%			
Oassi 2010	146	Venöse Resektion ja/nein	58/88	0.001	DFS; HR:0.518 (0.353-0.759)	0.011	DFS; HR:0.428 (0.223-0.821)	post-OP Komplikationen Grad I und II/Grad III und IV/Grad V(Tod): 30.5%/22%/1.7%
Han 2011	60	PV/SMV-Invasion nein/ja	45/15	0.045	median OS: 14/9 Monate, HR 1.937 (1.013-3.702)			OP-Dauer: 8.3 Stunden (range 5-13.5) median post-OP-Krankenhaus-

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sekktion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
	60	<b>Tiefe der PV/SMV-Invasion (keine Invasion/Adventitia und Media/Intima)</b>	45/10/5	0.068	median OS: 13/10/6 Monate, Adventitia und Media HR 1.646 (0.774-3.499)/Intima HR 2.888 (1.095-7.619)			therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten) aufenthalt: 23 Tage post-OP-Komplikation: 33.3% (n=20)
	60	<b>Intima-Invasion (nein/ja)</b>	55/5	0.032	median OS: 12/6 Monate, HR 2.852 (1.097-7.413)	0.036	1/ 2.817 (1.069-7.420)	PV/SMV-Resektionsassoziierte Komplikation: n=1 Mortalität im Krankenhaus: 3.3% (n=2)
<b>Bachelier 2011</b>	52	<b>Arterial resection yes vs. no</b>	26/26	OS: 0.581  DFS: 0.637	<b>17 Monate / 12 Monate</b> 1- und 3- Jahres-OS: <b>65.9% und 22.0% / 50% und 17.6%</b> 1- und 3 –Jahres DFS: <b>31.6% und 5.3% / 35.4% und 10.1%</b>	N.A.	N.A.	aktuelle long-time-survival-rate: 15.3%
	26	patients who underwent a “ <b>major</b> ” AR of the celiac trunk or of the SMA, for a locally advanced “unresectable,” vs. patients who had “ <b>minor</b> ”AR of the hepatic artery or of its branches vs. no AR	12 / 14	0.773	3 years OS: <b>25.9% vs. 9.5% vs. 17.6%</b>	N.A.	N.A.	
	52	<b>Arterial wall invasion (yes vs. no)</b>				0.006	RR 4.97 (1.58-16.66)	



## Referenzen

Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, Pungpapong S, Raimondo M, et al. Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(9):1168-74.

Bachellier, P., E. Rosso, et al. (2011). "Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? a case-matched controlled study." *Journal of Surgical Oncology* 103(1): 75-84.

Boggi, U., M. Del Chiaro, et al. (2009). "Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer." *Surgery* 146(5): 869-881.

Chakravarty, K. D., J. T. Hsu, et al. (2010). "Prognosis and feasibility of en-bloc vascular resection in stage II pancreatic adenocarcinoma." *World J Gastroenterol* 16(8): 997-1002.

Fukuda, S., E. Oussoultzoglou, et al. (2007). "Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma." *Archives of Surgery* 142(2): 172-179.

Han, S. S., S. J. Park, et al. (2011). "Clinical Significance of Portal-Superior Mesenteric Vein Resection in Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer." *Pancreas*.

Kaneoka, Y., A. Yamaguchi, et al. (2009). "Portal or superior mesenteric vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection." *Surgery* 145(4): 417-425.

Kurosaki I, Hatakeyama K, Minagawa M, Sato D. Portal vein resection in surgery for cancer of biliary tract and pancreas: special reference to the relationship between the surgical outcome and site of primary tumor. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(5):907-18.

Illuminati, G., F. Carboni, et al. (2008). "Results of a pancreatectomy with a limited venous resection for pancreatic cancer." *Surg Today* 38(6): 517-523.

Ouaissi, M., C. Hubert, et al. (2010). "Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure." *World J Surg* 34(11): 2648-2661.

Toomey, P., J. Hernandez, et al. (2009). "Resection of portovenous structures to obtain microscopically negative margins during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma is worthwhile." *Am Surg* 75(9): 804-809; discussion 809-810.

Wang, C., H. Wu, et al. (2008). "Pancreatoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study." *J Gastrointest Surg* 12(12): 2183-2190.

Yekebas, E. F., D. Bogoevski, et al. (2008). "En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients." *Ann Surg* 247(2): 300-309.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Chua, T. C. and A. Saxena (2010). "Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review." *J Gastrointest Surg* 14(9): 1442-1452 (keine zusammenfassende Metaanalyse).

Chu, C. K., M. B. Farnell, et al. (2010). "Prosthetic graft reconstruction after portal vein resection in pancreaticoduodenectomy: a multicenter analysis." *J Am Coll Surg* 211(3): 316-324 (keine Vergleichsgruppe).

Muller, S. A., M. Hartel, et al. (2009). "Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants." *J Gastrointest Surg* 13(4): 784-792. (keine vergleichende Studie).

Ramacciato, G., P. Mercantini, et al. (2010). "Pancreatic carcinoma presenting with invasion of the vena porta or the superior mesenteric vein: Our experience and review of the literature." *Minerva Chirurgica* 65(6): 587-599 (Veröffentlichung auf italienisch)

Ramacciato, G., P. Mercantini, et al. (2009). "Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma?" *Ann Surg Oncol* 16(4): 817-825 (keine systematische Suche, relevante Studien eingeschlossen).

Tang, D., J. Q. Zhang, et al. (2011). "Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review." *Hepatogastroenterology* 58(106): 623-631 (keine zusammenfassende Metaanalyse).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

### **3.1.3.6 Infiltration der V. mesenterica sup.**

Ggf.: Bis zu welchem Infiltrationsausmaß ist eine Resektion möglich?

Insgesamt wurden 16 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Zwei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, vier Studien wegen indirekter Evidenz oder fehlenden Angaben zur Nachbeobachtungszeit mit dem Evidenzniveau 2b- und drei weitere Studie wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.

Ausgeschlossen wurden drei Reviews (zwei ohne zusammenfassende Metaanalyse und ein Review ohne systematische Suche), zwei Studien ohne Vergleichsgruppe, eine Studie mit einer historischen Vergleichsgruppe und eine in italienischer Sprache veröffentlichte Studie.

Tabelle 3.1.3.6a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration der V.mesenterica sup.

Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
<p><b>Illuminati 2008</b></p> <p>Surg Today</p>	<p>Mono-zentrische Studie, retrospektiver Vergleich</p> <p>01/2000 bis 12/2005, Italien</p>	<p>N= 29/108</p> <p><b>Indikation:</b> carcinoma of the pancreas head involving the portal or superior mesenteric vein over a length of 2 cm or less(n=29)/Pankreasresektion bei Patienten ohne Gefäßinvasion (n=108)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Primärtumor Pankreaskopf/ Pankreaskörper und Schwanz: 66%/34% (nur Gruppe mit Gefäßinvasion)</p> <p>ØTumörgröße (prä-OP-scan): 3.1 cm (range 1.7-9.9) (nur Gruppe mit Gefäßinvasion)</p> <p>ductal Adenokarzinom: 27(nur Gruppe mit Gefäßinvasion)</p> <p><b>Behandlung:</b> patients underwent a macroscopically curative resection of the pancreas en bloc with the involved segment of the vein/ k.A. zu Behandlung der Gruppe ohne Gefäßinvasion</p> <p>Pankreatikoduodenektomie: 17 von 29 Patienten(nur Gruppe mit Gefäßinvasion)</p>	<p>portal or superior mesenteric vein involvement vs. Keine Gefäßinvasion</p>	<p>gleiche Intervention bei Gefäßinvasion vs. Keine Gefäßinvasion</p>	<p>Endpunkte: Overall Survival ( median und 3-Jahres-survival)</p>	<p><b>4</b></p> <p>Univariate Analyse ohne Kontrolle von Störgrößen</p>

<sup>40</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>41</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>42</sup> Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>43</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>44</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>45</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?

Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
		<p>totale Pankreatektomie: 2 von 29 Patienten(nur Gruppe mit Gefäßinvasion)</p> <p>The venous reconstruction procedures included a tangential resection/ lateral suture in 15 cases, a resection/end-to-end anastomosis in 11, and a resection/patch closure in 3 (nur Gruppe mit Gefäßinvasion).</p>				
<p><b>Wang 2008</b></p> <p>J. Gastrointest Surg</p>	<p>Mono-zentrische, retrospektive Studie, China, 01/1996-12/2005</p>	<p>von 214 Patienten mit Pankreaskopfkarzinom, 80 davon erhielten vaskuläre Resektion (134 erhielten Palliativtherapie); Venenresektion (VR) bei 61 Patienten;</p> <p>N= 61 (VR) , Alter 52 Jahre (Range 28-72), 62.3 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> „adhered/invaded“ portal vein/superior mesenteric vein/superior mesenteric portal vein confluence; ohne totale Okklusion der Gefäße; (wenn Tumor formed convexity against the vein or tumor partially encircled the vein; Länge der involvierten Vene &lt; 5 cm)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Siehe Indikation; Adenokarzinom: 91.8%, tatsächliche Blutgefäßinvasion bei 68.9 %</p> <p><b>Behandlung:</b> Pankreatikoduodenektomie mit arterieller Resektion (Fortner Typ II OP);evtl. zusätzliche Venenresektion; post-OP systemische Chemotherapie mit Gemcitabine</p>	<p>„adhered/invaded“ portal vein/superior mesenteric vein/superior mesenteric portal vein confluence</p>	<p>die VR-Gruppe erhielt Pankreatikoduodenektomie mit „independent“ Venenresektion</p>	<p>Endpunkte: QuoL, survival, treatment cost follow-up: bis 12/2007 oder bis zum Tod</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>Indirekte Evidenz: Nur Survival für die gesamte AR-Gruppe angegeben, ohne einzelne Auflistung der HA, SMA und CT</p>

Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
Yekebas 2008  Ann Surg	04/1994-07/2005  Mono-zentrisch  retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie,  Deutschland	N=585 , Alter 61 Jahre (Range 32 to 90), 60 % Männer,  <b>Indikation:</b> potentiell kurativer pancreatic, ampullary and distal common bile duct (CBD) cancer  <b>Befallsmuster:</b> histopathologisch bestätigtes pancreatic ductal adenocarcinoma/ampullary/distal bile duct carcinoma: 482 (82%)/54/49 R0/R1: 85,8%/14.2 % histopathologisch bestätigte Gefäßinvasion bei 77 von 100 Adenokarzinompatienten (77%)  <b>Behandlung:</b> (siehe "Intervention in beiden Gruppen"); vaskuläre Resektion bei den 100 Patienten mit ductal Adenokarzinom (21%) keine adjuvante CTX; pancreaticoduodenectomy (c-PD): 47% pyloruspreserving pancreaticoduodenectomy (pp-PD): 30% distal splenopancreatectomy (DSP): 9% subtotal pancreatectomy (st-P): 7% total pancreatico-duodenectomy (t-PD): 6%	Gefäßinvasion ja/nein	449 (77%) erhielten Standard pancreatic resection und 136 (23%) erhielten en bloc vascular resection (VR+) wegen Infiltration pankreatischer maligner Tumore in Hauptgefäße  128 von 136 (VR+) erhielten portal oder superior mesenteric vein resection; 13 von 136 (VR+) erhielten Leberarterien- oder Sup. Mes. Arterien-Resektion; 5 von 136 (VR+) erhielten Kombination aus Resektion der mesenterico-portal axis und entweder Leberarterien- oder sup. mes. Arterien-Resektion;	Endpunkte: survival, in-hospital complication rates (Morbidität, Mortalität)  median follow-up: 14 Monate (range 3-139)	<b>2b-</b>  Indirekte Evidenz, nur gaben zur allgemeinen Gefäßinvasion  In die Survival-Analyse gingen nur die Patienten mit echtem pankreatischem Adenokarzinom ein (n=482)  For survival analysis, 23 VR+ □ patients without vascular invasion in histopathology were pooled with VR- □ patients. This resulted in 405 patients without and 77 patients with vascular invasion representing the data base for further survival analysis  The overall survival did not differ between mesenterico-portal versus arterial resection (data not shown, P = 0.41).
Boggi 2009  Surgery	retrospektive Studie; Italien; 11/1987 bis 12/2004	N= 110 (Study Group, SG); medianes Alter: 64.9 (37-84) 48,2% Männer Indikation: Pankreatektomie; individuals without evidence of distant metastasis at the time of surgery and with histologically or cytologically proven diagnosis of	Isolated venous resection vs. Kontrolle mit Palliativtherapie	Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion der peripankreatischen Gefäße (PPV) vs. Palliated patients ohne Metastasen (Kon-	Endpunkte: Morbidität, Mortalität, Median survival	<b>2b-</b> Wegen indirekter Evidenz  "Isolated venous involvement: The vein presumed to be involved was dissected off above and

Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
		ductal adenocarcinoma of the pancreas Befallsmuster: ASA-class of risk (I, II, III, IV, V):1,8,101,0,0 Patienten Tumordurchmesser: Median 4 cm (range 1.2-10.6); 39% erhielten Chemotherapie vor und nach OP; PPV-Infiltration bei 65% (64 Patienten), davon 26% infiltrierte Tunica Intima Behandlung: StudyGroup (SG):Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion peripankreatischer Gefäße (PPV); Untergruppe IVR (isolated venous resection) mit n=84 (von 110 SG)		trolle1) vs. „konventionelle“ Pankreatektomie (Kontrolle 2)		below the tumor. In the majority of patients, the retroperitoneal margin was approached from the left, medial, aspect of the superior mesenteric vein (SMV). Dissecting from distal to proximal, the right lateral aspect of the superior mesenteric artery (SMA) was then skeletonized down to the aorta leaving the pancreatic head attached only to the involved venous segment (Fig 2)."
<b>Kaneoka 2009</b> J Surg	retrospektiv aus einer Datenbank mit 221 Pankreaskarzinom-Patienten  mono-zentrisch  03/1993-12/2006, Japan	N= 84 , Alter 65 Jahre (Range 42-84), 60% Männer, <b>Indikation:</b> invasive pancreatic head adenocarcinoma <b>Befallsmuster:</b> Tumorgröße (<2, 2-4, >4): 12, 55, 17 Patienten Tumorgrad well/moderately/poor: 24/54/6 Patienten histologisch Node positiv ohnePVR/mit PVR : 43%/62% histologisch Plexus positiv ohne/mit PVR: 0/29% histologisch PV/SMV positiv: 0/60% R0 bei ohne/mit PVR: 93%/76% R1 bei ohne/mit PVR: 3/10 Patienten Stage (UICC) IA/iB/IIA/iIB/III/IV: 6/6/30/38/2/4 Patienten <b>Behandlung:</b>	Portalvenenresektion (PVR) und/oder SMV-Resektion ja/nein	mit Portalvenenresektion und/oder SMV-Resektion: 42 Patienten, davon erhielten 27 Segmentale Resektion mit end-to-end anastomosis und 15 Patienten autologous vein graft using an external iliac vein	Endpunkte: Histopathologische Parameter und Survival um prognostische Faktoren zu bestätigen; Mortalität, Morbidität;  mean follow-up: 32 ± 4 Monate (range, 0-150)	<b>2b</b>

Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
		PD: n=21 pyloruspreserving PD: n=63 keine neoadjuvante CTX intra-OP radiation: 13 Patienten adjuvante Therapie: 6 Patienten				
<b>Toomey 2009</b>  Am Surg.	retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank  mono-zentrisch,  ab 1995,  Florida, USA	N= 220 , Alter 68.68 ± Jahre, 49% Männer,  <b>Indikation:</b> Pankreas-Adenokarzinom  <b>Befallsmuster:</b> R0/R1: 165/55 Patienten Stage IA/IB/IIA/IIB: 10/40/43/127 Patienten  <b>Behandlung:</b> Resektion der Portalvene oder der major tributaries (PVR): n=48 (Portalvene: n=38; SMV: n=9, Milz: n=1) Rekonstruktion mittels lateral venorrhaphy/saphenous vein grafts/end-to-end-anastomosis: 44/2/2 Patienten	mit/ohne Portalvenenresektion  R1/R0 bei mit/ohne Portalvenenresektion	Pankreatikoduodenektomie bei allen Patienten mit/ohne Portalvenenresektion	Endpunkte: survival	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen  7 Patienten (20%) in der PVR-Gruppe überlebten länger als 4 Jahre, davon lebten 2009 noch 4;
<b>Chakravarty 2010,</b>  wjg	retrospektiv, mono-zentrisch  01/1996-12/2006	N=, Alter (Range), % Männer  <b>Indikation:</b> stage II Adenokarzinom des Pankreadkopfes und uncinata process  <b>Befallsmuster:</b> Tumor pancreatic head/uncinate process/beides: n=80/1/6, Stage IIA/IIB: n=14/73 Resektionsränder Negativ/Positiv: n=58/27 Differenzierung well/moderately/poorly: n=25/45/15 Behandlung der Gruppe mit PV-SMV-Resektion:	mit/ohne PV - SMV Resektion  Kurabilität bei mit/ohne Gefäßresektion	mit vs. ohne PV-SMV-Resektion	median time of follow-up: 10.36 Monate (range 1.18-61.68), last follow up date: 12/2007	<b>2b-</b>  PV und SMV nicht getrennt ausgewertet.



Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
		<p>12 von 87 (13.8%) erhielten PD (n=8) oder PPPD (n=4); curative OP war bei allen 12 Patienten möglich (100%) adjuvante Therapie: 66.7%</p> <p><b>Behandlung</b> der Gruppe ohne PV-SMV-Resektion: 75 von 87 (86.2 %) erhielten PD (n=57) oder PPPD (n=18) curative OP war nur bei 48 Patienten möglich (64.0%) adjuvante Therapie: 54.7% adjuvante Therapie aller Patienten (ja/nein): 53/32</p>				
<p><b>Oaissi 2010</b></p> <p>World J Surg</p>	<p>retrospektiv, mono-zentrisch,</p> <p>01/1977-09/2008</p>	<p>N=149 , Alter 63 Jahre (Range 36-85), 40 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> duktales Adenokarzinom</p> <p><b>Befallsmuster</b> der Gruppe mit venöser Resektion (n=59): mediane TumorgroÙe: 3 cm (1-4.5); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 11.9%/22%/59.3%/0%/6.8%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 5.1%/11.9%/6.8%/55.9%/18.6%/1.7%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 27.1%/62.7%/8.5%/1.7%; Resektionsränder R0/R1: 57.6%/42.4%</p> <p>Befallsmuster der Gruppe mit arterieller Resektion (n=8): mediane TumorgroÙe: 2.7 cm (1-4); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 0%/25%/62.5%/0%/12.5%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 0%/12.5%/12.5%/50%/25%/0%;</p>	<p>Venöse Resektion ja/nein</p>	<p>3 Gruppen: Gruppe A: keine Gefäßresektion; Gruppe B: Venenresektion und Gruppe C: Arterienresektion</p>	<p>mean follow-up: 41 Monate median follow-up: 17 Monate (range 2-167)</p> <p>bis zu 10 Jahre follow-up; long-term-follow-up verfügbar für 93% (139 Patienten)</p>	<p><b>2b</b></p>

Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
		<p>Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 37.5%/50%/12.5%/0%; Resektionsränder R0/R1: 50%/50%</p> <p>Befallsmuster ohne Gefäßinvasion (n=82): mediane Tumorgöße: 2.20 cm (0.5-5.6); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 4.9%/36.6%/52.4%/6.1%/0%; Stage IA/IB/IIA/IIIB/III/IV: 8.5%/15.9%/25.6%/45.1%/0%/4.8%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 31.7%/51.2%/13.4%/3.7%; Resektionsränder R0/R1: 86.6%/13.4%</p>				
Han 2011	retrospektiv	<p>N= 60 , Alter 63 Jahre (Range 42-83), 53 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> Adenokarzinom mit Portalvenen- und Sup. mes. Venen-Invasion (PV-SMV) und R0-Resektion</p> <p><b>Befallsmuster:</b> histologische PV-SMV-Invasion bei n=15 (78.9%) von 19 PV-SMV-Resektionen (21% hatten nur fibröse Adhäsion) keine prä-OP festgestellten Metastasen, histopathologische Lymphknotenmetastasen: 75% (n=45) AJCC/UICC Stage T1/T2/T3: 5%/1.7%/93.3% (n=3/1/56) Differenzierung well/moderately/poorly: 8.3%/66.7%/ 16.7% (n=5/40/10) perineural/lymphatic/Blutgefäßinvasion: 90%/81.7%/55.0% (n=54/49/33) Tumorgöße (≤3/ &gt;3): n= 31/ 29 mean Tumorsize: 3.1 cm (range</p>	<p>PV/SMV-Invasion nein/ja</p> <p>Tiefe der PV/SMV-Invasion (keine Invasion/Adventitia und Media/Intima)</p> <p>Intima-Invasion (nein/ja)</p>	PD mit/ohne PV-SMV-Resektion	Endpunkt: survival,	<p><b>2b-</b></p> <p>Keine Information zur Follow-up Periode</p>

Artikel <sup>40</sup>	Studientyp <sup>41</sup>	Patienten <sup>42</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>43</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>44</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>45</sup> / Evidenzstufe
		1.5-7.0) R0: 100%  <b>Behandlung:</b> PV-SMV-Resektion: 31.7% (n=19), segmental mit end-to-end-Anastomosis/wedge: n=17/n=2 Patienten post-OP Chemoradiation (auf Basis von 5-Fluorouracil): 61.6 % (n=37) PD : 26.7% (n=16) ppPD: 66.7% (n=40) totale Pankreatektomie: 6.6% (n=4)				

Tabelle 3.1.3.6b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration der V.mesenterica sup.

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analysen (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
Illuminati 2008	137	portal or superior mesenteric vein involvement vs. Keine Gefäßinvasion	29/108	p>0.05	<b>19 Monate/ 21 Monate</b> mean 3-Jahres survival: 17%/19%			operative Mortalität: 3.4%/3.7% operative Morbidität: 21%/19% mean OP-Dauer: 330 Minuten/220 Minuten mean post-OP Krankenhausaufenthalt: 16 Tage/18 Tage
Wang 2008	214	VR (vein resection) vs. VP (vascular adhesion/ invasion) vs. AR (artery resection) vs. AP (artery adhesion / invasion)	61 / 89 / 19 / 45	AR vs. AP p=0.008  VR vs. VP p=0.103	<b>13 Monate / 12 Monate / 7 Monate/ 9 Monate</b>  <b>1-/2-Jahr OS:</b> 56±6% / 24%±6% 52±5% / 23±4% 16 ± 8% / 0% 40%±7% / ?  <b>3- / 5-Jahr OS:</b> 19 ±5% / 13 ±4% 11±3% / 1±1% 0% 10±5% / 0%			overall complications (VR-Gruppe): 22.9 %  0% post-OP Blutungen, 3.3% Thrombose, 16.4% Pancreatic fistula, 0% DGE, 3.3% Wundinfektion, 3.3 biliary leak  Reoperation: 1.6%  post-OP Krankenhausaufenthalt: 16 ± 5 Tage
Yekebas 2008	482	Gefäßinvasion ja/nein	77/405			0.569	<b>RR 1.063</b> (0.860-1.315)	
Boggi 2009		Isolated venous resection vs. Kontrolle mit Palliativthe-		< 0.001	<b>9 Monate/ 18 Monate</b>			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analysen (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
		rapie						
<b>Kaneoka 2009</b>	84	mit vs. ohne Portalvenen und/ oder SMV Resektion	42/42	0.039	<b>26 Monate / 12 Monate</b> 5-Jahres-ÜL: 32%/17%			Morbidität: 33%/43%, P=0.37 Mortalität: 4.8%/0%, P=0.15 OP-Dauer: 342 ± 14 (160-555)/306 ± 14 (140-531), P=0.084
<b>Toomey 2009</b>	220	mit/ohne Portalvenenresektion	48/172	0.84	<b>18.26 ± 26 Monate/ 17.24 ± 24 Monate</b>			peri-OP Mortalität: 0%/2.3% Mortalität im Krankenhaus: 4.2%/2.9%
	165	<b>R0 mit/ohne Portalvenenresektion</b>	35/130	0.79	<b>20.28 ± 29.1/20.25±21.9 Monate</b>			Survival R0/R1: 20/13 Monate, P<0.03
	55	<b>R1 mit/ohne Portalvenenresektion</b>	13/42	0.74	<b>15.17 ± 13.1/13.21 ± 30.9 Monate</b>			
<b>Chakravarty 2010</b>	85	mit/ohne PV - SMV Resektion	12/73	0.994	<b>9.27 Monate (0.00-19.54) / 10.36 Monate (7.87-12.86)</b> 1- und 3- Jahres-Survival: 50% und 16.7%/ 44.4% und 12.2%	0.591	k.A.	Morbidität mit/ohne Gefäßresektion (n=12/75): 50%/40% Mortalität mit/ohne Gefäßresektion (n=12/75): 0/2.7%
	87	<b>Kurabilität bei mit/ohne Gefäßresektion</b>	12/75	0.015	100%/64%			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analysen (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
<b>Oassi 2010</b>	146	<b>Venöse Resektion ja/nein</b>	58/88	0.001	DFS; HR:0.518 (0.353-0.759)	0.011	DFS; HR:0.428 (0.223-0.821)	post-OP Komplikationenn Grad I und II/GradIII und IV/GradV(Tod): 30.5%/22%/1.7%
<b>Han 2011</b>	60	<b>PV/SMV-Invasion nein/ja</b>	45/15	0.045	<b>14 Monate /9 Monate,</b> <b>HR 1.937</b> (1.013-3.702)			OP-Dauer: 8.3 Stunden (range 5-13.5) median post-OP-Krankenhausaufenthalt: 23 Tage
	60	<b>Tiefe der PV/SMV-Invasion (keine Invasion/Adventitia und Media/Intima)</b>	45/10/5	0.068	<b>13/10/6 Monate,</b> <b>Adventitia und Media HR 1.646</b> (0.774-3.499)/ <b>Intima HR 2.888</b> (1.095-7.619)			post-OP-Komplikation: 33.3% (n=20) PV/SMV-Resektionsassoziierte Komplikation: n=1 Mortalität im Krankenhaus: 3.3% (n=2)
	60	<b>Intima-Invasion (nein/ja)</b>	55/5	0.032	median OS: 12/6 Monate, HR 2.852 (1.097-7.413)	0.036	1/ 2.817 (1.069-7.420)	

## Referenzen

- Boggi, U., M. Del Chiaro, et al. (2009). "Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer." *Surgery* 146(5): 869-881.
- Chakravarty, K. D., J. T. Hsu, et al. (2010). "Prognosis and feasibility of en-bloc vascular resection in stage II pancreatic adenocarcinoma." *World J Gastroenterol* 16(8): 997-1002.
- Han, S. S., S. J. Park, et al. (2011). "Clinical Significance of Portal-Superior Mesenteric Vein Resection in Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Head Cancer." *Pancreas*.
- Kaneoka, Y., A. Yamaguchi, et al. (2009). "Portal or superior mesenteric vein resection for pancreatic head adenocarcinoma: prognostic value of the length of venous resection." *Surgery* 145(4): 417-425.
- Illuminati, G., F. Carboni, et al. (2008). "Results of a pancreatectomy with a limited venous resection for pancreatic cancer." *Surg Today* 38(6): 517-523.
- Ouaissi, M., C. Hubert, et al. (2010). "Vascular reconstruction during pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure." *World J Surg* 34(11): 2648-2661.
- Toomey, P., J. Hernandez, et al. (2009). "Resection of portovenous structures to obtain microscopically negative margins during pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma is worthwhile." *Am Surg* 75(9): 804-809; discussion 809-810.
- Wang, C., H. Wu, et al. (2008). "Pancreatoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study." *J Gastrointest Surg* 12(12): 2183-2190.
- Yekebas, E. F., D. Bogoevski, et al. (2008). "En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients." *Ann Surg* 247(2): 300-309.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

- Chua, T. C. and A. Saxena (2010). "Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review." *J Gastrointest Surg* 14(9): 1442-1452 (keine zusammenfassende Metaanalyse).
- Chu, C. K., M. B. Farnell, et al. (2010). "Prosthetic graft reconstruction after portal vein resection in pancreaticoduodenectomy: a multicenter analysis." *J Am Coll Surg* 211(3): 316-324 (keine Vergleichsgruppe).
- Kurosaki, I., M. Minagawa, et al. (2011). "Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreaticoduodenectomy for cancer of the pancreatic head." *Journal of the Pancreas* 12(3): 220-229. (historischer Vergleich).
- Muller, S. A., M. Hartel, et al. (2009). "Vascular resection in pancreatic cancer surgery: survival determinants." *J Gastrointest Surg* 13(4): 784-792. (keine vergleichende Studie).
- Ramacciato, G., P. Mercantini, et al. (2010). "Pancreatic carcinoma presenting with invasion of the vena porta or the superior mesenteric vein: Our experience and review of the literature." *Minerva Chirurgica* 65(6): 587-599 (Veröffentlichung auf italienisch)
- Ramacciato, G., P. Mercantini, et al. (2009). "Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma?" *Ann Surg Oncol* 16(4): 817-825 (keine systematische Suche, relevante Studien eingeschlossen).
- Tang, D., J. Q. Zhang, et al. (2011). "Long term results of pancreatectomy with portal-superior mesenteric vein resection for pancreatic carcinoma: a systematic review." *Hepatogastroenterology* 58(106): 623-631 (keine zusammenfassende Metaanalyse).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

### **3.1.3.7 Infiltration anderer Gefäße**

Welche Gefäße?

Ggf.: Bis zu welchem Infiltrationsausmaß ist eine Resektion möglich?

Insgesamt wurden 3 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen, die mit dem dem Evidenzniveau 2b beurteilt wurden.

Ausgeschlossen wurden ein Reviews ohne zusammenfassende Metaanalyse, eine Studie ohne Vergleichsgruppe und zwei Studien ohne Beschreibung zur Infiltration anderer Gefäße.



Tabelle 3.1.3.7a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration anderer Gefäße

Artikel <sup>46</sup>	Studientyp <sup>47</sup>	Patienten <sup>48</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>49</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>50</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>51</sup> / Evidenzstufe
<b>Kanda 2010</b>	retrospektive Studie aus prospektiver Datenbank, monozentrisch, 10/1981-12/2008	N=51, Alter 62.7 Jahre (Range 38-79), 66.7% Männer <b>Indikation:</b> Distale Pankreatektomie bei invasivem Adenokarzinom des Pankreaskopfes und –schwanzes, all patients were considered as candidates for curative surgery (Ausschluss: Invasion der großen Gefäße wie Portalvene, Hepatische Arterie, Truncus coeliacus, SMA, Patienten mit distalen Metastasen or peritoneal seeding) <b>Befallsmuster:</b> body (n=37),tail (n=14), UICC Stage IA/IB/IIA/IIB: n= 2,5,20,24; histopathologischer Typ well/moderate/poor/papillär/mucinös/adenosquamös: n=5/31/5/6/1/3; pathologische SA-Invasion/SV-Invasion: 33.3 % (n=17)/47.1% (n=24) <b>Behandlung:</b> intra-OP Radiation: n=30	Milzgefäßinvasion (SA-Milzarterie+ SV-Milzvene)	distale Pankreatektomie (radikale Resektion) mit splenectomy ligating and dissecting at the root of the splenic artery (SA) bei allen Patienten	follow-up: mindestens 17.1 Monate (bzw. bis Tod)	<b>2b</b>
<b>Oassi 2010</b>	retrospektiv, mono-zentrisch,	N=149 , Alter 63 Jahre (Range 36-85), 40 % Männer, <b>Indikation:</b> duktales Adenokarzinom Befallsmuster der Gruppe mit	Mikroskopische Venen-Invasion (NAKAO-Klassifikation)	3 Gruppen: Gruppe A: keine Gefäßresektion; Gruppe B: Venenresektion und	mean follow-up: 41 Monate median follow-up: 17 Monate (range 2-167)  bis zu 10 Jahre follow-up;	<b>2b</b>

<sup>46</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>47</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>48</sup> Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>49</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>50</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>51</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?

Artikel <sup>46</sup>	Studientyp <sup>47</sup>	Patienten <sup>48</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>49</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>50</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>51</sup> / Evidenzstufe
	01/1977-09/2008	<p>venöser Resektion (n=59): mediane TumorgroÙe: 3 cm (1-4.5); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 11.9%/22%/59.3%/0%/6.8%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 5.1%/11.9%/6.8%/55.9%/18.6%/1.7%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 27.1%/62.7%/8.5%/1.7%; Resektionsränder R0/R1: 57.6%/42.4%</p> <p><b>Befallsmuster</b> der Gruppe mit arterieller Resektion (n=8): mediane TumorgroÙe: 2.7 cm (1-4); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 0%/25%/62.5%/0%/12.5%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 0%/12.5%/12.5%/50%/25%/0%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 37.5%/50%/12.5%/0%; Resektionsränder R0/R1: 50%/50%</p> <p>Befallsmuster ohne Gefäßinvasion (n=82): mediane TumorgroÙe: 2.20 cm (0.5-5.6); Tumor Grad Gx/G1/G2/G3/G4: 4.9%/36.6%/52.4%/6.1%/0%; Stage IA/IB/IIA/IIB/III/IV: 8.5%/15.9%/25.6%/45.1%/0%/4.8%; Lymphknotenstatus N0/N1/N2/N3: 31.7%/51.2%/13.4%/3.7%; Resektionsränder R0/R1: 86.6%/13.4%</p>		Gruppe C: Arterienresektion	long-term-follow-up verfügbar für 93% (139 Patienten)	
<b>Bachelier</b> 2011  J Surg Oncol	01/1990-12/2008	<p>N= 52, Alter 64 Jahre (Range 35-84), 42.3% Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> Pankreasresektion (Adenokarzinom, histologisch bestätigt)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> 12 Patienten mit</p>	AR+ vs. AR- und patients who underwent a "major" AR of the celiac trunk or of the SMA, for a lo-	Arterielle Resektion (Study-Group, AR+) vs. "matched group" (AR-) mit Pankreasresektion  "26 consecutive pa-		<b>2b</b>  Arterielle Resektion bei Befall der common hepatic Arterie, right or left hepatic arteries, SMA oder Trunkus coeliacus, wenn

Artikel <sup>46</sup>	Studientyp <sup>47</sup>	Patienten <sup>48</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>49</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>50</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>51</sup> / Evidenzstufe
		<p>locally advanced „unresectable“ tumor, 40 mit resectable Borderline-Tumor            UICC TNM stage II A/II B/ III: 4/36/12            Regional lymph nodes metastases: 41 (78.8%) patients.            Histopathological grading of pancreatic adenocarcinoma was well/moderately/poorly differentiated: 6/27/19            Histopathologic data showed arterial wall invasion (hepatic artery / celiac trunk / SMA): 4/15.3% (2/1/1)            perineural invasion in 15 (57.7%), and no invasion in 7 (27.0%).            Portal vein wall invasion was confirmed by the final histopathology in 29 patients (70.7%).  <b>Behandlung:</b>            PD bei 24 Patienten,            totale Pankreatektomie: 18 Patienten            left splenopankreatektomie: 10 Patienten            kombinierte SM-PV-Resektion: 41 (78.8%)            additional Behandlungen: 8            neoadjuvante CTX: 3 (5.7%)            adjuvante CTX: 37 (71.1%)</p>	<p>cally advanced “unresectable,” vs. patients who had “minor”AR of the hepatic artery or of its branches vs. no AR</p>	<p>tients who underwent a curative-intent pancreatic resection for adenocarcinoma of the pancreas with AR (AR+ group) were matched 1:1 to those of the whole series of pancreatic resection performed in our institution.”</p> <p>aus Tabelle1:            Arterielle Resektion (Study-Group, AR+): 21 von 26 erhielten Portalvenenresektion vs. “matched group” (AR-) mit Pankreasresektion: 20 von 26 erhielten Portalvenenresektion</p>		<p>curative intent</p>

Tabelle 3.1.3.7b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur Resektionsmöglichkeit bei Infiltration anderer Gefäße

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
Kanda 2010	51	pathologische SA-Invasion (ja/nein)	17/34	0.0067 OR: 0.0005	<b>5.6 Monate / 14.0 Monate</b> <b>OR: 3.155</b> (1.661-5.988)			
	51	pathologische SV-Invasion (ja/nein)	24/27	0.3626 OR: 0.1458	<b>10.4 Monate / 11.7 Monate</b> <b>OR: 1.529</b> (0.863-2.710)	0.0196	<b>OR 2.611</b> (1.256-11.028)	
Oaissi 2010	146	microscopic venous invasion ( yes vs. no)	25 / 121	0.070	<b>0.657</b> (0.478-1.034)	0.358	<b>1.368</b> (0.702-2.668)	
Bachellier 2011	52	Arterial resection yes vs. no	26/26	OS: 0.581  DFS: 0.637	<b>17 Monate / 12 Monate</b>  1- und 3-Jahres-OS: <b>65.9% und 22.0% / 50% und 17.6%</b>  1- und 3 – Jahres DFS: <b>31.6% und 5.3% / 35.4% und 10.1%</b>	N.A.	N.A.	aktuelle long-time-survival-rate: 15.3%

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
		patients who underwent a <b>“major” AR of the celiac trunk or of the SMA</b> , for a locally advanced “unresectable,” vs. patients who had <b>“minor”AR</b> of the hepatic artery or of its branches vs. no AR	12 / 14	0.773	3 years OS: <b>25.9% vs. 9.5% vs. 17.6%</b>	N.A.	N.A.	
	52	<b>Arterial wall invasion (yes vs. no)</b>				0.006	RR 4.97 (1.58-16.66)	

### Referenzen

Bachellier, P., E. Rosso, et al. (2011). "Is the need for an arterial resection a contraindication to pancreatic resection for locally advanced pancreatic adenocarcinoma? a case-matched controlled study." *Journal of Surgical Oncology* 103(1): 75-84.

Kanda, M., T. Fujii, et al. (2010). "Invasion of the splenic artery is a crucial prognostic factor in carcinoma of the body and tail of the pancreas." *Ann Surg* 251(3): 483-487.

Ouaissi, M., C. Hubert, et al. (2010). "Vascular reconstruction during pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas improves resectability but does not achieve cure." *World J Surg* 34(11): 2648-2661.

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Boggi, U., M. Del Chiaro, et al. (2009). "Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer." *Surgery* 146(5): 869-881 (alle Informationen sind in Tabellen 3.1.3.3- 3.1.3.6 enthalten)..

Chua, T. C. and A. Saxena (2010). "Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review." *J Gastrointest Surg* 14(9): 1442-1452 (keine zusammenfassende Metaanalyse).

Turrini, O., E. A. Wiebke, et al. (2010). "Preservation of replaced or accessory right hepatic artery during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma: impact on margin status and survival." *J Gastrointest Surg* 14(11): 1813-1819. (ohne Vergleich des OS der Patienten mit/ohne prognostischen Merkmal)

Wang, C., H. Wu, et al. (2008). "Pancreaticoduodenectomy with vascular resection for local advanced pancreatic head cancer: a single center retrospective study." *J Gastrointest Surg* 12(12): 2183-2190 (alle Informationen sind in Tabellen 3.1.3.3 und 3.1.3.4 enthalten).

### **3.1.3.8 Gibt es eine Definition der Borderline-Resektabilität?**

#### **Falls ja, wie ist diese definiert:**

Insgesamt wurden 3 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Zwei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt und eine Studie wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.

Tabelle 3.1.3.8a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Borderline-Resektabilität

Artikel <sup>52</sup>	Studientyp <sup>53</sup>	Patienten <sup>54</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>55</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>56</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>57</sup> / Evidenzstufe
McClaine 2010  HPB	retrospektive Studie, 2003-2008	N= 26, Alter 62 ± 11Jahre, 50/58 % Männer, <b>Indikation:</b> Borderline resectable disease <b>Befallsmuster:</b> pathologische Charakteristik der resectes patients: TumorgroÙe: 3.5 ± 1.8; Tumograd moderat/poor: 50%/42%; node positiv: 42%; R0/R1: 67/33% Total (resected und unresected):TumorgroÙe bei Diagnose (cm): ca. 3.5 SMV-involvement (>180): 50% SMA-abutment (<180): 19% Short segment SMV/PV occlusion: 8% Leberarterien-encasement: 4% mögliche Lymphknotenbeteiligung/Metastasen: 15% Behandlung: OP/keine OP nach neoadjuvanter Therapie Chemoradiotherapie bei Resected/Unresected: 8%/29% Chemotherapie bei Resected/Unresected: 67%/50% Tabelle 3 zeigt pathologische Patientencharakteristik für "resected patients" nach OP	Resected vs unresected Borderline Tumore	Neoadjuvante Therapie + OP vs keine OP	Endpunkte: survival, median time to tumor recurrence	<b>4</b>  Nur univariate Analysen, keine Berücksichtigung der Störgrößen

<sup>52</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>53</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>54</sup> Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>55</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>56</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>57</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?

Artikel <sup>52</sup>	Studientyp <sup>53</sup>	Patienten <sup>54</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>55</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>56</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>57</sup> / Evidenzstufe
<b>Barugola 2011</b>  Am J Surg	Retro-spektive Studie einer prospektiven Datenbank  Uni-und multivariat,  01/2000-12/2008, Schweden	N= 403 , Alter 62 Jahre (Range 50-70), 53 % Männer,  <b>Indikation:</b> pancreatic cancer resection (histologisch bestätigtes duktales Adenokarzinom/PDA)  <b>Befallsmuster:</b> 41 Patienten (10.1%) mit lokal fortgeschrittenen, unresectablen PDA (n=14; 34%) (definiert durch Tumordinvasion bei >180° der umliegenden Gefäße wie Art. mes. sup. (SMA), Truncus coeliacus, Aorta, Vena cava inf., Portalvene, V. mes. sup.(SMV)) + Borderline resectablen Tumor (n=27, 66%) (definiert durch Tumordinvasion bei <180° der umliegenden Gefäße, wie SMV/Portalvene und SMA/Leberarterie)  <b>Behandlung:</b> 41 (10.1%) OP nach neoadjuvanter Therapie (17, 41.4% erhielten CTX und 24, 58.6% erhielten Chemoradiation), 10 Patienten von 41 (24%) hatten vorhergehende Laparotomy mit Biopsie und surgical palliation adjuvante Therapie bei 32 von 41 Patienten (78%)  und 362 (89.9%) mit OP ohne neoadjuvante Therapie adjuvante Therapie bei 291 von 362 Patienten (82%)	nicht-resektabler Tumor/borderline-resektabler Tumor (= neoadjuvante Gruppe)	OP nach neoadjuvanter Therapie bei 41 Patienten (10.1%) mit initial diagnostizierten nicht-resektablen Tumor/borderline-resektablen Tumor  und 362 (89.9%) mit OP ohne neoadjuvante Therapie im Voraus	Post-OP Outcomes (Morbiditäts-, Mortalitäts-Raten) und survival, pathologic Response (Grad 1, 2, 3)	<b>2b</b>
<b>Takahashi 2011</b>  J Hepatobiliary Pancreat Sci	Retro-spektive Studie  Mono-zentrisch, univariate Analyse	N=318 (gesamt)  n=34 mit BRCP: Alter 64 Jahre (Range 40-84), 56 % Männer,  <b>Indikation:</b> Resektion pancreatic ductal adenokarcinoma  <b>Befallsmuster:</b>	Borderline resectable pancreatic cancer/BRPC  Borderline resectable vs. Resectable PC,	24/133 erhielten Resektion des BRCPs, da initiale Einstufung als pancreatic ductal adenocarcinoma (resectabel) und	Median follow-up nach OP: 26.4 Monate	<b>2b</b>



Artikel <sup>52</sup>	Studientyp <sup>53</sup>	Patienten <sup>54</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>55</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>56</sup>	Verzerrungs-risiko <sup>57</sup> / Evidenzstufe
	01/2002-12/2008, Japan	<p>(nur Borderline-Tumor, n=34): Haupttumor im Kopf/Körper und Schwanz: 50%/50%</p> <p>Histologischer Tumortyp well/moderate und poor: 8/26 (23.5%/76.5%)</p> <p>Mediane TumorgroÙe: 3.5 cm (1.5-10.0)</p> <p>11 von 34 Patienten mit bilateral SMV(severe superior mesenteric vein)/portal impingement</p> <p>7 von 34 Patienten mit tumor abutment on the CHA (common hepatic artery)</p> <p>16 von 34 Patienten mit tumor abutment on the SMA (superior mesenteric artery)</p> <p>7 von 34 Patienten mit tumor abutment on the celiac axis</p> <p><b>Behandlung:</b> 133 Patienten erhielten OP bei initial diagnostiziertem pancreatic ductal adenocarcinoma, davon erfüllten 24 die Kriterien des BRCPs (Staging nach „NCCN Practice Guidelines in Oncology“),die restlichen 109 Patienten hatten resektable Tumore; keiner der 133 Patienten erhielt neoadjuvante CTX oder Chemoradiation</p> <p>158 Patienten erhielten keine OP bei initial diagnostiziertem Locally advanced PC/LAPC, davon erfüllten 10 die Kriterien des BRCPs, die restlichen 175 Patienten hatten nicht-resektable Karzinome; 3/10 Patienten mit BRCP erhielten concurrent/sequential Chemoradiotherapie, 7/10 Patienten mit BRCP erhielten CTX; Patienten mit resektablem Karzinom: 120/175 CTX, 2/175 Radiotherapie und 53/175 concurrent/sequential Chemoradiotherapie</p> <p>Bis 2007 erhielt kein Patient post-OP adjuvante CTX, nach 2007 erhielten 45 Patienten CTX (GEM oder S-1)</p>	<p>Resektable PC vs.BRCP,</p> <p>BRCP vs. nicht-resektable PC</p>	10/185 erhielten keine BRCP OP, da initiale Einstufung als LAPC		

Tabelle 3.1.3.8b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur zur Borderline-Resektabilität

Artikel	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	p-Wert	Median /HR (95%-CI) / ÜL Raten	
McClaine 2010		Resected vs unresected Borderline Tumore	12/14	0.015	<b>23.3 Monate</b> (9.8-33.4)/ <b>15.5 Monate</b> (6.2-18.8)			N.A.
Barugola 2011	325	R0 vs. R1	216 / 109	0.70	<b>HR 1.21</b> (0.47-3.09)	0.07	<b>HR 0.31</b> (0.08-1.13)	N.A.
	253	R0 vs. R2 Resektion	216 / 37	0.01	<b>HR 20.4</b> (1.81-229.8)	0.14	<b>HR 8.56</b> (0.49-148.8)	
Takahashi 2011	133	Borderline resectable/Resectable PC	24/109	0.03	<b>16 Monate/</b> <b>25 Monate</b>			N.A.
	143	Resektable PC/BRCP	109/34	0.04 (mit Vorteil für resektable PC)	<b>24.6 Monate</b> 2- Jahres OS: 50.4% <b>15.7 Monate</b> 2- Jahres OS: (33%)			
	209	BRCP/nicht-resektable PC	34/175	<0.01 (mit Vorteil für BRCP)	<b>15.7 Monate</b> 2- Jahres OS: 33% <b>10.3 Monate</b> 2- Jahres OS: 13.5 %			

### Vollpublikationen:

Barugola, G., S. Partelli, et al. (2011). "Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy." *American Journal of Surgery*.

McClaine, R. J., A. M. Lowy, et al. (2010). "Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer." *HPB (Oxford)* 12(1): 73-79.

Takahashi, S., T. Kinoshita, et al. (2011). "Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment." *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 18(4): 567-574.

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:**

### **3.1.7 Vorgehen bei Karzinomen des Pankreaskopfes**

#### **Hat die pyloruserhaltende Operation Vorteile?**

Insgesamt wurden 28 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden fünf RCTs und ein systematischer Review. Drei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 1b beurteilt, zwei Studien wurden aufgrund geringer Fallzahlen abgewertet (1b-). Der systematische Cochrane Review (Diener 2010) wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotentials in den Primärstudien (geringe Fallzahlen, verschiedene Definition der Endpunkte, ungeeignete Methoden der Randomisierung und verdeckten Zuordnung, nur eine ITT Analyse) abgewertet (Evidenzniveau 1a-). Alle in den Review eingeschlossenen Studien wurden vor 2007 veröffentlicht.

Ausgeschlossen wurden zehn retrospektive Studien, vier weitere nichtrandomisierte Studien, eine Studie ohne Vergleichsgruppe und sechs systematische Reviews, welche nur vor 2006 veröffentlichte Studien einschließen. Ein elektronisch veröffentlichter systematischer Review (Kocher 2010) konnte in der Volltextversion nicht bestellt werden.

Tabelle 3.1.7a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zum Vorgehen bei Karzinomen des Pankreaskopfes (z.B. pyloruserhaltene Operationen)

Artikel	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: pylorus-erhaltene Intervention	Vergleichs-Intervention	Follow-up (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Evidenz-stufe (CEBM levels)
Peng 2007  Annals of Surgery	RCT (3 Chirurgen)  2-armig  N=217  06/2001 - 09/2004  China	Patienten mit Laparatomy bei benigner and malignanter Erkrankung des Pankreaskopfes und der periampularen Region  Alter: 52 Jahre (41-61) sex: 53% Männer Final pathology: Pancreatic adenocarcinoma (42%)/ Distal bile duct adenocarcinoma (30%)/ Ampullary adenocarcinoma (16%)/Duodenal adenocarcinoma (2%)/ Pancreatitis in pancreatic head (9%)/ Duodenal stromal tumor (1%) klassische/pylorus-erhaltende Pancreaticoduodenectomie: 88%/ 12% Pankreastextur: Soft/Intermediate/Firm: 35%/42%/ 23%.	Pancreaticojejunostomie, verbunden durch Ligatur: umgestülptes Jejunumende (mit zerstörter Mucosa) umhüllt Schnitttrand des Pankreasstumpf, verbunden durch Naht und Verschluss der Öffnung zwischen Jejunum und Pankreas durch eine verbindende Ligatur/ein Band (nach vorheriger Entfernung des Pankreas und Duodenums)	herkömmliche Pancreaticojejunostomie:  Ende-an-Ende; Jejunumende umhüllt den Pankreas-Stumpf ("end-to-end pancreaticojejunostomy with invagination of the pancreatic stump, without duct-to-mucosa suturing and without a stent in the pancreatic duct across the anastomosis")	Zeit im Krankenhaus	<b>primärer Endpunkt:</b> pancreaticojejunostomy leakage /=Anastomoseninsuffizienz (Verlust wegen pankreatischer Anastomose/ Öffnung) <b>sekundäre Endpunkte:</b> Mortalität während Krankenhausaufenthalt, allgemeine postoperative Morbidität, Dauer postoperativen Krankenhausaufenthalts	Generierung der Zufallsfolge: geringes Risiko (zentral per Computer) Verdeckte Therapiezuweisung: ja Verblindung: der Patienten und 2 unabhängige Begutachter der Outcomes Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja	<b>1b</b>  10% der Patienten hatten benigne Tumore
Kamoda 2008  Surg Today	mono-zentrische RCT  2-armig  N=43  01/2003-01/2007  Japan	Patienten mit Duodenopankreatektomie (mit/ohne Pylorus-Erhaltung) für Tumore (pancreas, periampullary, and bile duct tumors)  Alter ≥65= 54,5% Alter < 65 = 45,5% sex: 36.4% Männer The pathological diagnoses in this series included pancreatic cancers (n = <input type="checkbox"/> 4), gä	PJ with an internal stent after a pancreatico-duodenectomy (PD).	Pancreaticojejunostomy (PJ) with an external stent after a pancreatico-duodenectomy (PD).	es gab follow-up, aber keine Angaben über Dauer	<b>primärer Endpunkt:</b> Pancreatic fistula <b>sekundäre Endpunkte:</b> andere Komplikationen sowie Mortalität und post-OP-Krankenhausaufenthalt	Keine näheren Angaben zu Rand., Therapiezuweisung und Verblindung,  1 Patient wurde ausgeschlossen (no pancreaticojejunostomy due to secondary fatty replacement of the remnant pancreas) ITT: ja Cross-over: nein Study was stopped in 3 patients (acute	<b>1b-</b>  no deaths in boths arms, small study

Artikel	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: pyleros-erhaltene Intervention	Vergleichs-Interven- tion	Follow-up (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Evidenz-stufe (CEBM levels)
		(n= <input type="checkbox"/> 1), (n= <input type="checkbox"/> tumor (n = <input type="checkbox"/> dopapillary tumor of the pan- creas (n= <input type="checkbox"/> 1). Pancreaticoduodenectomy including pylorus-preserving PD (n= <input type="checkbox"/> 1 with varying extents of a lym- phadenectomy according to the disease and cancer stage.					pancreatitis and duct obstruction after the tremoval of an exter- nal stent)	
<b>Srinarm- wong 2008</b>  J Med As- soc Thai	Mono-zentri- sche RCT 2-armig  N=27  01/2000- 12/2004  Thailand	Operable Patienten mit Pan- kreas oder periampullärem Adenocarcinom Alter 51-74 Jahre Sex (m/w): 67% / 33% Prophylaxe: 2mg Cefazolin + 500 mg Metronidazol Ausschluss bei (Komorbid- itäten): previous gastric resec- tion, distant metastasis or locally unresectable tumors, tumor invasion of the pylorus or stomach	<b>PPPD:</b> division of the duodenum 2 cm distal to the pylorus with resec- tion of the remain- ing duodenum, removal of the gallbladder and common bile duct and resection of the head, neck, and uncinatate pro- cess of the pan- creas	<b>SW:</b> distal gastrectomy varying from 20%-40% of the stomach, an end- to-side invaginated pan- creatico jejunostomy, an end-to-side hepaticojeju- nostomy, and a side-to- side gastroenterostomy or an end-to-side pylo- rusjejunostomy	Follow-up: 24-60 Monate	<b>primärere End- punkte:</b> intraopera- tiver Blutverlust, Operationsdauer, Länge des Kranken- hausaufenthalts <b>sekundäre End- punkte:</b> delayed gastric emptying, 2- year-survival	Generierung der Zufallsfolge: compu- ter generated random number list Verdeckte Therapie- zuweisung: ja Verblindung: k. A. Beschreibung von Studienabbrüchen: keine Abbrüche ITT-Analyse: ja Cross-over: nein	<b>1b-</b> small study
<b>Kawai 2011</b>  Ann Surg 2011	mono-zentri- sche <b>RCT</b> 2-armig  N=130  10/ 2005 - 03/ 2009, Japan	Patienten mit pankreatischen oder periampullären Läsionen Alter: 68 (59 - 77) sex: 55%/45% Diabetes (ja/nein): 29%/71% pre-OP biliäre drainage (ja/nein): fehlerhafte Angabe benigne/malign Tumore: 20%/80% Ausschlusskriterien: Tumorinfiltration/ Metastasen im Magen- und Pylorusbereich	pyloruserhaltende Duodenopankrea- tektomie (PpPD) rechte Magenarterien und N. vagus wurden durchge- schnitten und seziert (?), proxi- maler Duodenum wurde distal vom Pylorus-Ring ge- trennt	Duodenopankreatektomie mit Pylorusresektion (PrPD): rechte Magenarterien und N. vagus wurden durchgeschnitten und seziert (?), Erhalt von > 95% des Magens und Pylorusresektion	6 Monate follow-up	<b>primärer End- punkt:</b> DGE (verzögerte Magenentleerung) mit Grading A,B,C  <b>sekundäre End- punkte:</b> QoL, Gewichtsver- lust, Ernährungs- status, post-OP Komplikationen (außer DGE),	Generierung der Zufallsfolge: (compu- ter-generiert) Verdeckte Therapie- zuweisung: ja (zent- ral) Verblindung: k.A. Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over: nein	<b>1b</b> 20% der Pati- enten hatten benigne Tu- more

Artikel	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: pyleros-erhaltene Intervention	Vergleichs-Interven- tion	Follow-up (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Evidenz-stufe (CEBM levels)
		(auch Lymphknoten), schwere Komorbiditäten wie Myokardialinfarkt, Atemwegserkrankung mit Sauerstofftherapie ,Leberzirrhose, Hämodialyse oder Krebs anderer Organe, Resektion der Leber, psychischer Störungen				Mortalität (innerhalb 30 Tage nach OP)		
<b>Diener 2011</b>  Cochrane Database of Systematic Reviews	<b>Systematischer Review</b> mit 6 RCTs (Bloechle 1999; Lin 1999; Paquet 1998; Seiler 2005; Tran 2004; Wenger 1999) n=465  Einschluss von Patienten mit Karzinomen des Pankreaskopfes in 3 Studien (Lin 1999; Seiler 2005; Tran 2004) N=203	Patienten mit resektablen pancreatischen oder periampullärem Krebs, balanced inter- and intra-study distribution of R0 resections (resection without microscopical tumour remnants: 91%±12.4 in the PPW vs. 90.4%± 11.2 in the CWgroup, similar distribution of positive lymph node status in three studies (mean positive lymph node status in the PPW group was 54.3%±6.7 vs. 60.4% ±6.7) in theCWgroup	Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (ppWhipple)	pancreaticoduodenectomy (classicWhipple)	Suche in elektronischen Datenbanken und Konferenzbänden bis 01/2011, Follow-up 18-144 Monate	<b>Primärer Endpunkt:</b> Postoperative krankheitsspez. assoziierte Morbidität (leakage from the pancreatic anastomosis/pancreatic fistula, DGE and biliary leakage)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Überleben, postoper. Mortalität, Blutverlust, Bluttransfusionen, OPzeit, allg. Morbidität, Zeit im Krankenhaus, QoL, Status der Resektionsränder	Prospektive Planung, doppeltes Screenen, Studienbewertung und Datenextraktion, vollständige Literatursuche, Liste von ein- und ausgeschlossener Literatur wird gezeigt, eingeschlossene Studien werden charakterisiert, Verzerrungs-potential wird beurteilt, Methodik ist adäquat (AMSTAR)  Getrennte Auswertung für Karzinome des Pankreaskopfes erfolgte nur für das Gesamtüberleben	<b>1a-</b> geringe Qualität der Evidenz (GRADE) wegen Verzerrungspot. In Primärstudien (geringe Fallzahlen, verschiedene Definition der Endpunkte, inexplicit Methoden der Randomisierung und verdeckten Zuordnung, nur eine ITT Analyse, alle eingeschlossenen Studien wurden vor 2007 veröffentlicht

Artikel	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: pyleros-erhaltene Intervention	Vergleichs-Interven- tion	Follow-up (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko	Evidenz-stufe (CEBM levels)
<b>Intraabdominelle Drainage-Entfernung nach Pankreasresektion : frühe POD3 vs. Standard-POD5 (oder später)</b>								
<b>Bassi 2010</b>  Annals of Surgery	mono-zentri- sche RCT 2-armig  N= 114  03/ 2008 - 04/ 2009 Italien	Patienten mit pancreatischen und periampullären Tumoren mit Standard Pancreasresek- tion (PD or distal pancreatectomy with or without spleen preservation) Alter: 57 Jahre sex: 52%/48% Diabetes: 21% kardiale Pathologie: 20% Preoperative biliary drainage: 20% Benign disease/malignant disease: 38,6%/61,4% Komorbiditäten/Ausschluss von: Gastropankreatektomie, post-OP Hämorrhagen oder relaparotomy innerhalb 72 Stunden, "sinister" -Erscheinung des Ausflusses aus dem Drainageschlauch, Gallenfis- teln, peripankreatische Flüssigkeits-ansammlung	<b>frühe Drainage- Schlauch-Entfernung</b> am Tag 3 post-OP (POD 3)	<b>Standard Drai- nage-Schlauch- Entfernung</b> am Tag 5 oder später post-OP (POD 5)		<b>primärer End- punkt:</b> Inzidenz Pankreas- fisteln  <b>sekundäre End- punkte:</b> abdominelle und pulmonale Komplika- tionen, Aufent- haltsdauer im Kran- kenhaus, peri-OP Mortalität, Kosten- analyse	Generierung der Zufallsfolge: (compu- ter-generiert) Verdeckte Therapie- zuweisung: N:A. Verblindung: N:A: Beschreibung von Studienabbrüchen: keine Abbrüche ITT-Analyse: ja Cross-over: nein	<b>1b</b> 39% der Pati- enten hatten benigne Tu- more

Tabelle 3.1.7b: Ergebnisse aktueller randomisierter Studien zum Vorgehen bei Karzinomen des Pankreaskopfes

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie <i>mit</i> py- loruserhaltenen Operationen	OP Zeit	OS 95 % KI): post-OP / in-hospi- tal	OS Gesamt-morta- lität	Nebenwirkungen therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität
	Therapie <i>ohne</i> py- loruserhaltene Opera- tionen					
Peng 2007  Annals of Sur- gery	<b>Pancreaticoje- junosto- mie, verbunden durch Ligatur</b> (n=106)	5.2 h (4,9 - 5,5)	2,8%	N.A.	<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 18,4 Tage (13,7 - 23,1) <b>post-OP Komplikationen:</b> 24,5%	N.A.
	<b>herkömmliche Pancre- aticoje- junostomie</b> (n=111)	5.7 h (5,5 - 5,9)	6,3%	N.A.	<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 22,4 Tage (11,5 - 33,3) <b>post-OP Komplikationen:</b> 36,9%	N.A.
Kamoda 2008  Surg Today	<b>External Stent group</b> (n=22)	527.5±13 0.2min	0%	N.A.	<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 43.4±9.9 Tage <b>post-OP Komplikationen:</b> 14% acute pancreatitis, 36% pancreatic fistula (ISGPF, A and B) Delayed gastric emptying: 9%	N.A.
	<b>Internal stant group</b> (n=21)	495.0±14 4.7min	0%	N.A.	<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 43.1±19.9 Tage <b>post-OP Komplikationen:</b> 33% pancreatic fistula (ISGPF, A and B) Delayed gastric emptying: 5%	N.A.
Srinarm-wong 2008  J Med Assoc Thai	<b>PPPD</b> (n=14)	303,12 min (345- 367)	28,6%	1-year-survival: 57,1% 2-year-survival: 35,7%	<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 22 Tage (12-28) <b>post-OP Komplikationen:</b> pancreatic fistula 35,7%, gastroenterostomy leakage 7,1%, bile leakage 14,3% Delayed gastric emptying: 64.3%	N.A.
	<b>SW</b> (n=13)	316,4 min (287- 360)	15,4%	1-year-survival: 69,2% 2-year-survival: 30,8%	<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 20 Tage (11-24) <b>post-OP Komplikationen:</b> pancreatic fistula 30,8%, gastro- enterostomy leakage 15,4%, bile leakage 0% Delayed gastric emptying: 15.4%	N.A.



Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie <i>mit</i> py- loruserhaltenen Operationen	OP Zeit	OS 95 % KI): post-OP / in-hospita- l	OS Gesamt-morta- lität	Nebenwirkungen therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität
	Therapie <i>ohne</i> py- loruserhaltene Opera- tionen					
Kawai 2011  Annals of Sur- gery	pyloruserhaltende Duo- denopankreatektomie (PpPD)  (n=64)	342 ± 71 min	0%		<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 24.1 ±14.8 Tage  <b>post-OP Komplikationen:</b> delayed gastric emptying: 17.2% pancreatic fistula (A/B/C): 29.6% / 17.1% / 10.9% Intra-abdominal abcess: 12.5% Intra-abdominal hemorrhage: 1.6% Wound infection: 3.1% Pulmonary complication: 1.6% NOMI:0% Percutaneous drainage: 12.5% Reoperation: 0%	<b>Total FACT-Ga score (range 0–184):</b>  <b>1 mo after surgery:</b> 119.9 ± 24.3  <b>3 mo after surgery:</b> 132.3 ± 21.3  <b>6 mo after surgery:</b> 139.1 ± 22.9
	Duodenopankreatekto- mie mit Pylorusresek- tion (PrPD)  (n=66)	358 ± 84 min	1.5% (1 Patient starb wegen Ischämie)		<b>post-OP Krankenhausaufenthalt:</b> 24.3 ±15.5 Tage  <b>post-OP Komplikationen:</b> delayed gastric emptying: 4.5% pancreatic fistula (A/B/C): 28.8% / 16.7% / 7.6% intra-ab- dominal abcess:9.1% Intra-abdominal hemorrhage: 3.0% Wound infection: 3.0% Pulmonary complication: 3.0% NOMI:1.5% Percutaneous drainage: 9.1% Reoperation: 1.5%	<b>Total FACT-Ga score (range 0–184):</b>  <b>1 mo after surgery:</b> 120.4 ± 29.7  <b>3 mo after surgery:</b> 125.4 ± 26.8  <b>6 mo after surgery:</b> 139.6 ± 21.4
Diener 2011  Cochrane Database of Systematic Reviews	<b>Pylorus-preserving pancreaticoduodenec- tomy</b> N=98					
	<b>Classic Whipple operation</b> N=105			<b>HR 0.73</b> (95% KI 0.43-1.22), p=0.23		

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie <i>mit</i> py- loruserhaltenen Operationen	OP Zeit	OS 95 % KI): post-OP / in-hospi- tal	OS Gesamt-morta- lität	Nebenwirkungen therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität
	Therapie <i>ohne</i> py- loruserhaltene Opera- tionen					
Bassi 2010 Annals of Sur- gery	frühe Drainage- Schlauch-Entfernung am Tag 3 post-OP (POD 3)  n= 57	284.8 (± 96.5) Minuten			<b>Gesamtkrankenhausaufenthalt:</b> 8.7 ±4.0 Tage  <b>post-OP Komplikationen:</b> Inzidenz Pankreasfisteln: 1.8% delayed gastric emptying: 3.5% abdominelle Komplikationen: 12.2%, (P = 0.001; OR: 7.9) pulmonale Komplikationen: 26.3%, (P = 0.007; OR: 3.1) complicated postoperative course: 38.5% (P = 0.024, OR: 2.5) Akute Pankreatitis: 7.0% DGE: 3.5% Postpancreatectomy hemorrhage: 0 Reoperation: 0% hospital costs: 10071±2700 Euro	N.A.
	Standard Drainage- Schlauch-Entfernung am Tag 5 oder später post-OP (POD 5)  n= 57	291.9 (± 86.0) Minuten			<b>Gesamtkrankenhausaufenthalt:</b> 11.3 ±7.2 Tage  <b>post-OP Komplikationen:</b> Inzidenz Pankreas-fisteln: 26.0% delayed gastric emptying: 5.3% abdominelle Komplikationen: 52.6% pulmonare Komplikationen: 52.6% complicated postoperative course: 61.4% Akute Pankreatitis: 10.5% DGE: 5.3% Postpancreatectomy hemorrhage: 1,8% Reoperation: 1,8% hospital costs: 12,140±6400 Euro	N.A.

## Referenzen

- Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(2):207-14.
- Diener Markus, K., C. Fitzmaurice, et al. (2011) Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: 10.1002/14651858.CD006053.pub4.
- Jamieson, N. B., A. K. Foulis, et al. (2010). "Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatico-duodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma." *Ann Surg* 251(6): 1003-1010.
- Kamoda Y, Fujino Y, Matsumoto I, Shinzeki M, Sakai T, Kuroda Y. Usefulness of performing a pancreaticojejunostomy with an internal stent after a pancreatoduodenectomy. *Surg Today.* 2008;38(6):524-8.
- Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, 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. *Ann Surg.* 2011;253(3):495-501.
- Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery* 2007; 245 (5): 692– 698.
- Srinarmwong C, Luechakietisak P, Prasitvilai W. Standard Whipple's Operation versus Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial Study. *J Med Assoc Thai.* 2008; 91:693-698

## In den Cochrane Review (Diener 2011) eingeschlossene Studien:

- Bloechle C, Broering DC, Latuske C. Prospective randomized study to evaluate quality of life after partial pancreatoduodenectomy according to Whipple versus pylorus preserving pancreatoduodenectomy according to Longmire-Traverso for periampullary carcinoma. *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 1999;Supplement 1, Forumband: 661–4.
- Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *British Journal of Surgery* 1999; 86(5):603–7.
- Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1601–4.
- Paquet K-J. Comparison of Whipple's pancreaticoduodenectomy with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy - a prospectively controlled, randomized long-term trial [Vergleich der partiellen Duodenopankreatektomie (Whipple-Operation) mit der pyloruserhaltenden Zephaloduodenopankreatektomie – eine prospektive kontrollierte, randomisierte Langzeitstudie]. *Chirurgische Gastroenterologie* 1998;14:54–8.
- Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, et al. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection - long term results. *British Journal of Surgery* 2005; 92(5):547–56.
- Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Annals of Surgery* 2004;240(5):738–45.
- Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K, Zieren HU, Muller JM. Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic carcinoma. Preliminary results of a prospective randomized study: pancreatoduodenectomy or pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Chirurg* 1999;70: 1454–9.

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

- Akizuki, E., Y. Kimura, et al. Prospective nonrandomized comparison between pylorus-preserving and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy from the perspectives of DGE occurrence and postoperative digestive functions. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(7): 1185-1192 (kein RCT).
- Benzoni, E., L. Rossit, et al. Analysis of survival after pancreatic resection for oncological pathologies. *Chir Ital* 2007; 59(1): 17-25 (retrospektive Studie).
- De Franco, V., E. Frampas, et al. Safety and feasibility of pancreaticoduodenectomy in the elderly: A matched study. *Pancreas* 2011; 40(6): 920-924 (retrospektive Studie).
- Fitzmaurice, C., C. M. Seiler, et al. [Survival, mortality and quality of life after pylorus-preserving or classical Whipple operation. A systematic review with meta-analysis]. *Chirurg* 2010; 81(5): 454-471 (systematischer Review bis 2006).
- Fujii, T., M. Kanda, et al. Preservation of the Pyloric Ring Has Little Value in Surgery for Pancreatic Head Cancer: A Comparative Study Comparing Three Surgical Procedures. *Ann Surg Oncol* 2011; (retrospektive Studie).
- Horiguchi, A., S. Ishihara, et al. . Pancreatoduodenectomy in which dissection of the efferent arteries of the head of the pancreas is performed first. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14(6): 575-578 (kein RCT).
- Iqbal, N., R. E. Lovegrove, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 2822 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(11): 1237-1245 (Review, Einschluss von Studien vor 2007).
- Iqbal, N., R. E. Lovegrove, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(1): 79-86 (Review, Einschluss von Studien vor 2007).
- Jamieson, N. B., A. K. Foulis, et al. (2010). "Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatico-duodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma." *Ann Surg* 251(6): 1003-1010 (retrospektive Studie).
- Karanicolas, P. J., E. Davies, et al. The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6): 1825-1834 (systematischer Review, Einschluss von Studien vor 2007).
- Kimura, W. Pancreaticojejunal anastomosis, using a stent tube, in pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16(3): 305-309 (keine Kontrollgruppe).
- Kocher, H. M. and W. Alrawashdeh. Pancreatic cancer. *Clin Evid (Online)* 2010 (systematischer Review, bestellt, bisher nicht erhalten).
- Kurosaki, I., M. Minagawa, et al. Left posterior approach to the superior mesenteric vascular pedicle in pancreaticoduodenectomy for cancer of the pancreatic head. *Journal of the Pancreas* 2011; 12(3): 220-229 (kein RCT).
- Nathan, H., C. L. Wolfgang, et al. Peri-operative mortality and long-term survival after total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a population-based perspective. *J Surg Oncol* 2009; 99(2): 87-92 (retrospektive Studie).
- Oliverius, M., Z. Kala, et al. Radical surgery for pancreatic malignancy in the elderly. *Pancreatology* 2010; 10(4): 499-502 (retrospektive Studie).
- Reddy, S., C. L. Wolfgang, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: Evaluation of morbidity and long-term Survival. *Annals of Surgery* 2009; 250(2): 282-287 (retrospektive Studie).
- Rudloff, U., A. V. Maker, et al. Randomized Clinical Trials in Pancreatic Adenocarcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2010; 19(1): 115-150 (Review ohne Zusammenfassung der Effektmaße, alle geeigneten Primärstudien eingeschlossen).

Schmidt, C. M., J. Glant, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2007; 142(4): 572-578; discussion 578-580 (retrospektive Studie).

Shao, Q. S., Z. Y. Ye, et al. Radical pancreatoduodenectomy combined with retroperitoneal nerve, lymph, and soft-tissue dissection in pancreatic head cancer. *Chinese Medical Journal* 2008; 121(12): 1130-1133 (retrospektive Studie).

Shrikhande, S. V., S. G. Barreto, et al. Superior mesenteric artery first combined with uncinata process approach versus uncinata process first approach in pancreatoduodenectomy: a comparative study evaluating perioperative outcomes. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2011; 1-8 (kein RCT).

Takao, S., H. Shinchi, et al. Survival benefit of pancreaticoduodenectomy in a Japanese fashion for a limited group of patients with pancreatic head cancer. *Hepatogastroenterology* 2008; 55(86-87): 1789-1795 (retrospektive Studie).

Tani, M., M. Kawai, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surg Today* 2009; 39(3): 219-224 (retrospektive Studie).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

### **3.1.10 Vorgehen bei Adhärenz des Tumors mit umgebenden Organen**

Insgesamt wurde eine Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Diese Studie wurde aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 beurteilt.

Tabelle 3.1.10a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur minimalen Resektionsmöglichkeit von makroskopischen Tumoren

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
<b>Nikfarjam 2009</b>	retrospektive Studie	<b>Indikation:</b> patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD) by a single surgeon (K.S.)  <b>Ausschluss:</b> unresectable tumors (if there was evidence of complete superior mesenteric or portal vein encasement, superior mesenteric artery involvement, or if there were metastases).  N=105  Alter: median 68 Jahre (22-88); 49% männlich  <b>Befallsmuster:</b> pancreatic cancer (n=44, 42%)  ASA class (II/III/IV): 12%/87%/1%; biliary stent: 31%  <b>Behandlung:</b> PD alone: 86 Patienten, multivisceral resection that involves PD (MVR-PD): 19 Patienten  Pancreatic cancer - PD alone/MVR-PD: 37/7	<b>PD vs. MVR-PD</b> (required on preoperative imaging in cases of periampullary malignancy if there was suggestion of colonic involvement and for sarcomas overlying the right kidney with evidence of duodenal or pancreatic attachment.)	All surgical resections were performed using standard techniques. A two-layer end-to-side duct to mucosa pancreaticojejunal anastomosis was performed with an interrupted single layer end-to-side anastomosis for biliary reconstruction. A pylorus-preserving technique was the procedure of choice when possible. A two-layered retrocolic duodenojejunal or gastrojejunal anastomosis was performed. Two closed-suction drains were placed adjacent to the pancreatic and biliary anastomoses. MVR-PD was undertaken in cases where PD alone was unable to achieve oncological tumor clearance or where two or more unrelated pathologies required surgical treatment. An en bloc resection was performed when possible.	<b>Length of SICU</b> (surgical intensive care unit) <b>stay</b> <b>Overall length of stay</b> <b>Complications</b> <b>readmissions</b>	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen  Keine Endpunkt-Daten für Patienten mit Pancreaskarzinom (nur PD vs. MVR-PD)

Tabelle 3.1.10b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur minimalen Resektionsmöglichkeit von makroskopischen Tumoren

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR	p-Wert	HR	
<b>Nikfarjam 2009</b>	<b>105</b>	MVR-PD vs. PD alone	19/86	<b>0,002</b>	<b>Median operative time</b> 9,5h (7-21) / 8h (4-15)			<b>Operative Mortalität: 0</b> <b>Komplikationen: 60% (PD alone: 58% vs. MVR-PD: 68%)</b>
				<b>&lt;0,001</b>	Days in SICU 1 (1-6) / 2 (1-4)			
				<b>0,257</b>	Total length of stay (days) 7 (6-34) / 8 (6-19)			



## Referenzen

Nikfarjam, M., M. Sehmbe, et al. (2009). "Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality." J Gastrointest Surg **13**(5): 915-921.

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:**

### **3.1.11 Sollen im Rahmen einer Resektion des Pankreaskarzinoms Lymphknoten mitreseziert werden?**

Insgesamt wurden 32 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden 24 prognostische Studien. 11 Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, neun Studien wurden wegen Ausschluss von mehr als 10% der Patienten, fehlenden Informationen zur Länge der Nachbeobachtungszeit, der Rekrutierung weniger Patienten über sehr lange Zeitperioden (mit sich ändernden Diagnose- und Therapietechniken oder dem selektiven Berichten signifikanter Prognosefaktoren abgewertet (2b-). Weitere vier Studien wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.

Ausgeschlossen wurden vier systematische Reviews, welche ausschließlich vor 2007 publizierte Studien einschließen, ein Review ohne zusammenfassende Metaanalyse und eine nicht in englischer oder deutscher Sprache veröffentlichte Studie.

Tabelle 3.1.11a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur Mitresektion von Lymphknoten bei Resektion des Pankreaskarzinoms

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
<b>Cordera 2007</b>  Ann of Surg Onc	Retrospective review of a prospective collected database with multivariabel data, mono-zentrisch, USA, 06/1991-04/2005	N=55, mittleres Alter 65.7 Jahre (Range 42-83), 40% Männer,  <b>Indikation:</b> patients underwent a pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma with intra-operatively separately identified and evaluated para-aortic and common hepatic artery lymph nodes (CHALN) <b>Befallsmuster:</b> 11 (20%) stage I disease, 38 (69%) stage II, 6 (10%) stage III mean tumor sizes 2.6 cm (range, 0.5–8 cm). Tumor differentiation (grade): 8 well differentiated, 25 moderately, 22 poorly.  <b>Behandlung:</b> 39 had a standard pancreaticoduodenectomy, 7 a pyloruspreserving procedure, 9 an extended resection 46 patients (83.6%) received perioperative chemotherapy, 37 (67.2%) received perioperative radiotherapy., 24 patients (43.6%) received preoperative chemoradiation.  38 patients (69%) had one or more lymph nodes with metastatic involvement; 10/38 of these had disease in CHALN.	Kein Befall der Lymphknoten (LN neg.) vs. peripancreatic Lymphknotenbefall (PPLN pos., aber kein CHALN involvement) vs. CHALN positiv	Operation bei allen Patienten (pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma)	Krankheitsfreies (DFS) und Gesamtüberleben (OS), keine Infos zum Follow-up und Vollständigkeit	<b>2b-</b>  Datenbank wurde prospektiv angelegt, Auswahl von Patienten mit CHALN –Untersuchung (untersucherspez.). In das prognostische Modell wurden wichtige Störgrößen aufgenommen (nicht näher beschrieben) Keine Aussagen zur Follow-up Periode, deren Vollständigkeit und stand. Behandlung
<b>Doi 2007</b>  World J. Surg	re-trospektive Studie, mono-zentrisch, uni- und multivariabel data, 3/1980 bis	N=133, medianes Alter 64 Jahre (62.8 ± 0.8), 62 % Männer,  <b>Indikation:</b> Patients with histologically confirmed invasive ductal carcinoma of the head of the pancreas who had no clinical, radio-	Vgl. N0 (kein Lymphknotenbefall) vs. N1 (Gruppe 1 positiv) vs. N2 (Gruppe 2 positiv) vs. N3 (Gruppe 3 positiv) according to	OP bei allen Patienten (pancreatoduodenectomy (PD) or pylorus-preserving pancreatoduodenec-	Survival time	<b>2b-</b>  retrospektive Datenbank; retrospektive Untersuchung von Faktoren, die Überlebenszeit beeinflussen; keine Angaben

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
	12/2000, Japan	<p>graphic, or intraoperative evidence of distant metastasis (Resectable Pancreatic Cancer)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> The preoperative CA19-9 level was above 100 U/ml in 59 patients (64%).</p> <p><b>Behandlung:</b> A total of 66 patients (50%) received adjuvant radiation therapy after curative resection, and the average dose was 51.5 – 2.3 Gy (median: 50.4 Gy; range: 25–87 Gy). Seventy-one patients (54%) underwent combined resection of the portal venous system. Regional lymph nodes were routinely dissected. (The para-aortic lymph nodes at stations 16a2 and 16b1 were also dissected from the upper part of the origin of the celiac trunk to the upper part of the origin of the inferior mesenteric artery.)</p>	<p>JPS 5th edition: group 1 (stations 13 and 17), group 2 (stations 6, 8, 12, and 14), and group 3 (stations 9, 11, 15, 16a2, 16b1, and 18); level der einzelnen Kategorien wurden bestimmt über makroskopische intra-OP observations and microscopic pathological findings</p> <p>und Vgl. N3(+) mit para-aortic lymph node Metastasis vs. N3(-) ohne para-aortic lymph node Metastasis</p> <p>Invasion of the anterior pancreatic capsule (ja/nein)</p> <p>Invasion of the retroperitoneal tissues</p> <p>Invasion of the distal common bile duct</p> <p>Invasion of the duodenal wall</p> <p>Invasion of the portal venous system</p> <p>Invasion of the major arteries</p>	<p>tomy (PPPD)); All of these patients received histologically margin-negative resection with curative intent and with extended radical lymphadenectomy for invasive ductal carcinoma of the pancreas</p>		<p>über Repräsentativität, Nachbeobachtungsperiode und Vollständigkeit; klar definierte prognostische Merkmale; Störgrößen bzgl. Überlebenszeit und Mortalität wurden berücksichtigt; Behandlung Siehe Spalte "Patienten" (keine Angaben zur Durchführung standardisierter Methoden)</p>
<b>Garcea 2007</b>	retrospektive Analyse; USA, 1999-2007 (?)	N= 33, medianes Alter: 63 Jahre; 42 % männlich	Lymphknoten-befall <20 % aller Lymphknoten vs.	OP aller Patienten: pancreatic resection for malignancy	Median Survival Mortalität (30-Tage)	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
EJSO		<p><b>Indikation:</b> ductal adenocarcinoma</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Median ASA grade: 2 (6%); Median tumour size on Histology (mm): 25 (75,8%); Lymph node status N0/N1: 18/15 (54,5%/45,5%); Microvessel invasion V0/ V1/Missing data: 13/15/5 (39,4%/45,5%/15,1%); Perineural invasion Neu0/Neu1/Missing data: 9/19/5 (27,3%/57,6%/15,1%); Resection margin R0/R1: 23/10 (69,7%/30,3%)</p> <p><b>Behandlung:</b> standard pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (with an isolated Roux-en-Y pancreaticojejunostomy): 30 Patienten (90,9%)/total pancreatectomy: 3 Patienten (9,1%)</p>	Lymphknoten-befall >20 % aller Lymphknoten und Lymphknoten-Status (N0 vs. N1)		follow-up ranged from 12 to 62 months.	<p>Störgrößen, geringe Fallzahl</p> <p>retrospektive Datenanalyse bzw. retrospektiv gewählte Einschlusskriterien; standardisierte Behandlung von ca. 91% der Patienten mit ductal adenocarcinoma; keine ITT-Basis in Überlebenskurven; Störgrößen nicht näher beschrieben</p>
House 2007	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> resection for pancreatic adenocarcinoma</p> <p>N=696</p>	Lymphnode status (positive vs. negative)	Operation aller Patienten (resection for pancreatic adenocarcinoma)	Survival Mortality	<b>2b</b>
J Gastro-intest Surg	monozentrisch 1995-2005 USA	<p>medianes Alter: 70 Jahre (39-92); 49% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Mean tumor size: 3, 2 cm (0-15); Tumor location: head 596 (86%), body 48 (7%), tail 52 (7%); Tumor stage (T1/T2/T3): 16/164/516 (2%/24%/74%); Tumor grade (well/moderate vs. poor/undifferentiated): 457/239 (66%/34%); Stage: IA 11 (2%), IB 55 (8%), IIA 177 (25%), IIB 444 (64%), IV 9 (1%); Lymph node status N0/N1: 243/453 (35%/65%); total LN count: mean 4 (1-21) – N0 patients: 13 (0-41, N1 patients: 19 (3-61); positive LN count – N1 patients: 4 (1-21); Margin status</p>			<p>Follow-up: median 13 Monate (0-122)</p> <p>Clinical follow-up data were available for 92% of the patients (n=640).</p> <p>The median follow-up for 3- and 5-year survivors was 52 and 75 months, respectively.</p> <p>Follow-up time was calculated from the date of pancreatic resection to the date of last clinical interaction.</p>	

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		(negative/positive): 502/194 (72%/28%) <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy: 598 Patienten (86%)/distal pancreatectomy: 96 Patienten (14%)/total pancreatectomy: 2 Patienten (0,3%)				
<b>Kurahara 2007</b>  World J Surg	retrospektive Studie  monozentrisch  Japan	<b>Indikation:</b> macroscopically curative resection with extended lymph node dissection for pancreatic cancer – invasive ductal adenocarcinoma N=58 medianes Alter: 65,6 Jahre (42-78); 74% männlich <b>Befallsmuster:</b> pStage (pT1/pT2/pT3/pT4): 2/4/28/24; Tumor differentiation (well/moderate/poor): 24/32/2 Node-negative according to HE staining: 23 Patienten – 13 (56,5%) had micrometastases Out of 944 histologically negative LN: 147 (15,6%) micrometastases – 33 single micrometastases, 114 cluster micrometastases <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy: 40 Patienten (69%)/pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: 14 Patienten (24%)/total pancreatectomy: 4 Patienten (7%) Total no. of LN resected: 1058; median no./patient: 18,2; LN free from metastatic tumor cells by HE staining (944/1058) – subjected to immunohistochemistry to detect	<b>LN micrometastases:</b> <b>single type</b> – a single cancer cell metastasis <b>cluster type</b> – a cluster of cancer cells	<b>Operation aller Patienten</b> (macroscopically curative resection with extended lymph node dissection for pancreatic cancer)	<b>Survival</b>  <b>Follow-up:</b> median 24 Monate (6-152) All patients were followed-up after discharge as follows: plain-film radiography every 1-3 months, and CT and US every 3-6 months.	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen, geringe Fallzahl

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		occult micrometastasis Neoadjuvant chemotherapy/radiotherapy: 0				
<b>Pawlik 2007</b>  Surgery	retrospektive Studie  monozentrisch  1995-2005  USA	<b>Indikation:</b> patients who underwent pancreaticoduodenectomy with curative intent for pancreatic adenocarcinoma N=905 Alter: median 66 Jahre (55–77); 53,7% Männer <b>Befallsmuster:</b> Tumor differentiation (well / moderate / poor / unavailable): 26 / 449 / 393 / 37; Tumor size: median 3,1 cm (1,5-4,7); Perineural invasion (present/absent/unavailable): 682 / 67 / 156; microvascular invasion (present/absent/unavailable): 357 / 341 / 207; resection margin (R0): 533 (58,9%); lymph node status (negative/positive): 187 / 718 <b>Behandlung:</b> classic pancreaticoduodenectomy 260 (28,7%), pylorus-preserving 645 (71,3%) Median number of LN evaluated: overall 17 (6-28), node negative patients 15, node positive patients 18	LNR (0 vs. >0-0,2 vs. >0,2-0,4 vs. >0,4)	<b>Operation aller Patienten</b> (pancreaticoduodenectomy with curative intent for pancreatic adenocarcinoma)	<b>Survival Mortalität</b>  <b>Follow-up:</b> median 24 Monate	<b>2b</b>  The lack of statistical significance in the current study may be related to inadequate statistical power (type II error) given the relatively small number of N0 patients (n=178) and the anticipated small difference in survival between the N0 subgroups.  A potential weakness of the current study was that a single pathologist did not grossly dissect all of the pancreaticoduodenectomies for lymph nodes. Lymph node status and LNR were therefore potentially dependent on the extent of the surgeons' lymphadenectomy and the thoroughness of the pathologists' examination.
<b>Slidell 2007</b>  Annals of Surgical Oncology	retrospektive Studie  multizentrisch  1988-2003	<b>Indikation:</b> patients undergoing resection for histologically confirmed pancreatic adenocarcinoma <b>Ausschluss:</b> patients with histology codes of "neoplasm" (8000-8003), "carcinoma, NOS" (8010-8013), and "carcinoma undifferentiated, NOS" (8120-8122) – ICD-O-3	LNR (0 vs. >0-0,2 vs. >0,2-0,4 vs. >0,4) Number of positive LN (complete data vs. missing data) Lymph node status (N0 vs. N1)	<b>Operation aller Patienten</b> (resection for histologically confirmed pancreatic adenocarcinoma)	<b>Survival</b> <b>Follow-up:</b> SEER-13 database	<b>2b-</b>  Adjuvant chemotherapy and margin status are two factors that are not documented in the SEER data set and are therefore not part of this analysis.

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
	USA	<p>tumor classification codes; patients in whom pancreatic adenocarcinoma was either not the primary malignancy or who lacked a histologically confirmed diagnosis N=4005</p> <p>Alter: median 65 Jahre (22–96); 50,6% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> extent of disease: confined to pancreas (T1/T2) 14,6%, local extension 74,9%, distant metastases 8,9%, missing 1,6%; Tumor grade: grade I (well differentiated) 10,7%, grade II (moderately differentiated) 47,5%, grade III and IV (poorly differentiated or undifferentiated) 32,9%, missing 8,9%; Tumor size: ≤2 cm 16,7%, &gt;2 cm 68,6%, missing 14,7%</p> <p>N0 1507 (43,3%), N1 1971 (56,7%) -390 patients had no lymph nodes examined</p> <p><b>Behandlung:</b> whipple 2949 (73,6%); partial/other pancreatectomy 736 (18,8%); total pancreatectomy 221 (5,5%); pancreatectomy, NOS 81 (2%)</p> <p>n=3868 patients with complete lymph node staging data – median number of LN evaluated 7 (0-90)</p> <p>Adjuvant radiation: yes 1773 (55,6%), no 2229 (44,3%)</p>				<p>AJCC tumor-node-metastasis (TNM) staging is not available in SEER for pancreatic neoplasms, so extent of disease was classified using the “SEER summary Stage 1977 (1988 +)” variable.</p> <p>The current study could also not explain the root cause for the variability in lymph node counts following pancreatectomy. Undoubtedly, lymph node status and LNR potentially depend not only on the extent of the surgeon’s lymphadenectomy, but also the thoroughness of the pathologist’s examination.</p> <p>Most patients had fewer than 12 lymph nodes evaluated following surgery, and in presumed N0 patients this may lead to understaging.</p>
<b>Zacharias 2007</b>	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> patients with ductal adenocarcinoma in the head of the pancreas</p> <p>N= 81</p> <p>Alter mean: 64 Jahre (35–84);</p>	<p>Positive Lymphknoten (0 oder 1 vs. ≥2)</p> <p>Anzahl rezidivierender LN (&lt;20 vs. ≥20)</p>	<p><b>Operation aller Patienten</b> (potentiell kurativ – R0) – pancreaticoduodenectomy with lymphade-</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><b>Mortalität</b></p>	<p><b>2b-</b></p> <p>During this period, 18 other patients had incomplete (R1 or R2) resection for ductal adenocarcinoma of the head of the</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
intest Surg	01/1995-12/2002  Frankreich	48,1% Männer  <b>Befallsmuster:</b> Tumor differenziation (well / moderately / poorly): 17 (21%) / 48 (59%) / 16 (20%); TNM-stage (pT1/pT2/pT3): 2 (2,5%) / 6 (7,5%) / 73 (90%); Tumor size (≤30 mm/>30 mm): 42 (52%) / 39 (48%) - median 32 mm (13-90); L0/L1: 32% / 68%; portal vein invasion: 18 (22%); pylorus preservation: 6 (7,5%);  <b>Behandlung:</b> patients underwent a potentially curative (R0) pancreaticoduodenectomy with pancreatogastrotomy  Adjuvant therapy: 67 (83%) – radiochemotherapy: 65 (97%) and chemotherapy: 2 (3%)		nectomy of the anterior and posterior pancreaticoduodenal nodes, the hepatoduodenal ligament, the celiac axis, and the retropancreatic margin along the right lateral aspect of the superior mesenteric vessels	Follow-up of living patients was at least 3 years – last follow-up 12/2005.(65 patients had died and 16 were still alive)  Patients were followed by referring physicians, including oncologists, gastroenterologists, surgeons, and general practitioners: abdominal US or CT and CA19.9 measurements every 6 months.  <b>No patient was lost to follow-up.</b>	pancreas and were excluded from the present study.  Follow-up: contact was maintained by mail and telephone calls to referring physicians, general practitioners, and directly to the patients or their families.
<b>Hellan 2008</b>  Pancreas	retrospektive Studie  multizentrisch  01/1988-12/2003  USA	<b>Indikation:</b> patients undergoing resection for N0 pancreatic adenocarcinoma and infiltrating duct carcinoma (in head, body, tail, pancreatic duct, and other specified parts of pancreas)  <b>Ausschluss:</b> patients with no regional node removed, regional LN removed but number unknown; patients with T4 disease (n=104), ie, tumors invading the celiac trunk or superior mesenteric artery  N=1915  Alter: median 67 Jahre (25–96); 49,9% Männer  <b>Befallsmuster:</b> Tumor differenziation (well / moderate / poor / undifferentiated / unknown): (11,2%) / (51,4%) / (30%) / (1%) /	Lymph node number (1-10 vs. 11-20 vs. > 20  Lymph node number (0-16 vs. >16)	<b>Operation aller Patienten</b> (resection for N0 pancreatic adenocarcinoma and infiltrating duct carcinoma (in head, body, tail, pancreatic duct, and other specified parts of pancreas)	<b>Survival</b>  <b>Follow-up:</b> median 14 Monate  Nondeaths were censored at the follow-up cutoff date for the SEER data set (December 31, 2003) or the date the patient was last known to be alive.	<b>2b</b>  Seer does not track information on chemotherapy treatment.  Because pancreatic cancer is often fatal at diagnosis, a large number of cases had a SEER-assigned survival time of 0 month (n=80; 4%), indicating that the case survived for <1 month. To minimize any bias that could result from excluding these cases from the analysis, cases with a survival time of zero were each assigned a survival time of 0,5 month.  No additional improvement in survival was noted if more than 20 LNs were removed. These results, however, should be



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>(6,4%); Stage (I / IIA): 675 (35%)/1240 (65%); Tumor size: mean 31,9 mm (<math>\pm</math>16,8); Tumor site: head 79,4%, body/neck/tail 11,1%, overlapping 9,5%; median number of LN 7 (1-57)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatocoduodenectomy 1494 (78%); distal pancreatectomy 235 (12,3%); total pancreatectomy 106 (5,5%); partial resection 80 (4,2%)</p> <p>Radiation: yes 39,3%, no 58,9%, unknown 1,8%</p>				<p>noted with some caution because very few patients (&lt;5%) were part of the &gt;20 LN cohort. As such, the results of our comparison of 1-10 and 11-20 versus &gt;20 LN may be representative of a <b>type II statistical error</b>.</p> <p>Data regarding chemotherapeutic treatment regimens and surgical margin status, which are established prognostic factors that influence outcomes, are not currently available from SEER.</p>
<p><b>Showalter 2008</b></p> <p>RTOG 9704</p> <p>I J Radiation Oncology</p>	<p>Secondary analysis</p> <p>?-zentrisch</p> <p>USA</p>	<p><b>Indikation:</b> pancreatic cancer (PC) N=445</p> <p><b>Befallsmuster:</b> median total nodes examined (TNE) 9 (1-46) in the 5-fluorouracil treatment arm; 11 (1-56) in the gemcitabine treatment arm</p> <p>Median number of positive nodes (NPN) 1 (0-18) for all patients</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy (PD) followed by adjuvant chemoradiation (CRT) with extended lymphadenectomy</p>	<p>TNE</p> <p>NPN (0 vs. 1-3 vs. &gt;3)</p>	<p>Operation aller Patienten</p>	<p>OS</p> <p>DFS</p>	<p><b>4</b></p> <p>Fehlende Informationen da nur als Abstract veröffentlicht</p>
<p><b>Takao 2008</b></p> <p>Hepato-Gastroenterology</p>	<p>Retrospektive Studie</p> <p>Multizentrisch</p> <p>1980-2001</p> <p>Japan</p>	<p><b>Indikation:</b> patients undergoing surgery for pancreatic head cancer - pathologically confirmed-invasive ductal adenocarcinoma</p> <p><b>Ausschluss:</b> ampullary carcinoma, distal bile duct carcinoma, cystadenocarcinoma, acinar cell carcinoma, and islet cell carcinoma</p> <p>N=101</p>	<p><b>R0</b> – no residual tumor</p> <p><b>R1</b> – microscopic residual tumor within 5 mm of the surgical resection margins</p> <p><b>R2</b> – macroscopic residual tumor</p>	<p><b>Operation aller Patienten</b> (surgery for pancreatic head cancer)</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Morbidity</b></p> <p><b>Mortality</b></p> <p><b>Recurrence</b></p> <p><b>Follow-up:</b> ultasonography, CT, and biochemical examinations</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>Alter: average 64,8 Jahre (42–80); 65,3% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Resection margin (R0/R1/R2): 60/30/11; Tumor stage: IA 5 (5%), IB 4 (4%), IIA 28 (27,7%), IIB 44 (43,5%), III 6 (6%), IV 14 (13,8%)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy (62), pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (21), total pancreatectomy (18)</p> <p><b>ER</b> (extended resection group) – “en bloc” lymphadenectomy and dissection of the neural plexus of the pancreas head and the right side of the neural plexus along the SMA, including retroperitoneal tissues (40/101); <b>CR</b> (conventional resection group) – incomplete dissection or non-dissection of the lymph nodes and neural plexus (61/101)</p> <p>167 lymph nodes were examined immunohistochemically.</p>	<p>Tumor stage (IA vs. IB vs. IIA vs. IIB vs. III vs. IV)</p> <p>Type of resection (ER vs. CR)</p>			
<p><b>Massucco 2009</b></p> <p>AnnSurg Oncol</p>	<p>re-trospektive, mono-zentrische Studie, uni- und multivariate Analyse der Daten Italien, 01/1995 - 12/2005</p>	<p>N= 77, Medianes Alter 66 Jahre, 43 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> resection with extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head. for an histologically confirmed ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, and a minimum postoperative survival time of 6 months. Patients who underwent neoadjuvant chemoradiation for a locally advanced cancer were excluded.</p>	<p>Gesamt: Node status (pN0 vs. pN1) Node level (0 vs. 1 vs. &gt;1), No. of positive nodes (0 vs. ≤ 2 vs. &gt;2) Node ratio (0 vs. ≤10 vs. &gt;10) Resected vein infiltration (yes vs. no) Microscopic vein invasion (yes vs. no)</p>	<p>Pancreatico-duodenectomy or total pancreatectomy;</p>	<p>survival</p> <p>follow-up was updated at 08/2008 (Patients were followed up at regular intervals every 4 months for up to 3 years after surgery, and every 6 months thereafter.)</p>	<p><b>2b</b></p> <p>prospektiv gesammelte Daten wurden retrospektiv analysiert; klar definierte prognostische Merkmale; standardisierte Behandlung und Untersuchung wurde durchgeführt;</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p><b>Befallsmuster:</b> At final pathology, only seven patients (9%) had a tumor confined to the gland (pT1–2). Node status was pN0 in 18 patients (23%), whereas 59 patients (77%) were found to have lymph node metastases. Median LN (Lymph node metastases): 28 (10–54); posNn (number of disease-positive nodes): 4 (1–29); Nr (node ratio): 14% (2%–55%)</p> <p>MetastasenNL 1(node-level 1): 26 patients (44% of N1) ( i.e., peripancreatic nodes) und up to NL2 (nodes along main arteries and hepatic hilum) and NL3 (preaortic nodes) were found in 21 (36%) and 12 (20%) patients, respectively.</p> <p><b>Behandlung:</b> 63 pancreaticoduodenectomy and 14 total pancreatectomy. A vein resection was added in 11 patients.</p> <p>Since 2002, all patients who fully recovered within 6 weeks from surgery and who were well enough for adjuvant therapy were offered postoperative chemotherapy with gemcitabine alone or in combination to other drugs</p>	<p>Perineural invasion (yes vs. no)</p> <p>und</p> <p>Nur node-positive tumors: Node level (1 vs. &gt;1), No. of positive nodes (≤ 2 vs. &gt;2), Node ratio (≤10 vs. &gt;10)</p> <p>Resected vein infiltration (yes vs. no)</p> <p>Microscopic vein invasion (yes vs. no)</p> <p>Perineural invasion (yes vs. no)</p>			
<p><b>Riediger 2009</b></p> <p>J Gastro-intest Surg</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>monozentrisch</p> <p>1994-2006</p>	<p><b>Indikation:</b> patients who underwent pancreatic resection for ductal pancreatic adenocarcinoma</p> <p>N=182</p> <p>Medianes Alter 65 Jahre (31-84), 46% Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor location: cancer of the pancreatic head 88%,</p>	<p>LNR (&lt;0,2 vs. ≥0,2)</p> <p>LNR (&lt;0,3 vs. ≥0,3)</p> <p>Resection margin (negative vs. positive)</p> <p>Grading (G1/2 vs. G3/4)</p> <p>Nodal disease (N0 vs.</p>	<p><b>Operation aller Patienten</b> (pancreatic resection for ductal pancreatic adenocarcinoma)</p>	<p><b>Survival Mortalität</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median postoperative follow-up 1,3 Jahre (0,3-11,1)</p> <p>Until 2001, the survival</p>	<p><b>2b</b></p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
	Deutschland	<p>of the body 5%, of the tail 7%; Tumor size: median 30 mm (7-80); Tumor differentiation (G1 / G2 / G3 / G4 / unknown): 5% / 56% / 34% / 3% / 2%; resection margin negative: 70,3%; Nodal status (positive/negative): 66% / 34%; Median LN (Lymph node metastases): 1 (0-22); Median no. of nodes examined: 16 (2-47); LNR: median 0,095 (0-0,79)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy 155 (85%), pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy 126/155 – whipple 29/155, distal resection 21 (12%), total pancreatectomy 6 (3%)</p> <p>Superior mesenteric –portal vein resection: 64 (35%)</p> <p>With the exception of extended lymphadenectomy performed in a few patients, standard lymphadenectomy was carried out along the hepatoduodenal ligament, the common hepatic artery, the vena cava, and the right side of the superior mesenteric artery.</p>	<p>N+)</p> <p>No. of involved LN (0 or 1 vs. &gt;1)</p> <p>No. of examined LN (≤15 vs. &gt;15)</p> <p>No. of examined LN in node positive patients (≤15 vs. &gt;15)</p> <p>No. of examined LN in node negative patients (≤15 vs. &gt;15)</p>		<p>status of each patient was obtained by contacting the patients and/or the home physicians. Since 2001, survival data are systematically obtained by the cancer registry of the Comprehensive Cancer Center of our university hospital.</p>	
<b>Yamada 2009</b>	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> pancreatic cancer</p> <p>N=511 (<b>n=335 resected</b>, n=176 unresectable)</p> <p>Alter: median 62,2 Jahre; 66% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b></p> <p>n=45 with paraaortic LN metastases - <b>no. 16 (+)</b></p> <p>Tumor location: head 39, body/tail</p>	<p><b>N (-) vs. N (+), No. 16 (-) vs. No. 16 (+) vs. unresectable</b></p> <p>The No. 16 lymph nodes in this study refer to those that are surrounded by the celiac trunk, the inferior mesenteric artery, the right margin or the inferior vena cava, and</p>	Studienpopulation von Interesse wird mit resizierten und nicht resizierten Patienten verglichen.	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> All patients were followed until death or through March 2007.</p>	<b>2b</b>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>5, whole 1; average number of dissected LN: 42,4 (2-105); average number of positive LN: 10,1 (1-49); No. 16 LN dissected: mean 7,4 (1-33); No. 16 (+) – metastasis: mean 2,9 (1-10)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy 24, pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy 2, distal pancreatectomy 4, total pancreatectomy 15</p> <p>Intraoperative radiation therapy (IORT, 30 Gy): 58%</p> <p>Postoperative chemotherapy: 5-FU 5, Gemzal 9, others 3, none 26 Patienten</p>	<p>the left margin of the abdominal aorta.</p> <p><b>No. 16 (+) =1 vs. No. 16 (+) ≥2 vs. unresectable</b></p>			
<b>Bhatti 2010</b>	retrospektive Studie  monozentrisch  1998-2008  UK	<p><b>Indikation:</b> histologic confirmation of pancreatic ductal adenocarcinoma</p> <p>N= 84</p> <p>medianes Alter: 65 Jahre; 57 % männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> preoperative stenting: 81%; Adjuvant chemotherapy: 36%; Lymph node status N0/N1:28/56 (33%/67%); Lymph node ratio (LNR) median: 0,16 (0-1,00); Resection margin R0/R1: 49/35 (58%/42%); Recurrence locoregional/distant: 18/30 (21%/36%); Involved nodes median: 1 (0-9); examined nodes median: 9 (1-26), mean: 9,17, mode: 8</p> <p><b>Behandlung:</b> classic Kausch-Whipple resection with standard lymphadenectomy</p> <p>Adjuvant chemotherapy was of-</p>	<p>Lymph node ratio <b>LNR</b> (0 vs. 0-0,199 vs. 0,2-0,299 vs. ≥0,3)</p> <p>Resection margin (R0/R1)</p> <p>Nodal involvement (N0/N1)</p>	<b>Operation aller Patienten</b> (classic Kausch-Whipple resection with standard lymphadenectomy)	<p><b>Survival</b> (identified by hospital records and general practitioner databases)</p> <p>(All patients were followed up initially at 6 weeks with a history, physical examination, and routine blood tests; then they were seen in the clinic every 6 months with a yearly CT to identify recurrence.)</p> <p><b>No patients were lost to follow-up.</b></p>	<p><b>2b-</b></p> <p>All patients who died within 30 days of surgery were excluded from survival analysis.</p> <p>(106 patients underwent pancreaticoduodenectomy with standard lymphadenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma during the study period: perioperative mortality 3,8%, 18 patients did not have complete follow-up data.)</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		ferred to all patients following recovery from the operative procedure. None of the patients received neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy.				
<b>Fujita 2010</b>  Pancreas	retrospective Studie  ?-zentrisch  11/1993-06/2008  Japan	<b>Indikation:</b> patients who underwent distal pancreatectomy with regional lymph node dissection in pancreatic body or tail carcinoma N= 67  n=58 with histologically proven ductal adenocarcinoma of the pancreatic body or tail  Alter (mean) 64,2 Jahre (40-81), 56% Männer, <b>Befallsmuster:</b> tumor size: mean 4,02 cm; stage (IA / IB / IIA / IIB / III and IV): 3, 6% / 4, 8% / 8, 16% / 31, 62% / 4, 8%; positive lymph nodes: 30 (60%); R0 resection: 90%), R1:10% <b>Behandlung:</b> distal pancreatectomy with regional lymph node dissection – regional (N1) and peripancreatic lymph nodes (N2) routinely resected  1461 LN were resected from 50 patients (mean 29,2 nodes/patient), 89 LN (6,1%; mean 1,8 nodes/patient) were histologically metastatic;LN attached to the pancreas (633/1461, 43,3%) – 69/89, 77,5% of metastatic LN	N1 – LN along the common hepatic artery, splenic artery, or inferior margin of the pancreas, or those at the splenic hilum; N2 – LN along the left gastric artery, around the celiac artery, along the superior mesenteric artery, or along the middle colic artery; N3 – paraaortic LN <b>N1 subdivision for LN metastasis:</b> LN attached to the pancreas - (1) located under the serosal layer and (2) within 3 mm of the parenchyma, being recognized only on histopathological evaluation; other LN Tumor size (≤4 cm vs. >4 cm) Lymphatic invasion) Lymph node metastasis	<b>Operation aller Patienten</b> (distal pancreatectomy with regional lymph node dissection in pancreatic body or tail carcinoma)	<b>Survival Mortalität</b> <b>Follow-up:</b> median 22,2 Monate (1-139,8)  The patients' medical records were reviewed to identify the clinical stage of the disease, surgical procedures, histopathological findings of the lesions, incidence of postoperative events, and outcome.	<b>2b-</b>  <b>Limitations:</b> Some conditions of the patients may have been falsely diagnosed as negative for the lymph nodes attached to the pancreas because of the small size of both the nodes and the slices prepared for histological evaluation; therefore, excluded information could have biased the results of the study. Furthermore, our study covered an almost 15-year period, during which preoperative diagnostic accuracy and postoperative follow-up regimens differed. However, histopathological explorations were performed consistently, which may even be considered a strength of the study.
<b>Konstantinidis 2010</b>	retrospektive Studie  monozentrisch	<b>Indikation:</b> patients who underwent pancreatic resection for adenocarcinoma <b>Ausschluss:</b> pancreatic adenocarcinoma arising within	<b>“direct”</b> invasion of a node by tumor: presence of a continuous column of tumor cells extending from the	<b>Operation aller Patienten</b> (pancreatic resection for adenocarcinoma)	<b>Survival Mortality</b>  <b>Follow-up:</b> median 16	<b>2b</b>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
J Gastro-intest Surg	01/1993-07/2008  USA	<p>intraductal papillary mucinous neoplasms</p> <p>Patients who had both direct and regional lymph node involvement were also excluded from further analysis.</p> <p>N=517</p> <p>Alter (median) 67 Jahre (33-90), 47% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor size: median 3 cm (0,3-12,5); surgical margins R0 360 (69,6%); T stage: T1 19 (3,7%), T2 40 (7,7%), T3 458 (88,6%); Grade: well 18 (3,5%), moderate 282 (54,5%), poor 205 (39,7%), other 12 (2,3%); perineural invasion 407 (78,7%); lymphatic invasion 220 (42,6%); vascular invasion 222 (42,9%)</p> <p>A single positive LN: 89 (17,2%); direct node invasion: 26 (29,3%), regional node invasion: 63 (70,8%)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy 436 (84,3%), distal pancreatectomy 73 (14,1%), total pancreatectomy 8 (1,5%)</p>	<p>intra- or extrapancreatic portion of the primary lesion to the involved LN</p> <p><b>“regional”</b> nodal metastasis: lack of this continuity between the primary pancreatic lesion and the lymph node</p> <p>N0 vs. N1</p> <p>LNR (&lt;0,2 vs. ≥0,2)</p> <p>Single positive node vs. ≥2 positive nodes</p>		Monate, mean 24,9 (0-166)	
<b>Murakami 2010</b>  World J Surg	retrospektive und monozentrische Studie  01/1992-12/2008  Japan,	<p><b>Indikation:</b> Patienten erhielten pancreatic resection with regional and para-aortic lymph node dissection nach präoperativer Diagnose ohne apparent para-aortic lymph node metastasis.</p> <p>Ausschluss von: Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma derived from an intraductal papillary-mucinous neoplasm (16 patients) or a mucinous cystic neo-</p>	<p>Lymphknotenmetastasen ja/nein</p> <p>para-aortic Lymphknotenmetastasen ja/nein</p> <p>kein Lymphknotenbefall/Lymphknotenbefall ohne para-aortic lymph node-Beteiligung/ Lymphknotenbefall mit para-aortic lymph node-Beteili-</p>	alle Patienten wurden operiert (Tumorresektion)	follow-up für 5 Jahre nach OP (CT aller 2 Jahre)	<p><b>2b-</b></p> <p>Retrospektive Auswertung; keine Angaben zur prospektiven Planung, zur Repräsentativität und über Vollständigkeit; Behandlungen nach prä-OP Untersuchung/pathologischer Diagnose-keine Aussage über standardisierte Behandlung</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>plasm (one patient) N= 103 Alter 67 Jahre (Range 31-83), 48,5 % Männer, <b>Befallsmuster:</b> Tumorlokation im Pankreaskopf (73 patients)/in body or tail (30 patients); <b>Behandlung:</b>(keine Tumor resection if distant metastasis, invasion to the celiac or superior mesenteric artery, and apparent para-aortic lymph node metastasis were found by preoperative examinations.) Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (65 von 103), conventional pancreatoduodenectomy (4 von 103), distal pancreatectomy with splenectomy (30 von 103), and total pancreatectomy (4 von 103). Postoperative chemotherapy (71 von 103): intra-arterial chemotherapy (3 patients), intravenous chemotherapy alone (7 patients), and intravenous and oral chemotherapy (61 patients); (Postoperative adjuvant chemotherapy was administered beginning in 1999 and no patient received radiation therapy during the study periods.) mean dissected lymph nodes (29 von 103 (range: 2–75)), mean number of dissected para- aortic lymph nodes (5 von 103 (range: 1–26)). There were 72 tumors (70%) with lymph node metastasis and 31 (30%) without lymph node metastasis. The number of involved lymph</p>	<p>gung Extrapancreatic nerve plexus invasion (ja/nein) UICC pT (pT1,2 vs. pT 3) UICC stage (IA, IB vs. IIA, IIB, III, IV)</p>			



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		nodes ranged from 1 to 40 (median 3). Para-aortic lymph node metastasis was found in 18 patients (17%). The number of involved para-aortic lymph nodes ranged from 1 to 16 (median 2).				
<b>Murakami 2010b</b>  J Am Coll Surg	retrospektive Studie  monozentrisch  01/1994-09/2009  Japan	<p><b>Indikation:</b> patients with pancreatic ductal carcinoma, who underwent R0 or R1 pancreatectomy with regional node dissection</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients with pancreatic ductal adenocarcinoma derived from an intraductal papillary-mucinous neoplasm (16 patients) or a mucinous cystic neoplasm (1 patient)</p> <p>Tumor resection was abandoned if distant metastasis, invasion to the celiac or superior mesenteric artery, or apparent para-aortic lymph node metastasis were found by preoperative examinations</p> <p>N= 119</p> <p>Alter median 68 Jahre (Range 31-87), 50,5 % Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumorlokation im Pankreaskopf (88 patients – 74%)/in body or tail (31 patients – 26%)</p> <p>Tumor size: median 3,0 cm (0,7-10,0)</p> <p>R0/R1: 66% / 34%</p> <p><b>Behandlung:</b> Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (71/119), conventional pancreatoduodenectomy (13/119), distal pancreatectomy with splenectomy (31/119),</p>	LNR 0 vs. 0<LNR<0,1 vs. 0,1 ≤LNR<0,2 vs. LNR≥0,2  Lymphknotenmetastasen ja/nein	alle Patienten wurden operiert (Tumorresektion)	<p><b>Survival Recurrence</b></p> <p><b>Follow-up:</b> patients were followed regularly in outpatient clinics; CT was performed twice a year for the first 5 years after surgery. Beyond that, information on outcomes was collected by telephone or personal interview.</p>	<p><b>2b-</b></p> <p>retrospektive Auswertung; keine Angaben zur prospektiven Planung, zur Repräsentativität und über Vollständigkeit; Behandlungen nach prä-OP Untersuchung/patho-logischer Diagnose-keine Aussage über standardisierte Behandlung</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>and total pancreatectomy (4/119). Portal or superior mesenteric vein resection due to tumor invasion: 37/119</p> <p>Postoperative chemotherapy (91/119 – 76%): intra-arterial chemotherapy (3 patients), intravenous chemotherapy alone (7 patients), and intravenous and oral chemotherapy (81 patients); (Postoperative adjuvant chemotherapy was administered beginning in 1999 and no patient received radiation therapy during the study period.)</p> <p>Median number of evaluated lymph nodes 28 (range 2–75); median number of metastatic lymph nodes 3 (range 1-40); N0 34%, 1 metastatic LN 13%, ≥2 metastatic LN 53%</p> <p>The number of metastatic lymph nodes ranged from 1 to 40 (median 3). The median number of lymph nodes examined in node-negative patients was 21 compared with a median of 30 lymph nodes in node-positive patients.</p>				
<b>Prenzel 2010</b>	retrospektive Studie	<b>Indikation:</b> adenocarcinoma of the pancreatic head	Shrinkage factor: mean 0,6 mm (0,56-0,73) during lymph node preparation estimated 10%	Operation aller Patienten	Keine Angaben zum Follow-up	<b>2b-</b>
EJSO	monozentrisch 1999-2003 Deutschland	N=52 Alter: median 62 Jahre (38-77); 60% männlich <b>Befallsmuster:</b> 636 LN present in 52 specimens examined; 12,2 (8-36) LN/patient; pN0: 11 (21%), pN1: 41 (79%); LN tumor-free: 520 (82%), LN metastatic involvement:	Average LN size (LN with metastases vs. tumor-free)			Wegen fehlender Angaben zum follow-up

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>116 (18%); mean diameter non-metastatic nodes: 4,3 ± 3,4mm, infiltrated nodes: 5,7 ± 4,1 mm</p> <p><b>Behandlung:</b> Whipple procedure 21/pylorus preserving procedure 31 patients</p> <p>Regional lymphadenectomy around the duodenum and pancreas, including the lymph nodes on the right side of the hepatoduodenal ligament, the right side of the superior mesenteric artery, and the anterior and posterior pancreaticoduodenal lymph nodes.</p> <p>Preoperative radiation or chemotherapy: 0</p>				
<p><b>Kanda 2011</b></p> <p>Pancreas</p>	<p>mono-zentrische, retrospektive Studie, uni- und multivariate Analysen, Japan, 10/1981-09/2009</p>	<p>N= 429, Alter 62.8 Jahre (Range 35 - 83), 64 % Männer,</p> <p><b>Indikation:</b> resected pancreatic invasive adenocarcinoma, in which the status of LN involvement was well known; pathologically diagnosed with pancreatic invasive adenocarcinoma (Resectable Pancreatic Cancer)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Lymph node metastasis was confirmed pathologically in 289 patients (67.4%). Tumor location was divided into the head of the pancreas (304 cases), the body and tail (78 cases), or diffuse type (tumor straddling the border between the pancreas head and body, 47 cases). UICC staging I, II, III and IV: 18, 304, 15, and 92 cases</p>	<p>ohne LN-Metastasen vs. mit LN-Metastasen</p> <p>Anterior serosal infiltration</p> <p>Retroperitoneal invasion</p> <p>Biliary invasion</p> <p>Duodenum invasion</p> <p>Portal vein invasion</p> <p>Arterial invasion</p> <p>Perineural invasion</p> <p>Infiltration at margins</p>	<p>pancreatectomy with extended lymphadenectomy for pancreatic cancer.</p>	<p>follow-up: mean period von 15.6 Monate oder bis Tod</p>	<p><b>2b</b></p> <p>retrospektive Datenauswertung; keine Angaben zu Repräsentativität, Standardisierte Behandlung und Vollständigkeit der Studie bzw. der follow-up-Periode; Störgrößen wurden ebenfalls im prognostischen Modell (multivariat) untersucht;</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p><b>Behandlung:</b> extended lymphadenectomy (D2 + para-aortic LN sampling) during a period of 28 years. Intraoperative radiation therapy at 30 Gy was performed to the retroperitoneum and nerve plexus around the root of the superior mesenteric artery after pancreatectomy, when available.</p> <p>A total of 78 total pancreatectomies, 278 pancreatoduodenectomies, and 73 distal pancreatectomies were performed. A total of 279 patients (65.0%) underwent portal vein resection.</p>				
<p><b>La Torre 2011</b></p> <p>J Surg Oncol</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>monozentrisch</p> <p>04/2003-11/2009</p> <p>Italien</p>	<p><b>Indikation:</b> patients who underwent pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma with standard lymphadenectomy (level I LN)</p> <p>N=101</p> <p>Alter ?, 53% Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> tumor location: head 89 (88%), neck 9 (9%), tail 3 (3%); tumor differentiation: G1 9%, G2 49%, G3 39%, G4 4%; positive lymph nodes: 64 (63%); R0 resection: 69%, R1: 31%; pT stage: pT1 12 (11,8%), pT2 16 (15,8%), pT3 65 (64,3%), pT4 7 (6,9%)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy 90, 89% (PPPD 57, Whipple 33), distal resection 9%, total pancreatectomy 2%</p> <p>Mean no. of nodes examined: 19,8 (3-26); &lt;12 resected LN 13,4%; median LNR 0,045; median LNR for</p>	LNR (0 vs. 0-0,199 vs. 0,2-0,399 vs. >0,4)	<p><b>Operation aller Patienten</b></p> <p>(pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma with standard lymphadenectomy)</p>	<p><b>Survival Mortalität</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 32 Monate (12-56)</p> <p>There were no patients lost at follow-up.</p> <p>Patients were followed up at regular intervals after discharge either by clinical examination or by contacting their General Practitioner and Oncologist, to obtain information about progression of the disease or cancer death.</p>	<p><b>2b</b></p> <p>In our study, a stage migration phenomenon was revealed between Stage IIB patients with a LNR &gt;0,2 and Stage III patients, since it was demonstrated that these two groups of patients did not differ in terms of survival. The lack of statistical significance, in the last analysis presented herewith, may, however, be related to inadequate statistical power (type II error), given the relatively small number of patients evaluated.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		N1 patients 0,155 Adjuvant therapy: 26 patients				
<b>Pai 2011</b> Am J Surg Pathol	retrospektiv, multi-zentrisch (2 Krankenhäuser) 1995-2009, Californien (USA)	N= 380, medianes Alter 67Jahre (range 38 - 89), 54 % Männer, <b>Indikation:</b> primär -invasives ductal adenocarcinoma of the pancreas. Pathologische Diagnose als T3 (nach 7ter Auflage des AJCC; definiert als "tumor extending beyond the pancreas but without the involvement of the celiac axis or superior mesenteric artery")  Nur node- negative Tumore mit $\geq$ 12 peripancreatic lymph nodes were included in this study  (Ausschluss von: ductal adenocarcinomas associated with intraductal papillary mucinous neoplasm or mucinous cystic neoplasm and adenocarcinomas with a mixed endocrine or acinar component; Ductal adenocarcinomas limited to the pancreas (ie, pT1 and pT2 tumors) and those with distant metastatic disease were specifically excluded from this study.)  <b>Befallsmuster:</b> mediane Tumorgröße 3.0 cm (range 1.2-11.5); Grade (well/moderately/poor): gruppenspezifisch  <b>Behandlung:</b> Pankreatoduodenektomie (92 %), distale Pankreatektomie (7 %); Totale Pankreatektomie (1 %)	Ndi (direkte Invasion des Primärtumors in peripankreatische Lymphknoten) vs. N0 (ohne Lymphknotenbeteiligung) vs. N1 (true lymphatic regionale Lymphknotenmetastasen)	Pankreatektomie bei allen Patienten	Endpunkt: OS; follow-up-Daten für alle Patienten verfügbar: Median follow up 10 Monate (range, 2-159)	<b>2b</b>
<b>Sahin 2011</b> Pancreas	univariate und multivariate Analyse retro-	N = 85; Alter: median 63.5 Jahre (38-79); 71.3% Männer	Metastasen in $\geq$ 5 vs. < 5 Lymphknoten;	OP aller Patienten	Endpunkte: Lokalisation, Anzahl und ratio metastasierter Lymph-	<b>2b-</b>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
	spektive Studie in Japan; 10/1991 bis 11/2010	<p><b>Indikation:</b> resektabler Pankreastumor im pancreatic body and tail nach radikal. Pankreatektomie mit lymph node dissection (Ausschluss von: Patienten mit distant metastasis or locally advanced disease)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor Location Body/ Tail: 70 / 15 LN-Metastasen bei 40 Patienten (47.1%)</p> <p><b>Behandlung:</b> Operation Distal pancreatectomy/Total pancreatectomy: 76 (98%) / 9; Vascular Resection - Portal vein resection/Major artery resection: 20/2 Histopathologic Type - Well / Moderate / Poor / Papillary / Adenosquamous: 8/58/11/5/3; UICC (7th) Stage IA / IB / IIA / IIB / III / IV: 2/2/28/35/2/16</p>	<p>ratio <math>\geq 0.2</math> vs. <math>&lt; 0.2</math> Metastasierter Lymphknoten;</p> <p>mit Befall der Lymphknoten vs. ohne Befall der Lymphknoten;</p> <p>benachbarte LN vs. involvement of distant LN</p> <p>ohne LN-Metastasen vs LN ratio <math>&lt; 0.2</math></p> <p>duodenal invasion (body/tail)</p> <p>arterial system invasion (body/tail)</p> <p>extrapancreatic nerve plexus invasion (body/tail)</p>		knoten, Median Survival	retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank; keine Angaben zu follow-up-Periode

Tabelle 3.1.11b: Ergebnisse aktueller Studien zur Mitresektion von Lymphknoten bei Resektion des Pankreaskarzinoms

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
Cordera 2007	55	Kein Befall der Lymphknoten (LN neg.)	17			DFS: 0,04  OS: 0.05	DFS: <b>22.1 vs. 13.9 vs. 12.0 Monate</b>  OS: <b>22.9 vs. 16.1 vs. 14.7 Monate</b>  5-Jahres ÜL: <b>22% / 17% / 0%</b> (p=0.05)	One patient (1.8%) died of infectious postoperative complications after a duodenal leak
		peripancreatic Lymphknotenbefall (PPLN pos., aber kein CHALN involve- ment)	28					
		CHALN positiv	10					
Doi 2007	133	N0 (kein Befall der Lymphknoten)	49	0.05	<b>14 Monate</b>	Survival time: 0.001		
	133	N1 (Gruppe 1 positiv)	36	0.04	<b>11.3 Monate</b>	0.94		
	133	N2 (Gruppe 2 positiv)	29	0.27	<b>10.6 Monate</b>			
	133	mit para-aortic lymph node Metastasis = N3+(Gruppe 3 posi- tiv)	19	0.16	<b>5.1 Monate</b>		<b>5.1 Monate</b> (3.9-9.2)	
	133	ohne para-aortic lymph node Metasta- sis (N3-)	114	0.0006	<b>1.98</b> (1.35–2.91)	0.20	<b>12.8 Monate</b> (10.6- 15.3)  <b>HR 2.90</b> (95%KI: 1.60- 5.02) für N3(+)	
Garcea 2007	62	Lymphknoten-status N0 vs. N1	38 / 24	0.0008	k.A.	k.A.	k.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
	33	Lymphknoten-befall <20 % aller Lymph- knoten vs. Lymphknoten-befall >20 % aller Lymph- knoten	k.A.	median survival: p < 0.0001	>80 Monate vs. <b>12 Monate</b>	k.A.	k.A.	
House 2007	696	Lymph node status (N0 vs. N1)	243/453		<b>27/16 Monate</b>	<0,001	<b>1,81</b> (1,44-2,25)	90-day patient mortality rate: 4%
		≥12 LN examined (N0 vs. N1)		0,02	3-year survival 39%/22%  5-year survival 29%/13%			
Kurahara 2007	23	pN0 without LN mi- crometastases vs. with LN micrometas- tasee	10/13	0,041	3-year survival 60%/19,2%  5-year survival 60%/0			
Pawlik 2007	905	Tumor size ≥2 cm		0,03	<b>HR 1,36</b> (1,12-1,64)	0,04	<b>1,24</b> (1,01-1,51)	
	905	Positive LN (N1) vs. N0	718/187	0,001  0,001	<b>16,5/25,3 Monate</b> <b>HR 1,56</b> (1,26-1,93)			Perioperative Mortalität (innerhalb von 30 Tagen post op): 1,9%
	187	N0 patients <12 LN examined vs. ≥12 LN examined		0,09	<b>22,1/33,2 Monate</b>			
	718	N1 patients <12 LN examined vs. ≥12 LN examined		0,82	5-year survival 10,4% / 13,3%			
	905	Total no. of nodes evaluated		0,42	<b>HR 1,00</b> (0,99-1,01)			



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
	905	LNR (0 vs. >0-0,2 vs.	187 366	0,02 0,001	1,00 <b>1,33</b> (1,03-1,34) <b>21,7 Monate</b>	0,02	<b>1,00</b> <b>1,32</b> (1,03-1,68)	
		>0,2-0,4 vs.	198	0,01 0,001	<b>1,71</b> (1,31-2,22) <b>15,3 Monate</b>	0,001	<b>1,77</b> (1,36-2,30)	
		>0,4	154	0,001 0,001	<b>2,24</b> (1,70-2,91) <b>12,8 Monate</b>	0,001	<b>2,55</b> (1,75-2,70)	
Slidell 2007		Number of positive lymph nodes (complete data vs. missing data)		<0,001	<b>1,07</b> (1,06-1,08)	<0,001	<b>1,07</b> (1,04-1,09)	
				<0,001	<b>1,41</b> (1,27-1,56)			
	3478	Lymph node status (N0 vs. N1)	1507 1971	<0,001	<b>18/12 Monate</b> <b>1,44</b> (1,33-1,55)	<0,001	<b>1,30</b> (1,16-1,47)	
		LNR (0 vs. >0-0,2 vs. >0,2-0,4 vs. >0,4	1507 696 612 602	<0,001 <0,001 <0,001	<b>18 / 15 / 12 / 10 Monate</b> <b>1,24</b> (1,12-1,38) <b>1,45</b> (1,30-1,62) <b>1,92</b> (1,73-2,14)	<0,001 <0,001 <0,001	<b>1,24</b> (1,10-1,42) <b>1,50</b> (1,31-1,71) <b>1,82</b> (1,59-2,07)	
	1507	N0 1-11 LN examined vs. N0 ≥12 LN examined		<0,001	<b>16/23 Monate</b>			
Zacharias 2007	81	LN's resected: <20/≥20	36/45	0,920	<b>20/16 Monate</b>			Perioperative Mortalität: 1,2%  41 postoperative Komplikationen in 32 (39,5%) Patienten.
	81	LN's invaded: 0-1/≥2	41/40	<0,0001	<b>43/12 Monate</b>	0,0001	≥2 vs. 0-1: <b>4,2</b> (2,4-7,5)	
Hellan 2008	1915	Lymph nodes: 1-10	1365		<b>15 Monate</b> 3-yr-survival: 22% (20-25)			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
		<b>10-20</b>	452	<0,0001	5-yr-survival: 15% (12-17) <b>20 Monate</b> 3-yr-survival: 33% (28-38) 5-yr-survival: 24% (20-29)			
		<b>&gt;20</b>	98	0,0006	<b>23 Monate</b> 3-yr-survival: 40% (28-51) 5-yr-survival: 32% (21-44)			
	675	<b>Stage I -lymph nodes: 1-10</b>	471		<b>18 Monate</b> 3-yr-survival: 26% (21-31) 5-yr-survival: 19% (14-23)			
		<b>10-20</b>	171	0,007	<b>25 Monate</b> 3-yr-survival: 40% (31-48) 5-yr-survival: 31% (23-40)			
		<b>&gt;20</b>	33	0,05	<b>41 Monate</b> 3-yr-survival: 56% (33-74) 5-yr-survival: NA			
	1240	<b>Stage IIA -lymph nodes: 1-10</b>	894		<b>14 Monate</b> 3-yr-survival: 20% (17-23) 5-yr-survival: 13% (10-15)			
		<b>10-20</b>	281		<b>18 Monate</b> 3-yr-survival: 28% (22-			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
		>20	65		35) 5-yr-survival: 20% (15-27)  <b>21 Monate</b> 3-yr-survival: 34% (21- 47) 5-yr-survival: 27% (15-41)			
Hellan 2008	675	Stage I – LN number: 10		0,002	<b>0,71</b> (0,57-0,89)			
	1240	Stage IIA - lymph nodes: 0-16/>16		<0,0001	<b>15/24 Monate</b> <b>0,61</b> (0,48-0,78)			
	1915	Lymph nodes: 0-16/>16		<0,0001	<b>16/27 Monate</b> <b>0,65</b> (0,53-0,80)			
	1915	Lymph nodes: >10 vs. ≤10				<0,0001	<b>0,75</b> (0,67-0,86)	
	675	Stage I – LN: >10 vs. ≤10				<0,0001	<b>0,69</b> (0,56-0,86)	
	1240	Stage IIA – LN: >10 vs. ≤10				<0,0001	<b>0,79</b> (0,68-0,93)	
	445	Increased number of positive nodes (NPN)		0,001 0,01	OS HR <b>1,06</b> DFS HR 1,05	<0,0001 0,006	OS HR <b>1,08</b> DFS HR 1,05	
445	Increased number of total nodes exam- ined (TNE)		0,07 0,11	OS HR <b>0,99</b> DFS HR <b>0,99</b>	0,0002 0,005	OS HR <b>0,98</b> DFS HR <b>0,98</b>		

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
	445	<b>NPN: 0</b>  <b>1-3</b>  <b>&gt;3</b>		0,0001 0,003 0,0001 0,003 0,0001 0,003	2-yr actuarial OS 47% 2-yr actuarial DFS 33% 2-yr actuarial OS 35% 2-yr actuarial DFS 22% 2-yr actuarial OS 31% 2-yr actuarial DFS 17%			
<b>Takao 2008</b>	101	<b>Resection margin (R0 vs. R1 vs. R2)</b>	60/30/11	<0,0001	<b>18,2/4,6/5,5 Monate</b>  3-year survival 39%/0/0 5-year survival 26%/0/0			Morbidity rates CR/ER groups: 23%/25%  Overall hospital mortality: 8%
	101	<b>Type of resection (ER vs. CR)</b>	40/61		5-year survival 26,2%/10,8%			
	72	<b>pStage IIA/IIB (ER vs. CR)</b>	31/41	0,04	5-year survival 30,6%/8,2%  10-year survival 19,1%/0			
<b>Massucco 2009</b>	77 (ge-samt)	<b>Node status pN0 vs. N1</b>	18/59	! 0.024	<b>20/15.5 Monate</b>	0.014	<b>HR 2.051</b> (1.146– 3.953)	
		<b>Node level 0 vs. 1 vs. &gt;1</b>	18 /26/33	0.007	<b>20/22/13.5 Monate</b>	0.002	<b>HR 1.651</b> (1.190– 2.332)	
		<b>No. of positive nodes 0 vs. ≤ 2 vs. &gt;2</b>	18/21/38	0.001	<b>20/23/14 Monate</b>	: 0.002	<b>HR 1.399</b> (1.122– 1.786)	
		<b>Node ratio 0 vs. ≤10 vs. &gt;10</b>	18 / 19 /40	0.002	<b>20/22.5/14 Monate</b>	0.002	<b>HR 1.093</b> (1.034– 1.158)	
	59 (node-positi- ve tumors)	<b>Node level 1 vs. &gt;1</b>	26/33	: 0.012	<b>22/13.5 Monate</b>	0.013	<b>HR 2.179</b> (1.175– 4.136)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
		<b>No. of positive nodes ≤ 2 vs. &gt;2</b>	21/38	0.002	<b>23/14 Monate</b>	0.018	<b>HR 2.238</b> (1.147– 4.626)	
		<b>Node ratio ≤10 vs. &gt;10</b>	19/40	0.009	<b>22.5/14 Monate</b>	0.019	<b>HR 1.095</b> (1.015– 1.188)	
<b>Riediger 2009</b>	172	<b>LNR &lt;0,2 vs. ≥0,2</b>	121/51	0,003	3-year survival 24% / 12% 5-year survival 19% / 6%			Operative Mortalität: 3,9%
	172	<b>LNR &lt;0,3 vs. ≥0,3</b>	140/32	<0,001	3-year survival 24% / 4% 5-year survival 18% / 0%			
	180	<b>Nodal disease (N0 vs. N+)</b>	61/119	0,22	3-year survival 24% / 18% 5-year survival 19% / 13%			
	173	<b>No. of involved LN (0 or 1 vs. &gt;1)</b>	87/86	<0,04	3-year survival 24% / 16% 5-year survival 21% / 9%			
	171	<b>No. of examined LN (≤15 vs. &gt;15)</b>	85/86	0,78	3-year survival 22% / 19% 5-year survival 17% / 14%			
	117	<b>No. of examined LN (≤15 vs. &gt;15) in <i>node positive</i> patients</b>	55/62	0,77	3-year survival 21% / 14% 5-year survival 16% / 10%			
	54	<b>No. of examined LN (≤15 vs. &gt;15) in <i>node negative</i> patients</b>	30/24	0,82	3-year survival 24% / 28% 5-year survival 18% / 23%			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
	117	LNR in <i>node positive</i> patients LNR <0,2 vs. ≥0,2	66/51	<0,02	3-year survival 22% / 12% 5-year survival 17% / 6%			
	117	LNR in <i>node positive</i> patients LNR <0,3 vs. ≥0,3	85/32	<0,001	3-year survival 22% / 4% 5-year survival 17% / 0%			
	166	Model 1 Poor grading (G3/4) Positive margins LNR ≥0,2				0,029 0,011 0,017	1,5 (1,1-2,1) 1,7 (1,1-2,4) 1,6 (1,1-2,3)	
	166	Model 2 Poor grading (G3/4) Positive margins LNR ≥0,3				0,04 0,034 <0,001	1,5 (1,0-2,1) 1,5 (1,0-2,3) 2,2 (1,4-3,6)	
Yamada 2009	511	N(-) vs. N(+)/No. 16 (-) vs. No. 16 (+) vs. unresectable	102/188/45/176	0,0012 0,0029 N.S.	14,6 / 10,7 / 7,8 / 5,9 Monate			
	45	No. 16 (+)	45		9,6±8,6 (0,1-45,4) Monate			
	221	No. 16(+) =1 vs. No. 16(+) ≥2  vs. unresectable	22/23  176	0,1464  0,049	7,8/7,2 Monate OR 1,585 (0,851-2,952)  5,9 Monate			
Bhatti 2010	84	LNR 0  >0-0,199 0,2-0,299 ≥0,3	27 19 12 26	<0,001	46,3 (26,5-66,1) 26,8 (10,3-43,3) 8,1 (7,6-8,5) 5,9 (0,5-11,3) Monate			Perioperative Mortalität: 3,8% (Diese Patienten wurden in die survival-Analyse nicht eingeschlossen.)
	84	N0 N1	29 55	<0,001	30,7 (25,5-36,0) 9,8 (7,8-12,0) Monate			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
	84	Tumor size: ≤20 mm >20 mm without invasion >20 mm with invasion	6 20 58	0,017	<b>34,0</b> (1,0-100,6) <b>26,8</b> (5,6-48,0) <b>10,5</b> (8,9-12,1) <b>Monate</b>			
	84	LNR group 1: <0,2 ≥0,2	46 38	<0,001	<b>35,7</b> (15,0-56,5) <b>8,1</b> (6,1-10,1) <b>Monate</b>			
	84	LNR group 2: <0,3 ≥0,3	58 26	<0,001	<b>29,6</b> (12,1-47,1) <b>5,9</b> (0,5-11,3) <b>Monate</b>			
	84	State 1: Tumor size Positive margin LN involved LNR ≥0,2				0,73 0,70 0,20 0,05	<b>0,9</b> (0,2-2,8) <b>0,8</b> (0,4-1,9) <b>0,6</b> (0,3-1,3) <b>1,8</b> (1,1-2,2)	
	84	State 2: Tumor size Positive margin LN involved LNR ≥0,3				0,56 0,27 0,06 0,01	<b>0,7</b> (0,2-2,4) <b>0,6</b> (0,3-1,4) <b>2,0</b> (1,3-3,7) <b>2,7</b> (1,6-4,4)	
<b>Fujita 2010</b>	50	Serosal invasion (negative vs. positive)	38/12	NS	1-yr survival 83,2%/82,2% 5-yr survival 20,6%/10,4%			In-hospital deaths: 0
	50	Retropancreatic tissue invasion (negative vs. positive)	17/33	NS	1-yr survival 81,3%/82,2% 5-yr survival 27,5%/10,4%			
	50	Lymphatic invasion (negative vs. positive)	33/17	NS	1-yr survival 89,5%/72,9% 5-yr survival 20,6%/15,2%			
	50	Lymph node metastasis (negative vs. positive)	20/30	0,012	1-yr survival 86,7%/83,9% 5-yr survival 43,8%/0,0	0,05	<b>0,387</b> (0,139-1,035)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
		Less than 3 metasta- sis in nodes attached to the pancreas				0,03	<b>0,349</b> (0,134-0,906)	
<b>Konstanti- nidis 2010</b>	517	<b>N0 vs. N1</b>	168/349	<0,001	<b>30,8/16,4 Monate</b> 5-year survival 31%/9%			
	349	<b>One positive node vs. 2 positive nodes vs. &gt;2 positive nodes</b>	89/79/181	<0,001	<b>22,3/16/15 Monate</b>			
	349	<b>LNR (&lt;0,2 vs. ≥0,2)</b>	168/181	<0,001	<b>22/14 Monate</b>	<0,0001		
		<b>Lymphatic invasion</b>		0,0047		0,19		
<b>Murakami 2010a</b>	103	<b>Lymphknotenmeta- stasen ja/nein</b>	72/31	5-Jahres Überlebens- rate: 0.001	5-Jahres Überlebens- rate: 5/42 %	N.A.	N.A.	
	76	<b>para-aortic Lymphknoten-meta- stasen ja/nein</b>	18/85	5-Jahres Überlebens- rate: 0.001	<b>OS (post-OP) : 13/22 Monate</b> 5-Jahres Überlebens- rate: 0/23%	0.078	<b>HR 1.84</b> (missing)	
	103	<b>kein Lymphknoten- befall/Lymph-knoten- befall ohne para- aortic lymph node- Beteiligung/ Lymph- knotenbefall mit para-aortic lymph node-Beteiligung</b>	31/54/18		median survival (post- OP):30/15 /12,4 Monate	N.A.	N.A.	
	103	<b>Anterior serosal invasion (ja/nein)</b>	60/43	0.236	5-Jahres Überlebens- rate: 8%/27%	N.A.	N.A.	



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
	103	Retroperitoneal tis- sue invasion (ja/nein)	74/29	0.040	5-Jahres Überlebens- rate: 0/41%	0.520	<b>HR 1.22</b> (missing)	
	103	UICC stage (IA, IB vs. IIA, IIB, III, IV)	11/92	<0.001	5-Jahres Überlebens- rate: 72%/0	N.A.	N.A.	
<b>Murakami 2010b</b>	119	No. of examined lymph nodes: <28/≥28	56/63	5-Jahres Überlebens- rate: <0,694	5-Jahres Überlebens- rate: 22%/20%	N.A.	N.A.	30-day postoperative mortality: 0%  In-hospital mortality: 0%
	119	Lymph node status: negative/positive	40/79	5-Jahres Überlebens- rate: <0.001	5-Jahres Überlebens- rate: 39%/6 %	0,008	<b>2,57</b> (1,28-5,15)	
	119	No. of metastatic lymph nodes: 0 or 1 / 2 or more	56/63	5-Jahres Überlebens- rate: <0.001	5-Jahres Überlebens- rate: 40%/0%  1-Jahres-Überlebens- rate: 91%/66%  3-Jahres-Überlebens- rate: 48%/10%	0,004	<b>2,51</b> (1,34-4,71).	
	119	Lymph node ratio: <0,1 / ≥0,1	75/44	<0,001	5-Jahres Überlebens- rate: 31%/0%	0,051	<b>1,74</b> (0,99-3,02)	
	119	Lymph node ratio: <0,2 / ≥0,2	95/24	<0,001	5-Jahres Überlebens- rate: 26%/0%	0,166	<b>1,60</b> (0,82-3,11)	
	119	Anterior serosal invasion: no/yes	45/74	0.254	5-Jahres Überlebens- rate: 26%/14%	N.A.	N.A.	
	119	Retroperitoneal tis- sue invasion: no/yes	32/87	0.068	5-Jahres Überlebens- rate: 38%/0%	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
<b>Penzel 2010</b>	636 LN	<b>LN with metastasis vs. tumor-free LN</b> <b>&lt;2 mm</b> <b>3-5 mm</b> <b>6-10mm</b> <b>11-15 mm</b> <b>&gt;15 mm</b>	28/181 50/252 22/46 9/26 7/15					
<b>Kanda 2011</b>	429	<b>ohne LN-Metastasen</b>	140			median survival time: 0.001	<b>16.0 Monate</b>	11 postoperative Todesfälle Morbidity: 40.1%
		<b>mit LN-Metastasen</b>	289	0.001	<b>Odds Ratio: 1.727</b> (99%-CI: 1.235 -2.415)	survival: <0.001	<b>11.0 Monate</b> <b>HR: 1.597</b> (99%CI: 1.126-2.262)	
<b>La Torre 2011</b>	101	<b>Lymph node involve- ment (no vs. yes)</b>	38/63	0,05	<b>40/18 Monate</b> 5-year survival 46,5% / 19,2%	0,45	<b>1,56</b> (0,49-4,92)	Perioperative Mortalität: 6% Overall morbidity: 34,6% (abdominal complications 28,7%)
	101	<b>LNR (&lt;0,2 vs. &gt;0,2)</b>	71/30	0,001	<b>40/13 Monate</b>	0,0076	4,8766 (1,0715- 22,193) Exp(b)	
		<b>LNR 0 / 0-0,199 / 2- 0,399 / &gt;0,4</b>		0,001	<b>40,2 / 30,5 / 18,1 / 13,6 Monate</b>			
<b>Pai 2011</b>	132	<b>Ndi vs. N0</b>	35/97	0.609	<b>21 (19-?) /30 (24-52) Monate</b> 5-Jahres-OS: 36/31%			
	345	<b>N0 vs. N1</b>	97/248	<0.001	<b>30 (24-52) /15 (13-24) Monate</b> 5-Jahres-OS:31/8%			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merk- mal	Ergebnisse aus univariater Ana- lyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	p-Wert	Median OS / HR (95%KI)	
	77	<b>N1 (1-2) vs. Ndi</b>	42/35	0.056	<b>15 (11-31) /21 (19-?) Monate</b>			
<b>Sahin 2011</b>	85	<b>Metastasen in <math>\geq 5</math> vs. &lt; 5 Lymphknoten (LN)</b>	?	0.046	<b>5.6/11.5 Monate</b>	0.0015 (Body;n= 70)	<b>3.93</b> (1.69 - 9.15)	
		<b>ratio <math>\geq 0.2</math> vs. &lt; 0.2 Metastasierter Lymphknoten</b>	?	0.007	<b>5.6/12.8 Monate</b>	0.014 (Tail; n=15)	<b>2.99</b> (1.25 - 7.12)	
		<b>mit Lymphknoten- metstasen vs. ohne Lymphknotenmeta- stasen</b>	40/45	0.007	<b>11.4/15.8 Monate</b>	N.A.	N.A.	
		<b>benachbarte LN vs. involvement of dis- tant LN</b>	?	0.99	<b>12.8/10.7 Monate</b>	N.A.	N.A.	
		<b>ohne LN-Metastasen vs LN ratio &lt; 0.2</b>	?	0.25 (N.S.)	N.A.	N.A.	N.A.	

## Referenzen

- Bhatti, I., O. Peacock, et al. (2010). "Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma." *World J Surg* 34(4): 768-775.
- Cordera, F., C. A. Arciero, et al. (2007). "Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma." *Ann Surg Oncol* 14(8): 2330-2336.
- Doi, R., K. Kami, et al. (2007). "Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer." *World J Surg* 31(1): 147-154.
- Fujita, T., T. Nakagohri, et al. (2010). "Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas." *Pancreas* 39(1): e48-54.
- Hellan, M., C. L. Sun, et al. (2008). "The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer." *Pancreas* 37(1): 19-24.
- Garcea, G., A. R. Dennison, et al. (2007). "Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas." *Eur J Surg Oncol* 33(7): 892-897.
- House, M. G., M. Gonen, et al. (2007). "Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer." *J Gastrointest Surg* 11(11): 1549-1555.
- Kanda, M., T. Fujii, et al. (2011). "Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer." *Pancreas* 40(6): 951-955.
- Konstantinidis, I. T., V. Deshpande, et al. (2010). "Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma?" *J Gastrointest Surg* 14(2): 261-267.
- Kurahara, H., S. Takao, et al. (2007). "Impact of lymph node micrometastasis in patients with pancreatic head cancer." *World J Surg* 31(3): 483-490; discussion 491-482.
- La Torre, M., M. Cavallini, et al. (2011). "Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis." *Journal of Surgical Oncology*.
- Massucco, P., D. Ribero, et al. (2009). "Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers." *Ann Surg Oncol* 16(12): 3323-3332.
- Murakami, Y., K. Uemura, et al. (2010). "Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma." *World J Surg* 34(8): 1900-1907.
- Murakami, Y., K. Uemura, et al. (2010). "Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma." *J Am Coll Surg* 211(2): 196-204.
- Pai, R. K., A. H. Beck, et al. (2011). "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* 35(2): 228-234.
- Pawlik, T. M., A. L. Gleisner, et al. (2007). "Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer." *Surgery* 141(5): 610-618.
- Prenzel, K. L., A. H. Holscher, et al. (2010). "Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head." *Eur J Surg Oncol* 36(10): 993-996.
- Riediger, H., T. Keck, et al. (2009). "The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer." *J Gastrointest Surg* 13(7): 1337-1344.
- Sahin, T. T., T. Fujii, et al. (2011). "Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas." *Pancreas*.
- Showalter, T. N., K. A. Winter, et al. (2010). "The Influence of Total Nodes Examined, Number of Positive Nodes, and Lymph Node Ratio on Survival after Surgical Resection and Adju-

vant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of RTOG 9704." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

Slidell, M. B., D. C. Chang, et al. (2008). "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* 15(1): 165-174.

Takao, S., H. Shintani, et al. (2008). "Survival benefit of pancreaticoduodenectomy in a Japanese fashion for a limited group of patients with pancreatic head cancer." *Hepatogastroenterology* 55(86-87): 1789-1795.

Yamada, S., A. Nakao, et al. (2009). "Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?" *Pancreas* 38(1): e13-17.

Zacharias, T., D. Jaeck, et al. (2007). "Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas." *J Gastrointest Surg* 11(3): 350-356.

#### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Farnell, M. B., G. V. Aranha, et al. (2008). "The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence." *J Gastrointest Surg* 12(4): 651-656 (Review, Suche bis 01/2007).

Iqbal, N., R. E. Lovegrove, et al. (2009). "A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients." *Eur J Surg Oncol* 35(1): 79-86 (Review, Einschluss von Studien bis 07/2006).

Kocher, H. M. and W. Alrawashdeh (2010). "Pancreatic cancer." *Clin Evid* (Online) 2010 (systematischer Review, konnte nicht bestellt werden).

Michalski, C. W., J. Kleeff, et al. (2007). "Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer." *Br J Surg* 94(3): 265-273 (Review, Suche bis 02 / 2006).

Muslimov, Q. F., M. Niedergetmann, et al. (2008). "Molecular detection of micrometastasis in paraaortal lymph nodes after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer." *Azerbaijan Medical Journal*(1): 113-116. (nicht englisch oder deutsch veröffentlicht)

Pavlidis, T. E., E. T. Pavlidis, et al. (2011). "Current opinion on lymphadenectomy in pancreatic cancer surgery." *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 10(1): 21-25. (systematischer Review ohne zusammenfassende Metaanalyse)

O'Sullivan, A. and H. M. Kocher (2007). "Pancreatic cancer." *Clin Evid* (Online) 2007. (Review, keine aktuellen Studien eingeschlossen)

Rudloff, U., A. V. Maker, et al. (2010). "Randomized Clinical Trials in Pancreatic Adenocarcinoma." *Surgical Oncology Clinics of North America* 19(1): 115-150 (keine zusammenfassende Metaanalyse, alle geeigneten Studien eingeschlossen).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:**

**3.1.13 Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?**

Insgesamt wurden 5 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden 4 prognostische Studien. Drei Studien wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet. Ein systematischer Review wurde ebenfalls mit der Evidenzstufe 4 beurteilt, in ihm konnten nur 3 Studien, von denen eine nach 2007 veröffentlicht wurde, einbezogen werden, es werden keine Vergleiche berichtet. Ausgeschlossen wurde eine Studie aufgrund der geringen Patientenzahl.

Tabelle 3.1.3.13a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur Resektion erst intraoperativ nachweisbarer resektabler Fernmetastasen

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
Gleisner 2007 Cancer	retrospektive Studie (matched analysis)  monozentrisch  01/1995-04/2005  USA	<p><b>Indikation:</b> confirmed adenocarcinoma of the periampullary region or pancreatic adenocarcinoma – treatment with curative intent</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients with extrahepatic metastatic disease (serosal implants or peritoneal disease); primary cystadenocarcinomas or neuroendocrine tumors</p> <p>N=1563</p> <p><b>n=22;</b> Alter: mean 64,7±11,4 Jahre; 45,5% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor size: median 5 cm (3-6,6); LN disease 19 (86,4%); Tumor origin: pancreas head 10 (45,5%), pancreas tail 7 (31,8), duodenum 2 (9,1%), distal bile duct 2 (9,1%), ampulla 1 (4,5%)</p> <p><b>Hepatic metastasis:</b> largest metastasis: median 0,6 cm (0,3-1,2); solitary metastases 19 (86,4%); median no. of metastases: 1</p> <p><b>Behandlung:</b> 22 patients (1,4%) underwent simultaneous hepatic resection for synchronous liver metastasis.</p> <p>OP primary site: pancreaticoduodenectomy 15 (68,2%)/ distal pancreatectomy 7 Patienten (31,8%)</p> <p>OP liver metastasis: wedge</p>	<p><b>Cases vs. resected controls vs. palliative controls</b></p> <p>Matched controlled analysis: 1) patients with no evidence of hepatic metastases who underwent resection of their primary tumor (“<b>resection controls</b>”); 2) patients with histologically proven liver metastases who underwent standard surgical palliation (“<b>palliative controls</b>”)</p>	Operation aller Patienten (surgical resection of the tumor)	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Morbidity</b></p> <p><b>Mortality</b></p> <p>Keine Angaben zum Follow-up</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>An possible limitation involved our combining nonpancreatic periampullary adenocarcinomas with pancreatic adenocarcinomas for the purposes of reporting general outcome parameters.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		resection 20 (90,1%)/ segmentectomy 1 (4,5%)/ hemihepatectomy 1 (4,5%)				
<b>Shrikhande 2007</b>	retrospective Studie  Annals of Surgical Oncology  mono-zentrisch  10/2001-07/2005  Deutschland	<p><b>Indikation:</b> resection for primary pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) with metastatic disease (M1)</p> <p><b>Ausschluss:</b> other periampullary pathologies</p> <p>N=550 n=29 patients underwent complete pancreatic resection with resection of associated metastatic disease</p> <p><b>Befallsmuster:</b> In 14 patients, metastatic disease was identified or suspected intraoperatively before resection, whereas in 15 patients, metastatic disease was diagnosed retrospectively only after final histopathologic reporting. The indications for resection despite intraoperative knowledge of metastatic disease were patient considered to be in good general condition, patient preference for resection despite preoperative counseling regarding possibility of metastatic disease, resection of peripherally located one or two isolated liver metastases, the impression of "low overall tumor burden," a high probability of R0 resection, and an ASA grade II or better.</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticodu-</p>	<p>Resectable pancreatic cancer (R0) with or without adjuvant therapy <b>vs.</b> nonresectable advanced pancreatic cancer with or without palliative therapy <b>vs.</b> resectable advanced pancreatic cancer with M1 disease with or without adjuvant therapy</p> <p>R0/R1M1 (liver metastases) vs.M1 (liver metastases) no resection but exploration or palliative bypass procedures</p> <p>Liver metastases vs. aortocaval LN vs. peritoneal LN</p>	Data of 287 patients with R0/R1 M0 disease and of 118 patients not treated with resection but harboring M1 (only liver) disease were evaluated for purposes of comparison with the main study group.	<p><b>Survival Mortality Morbidity</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 8,5 Monate (4,7-25,9)</p> <p>The end of the follow-up period for all patients alive was December 2005.</p> <p>No patient was lost to follow-up. Patients alive at the last follow-up were censored (n=12).</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>12 Patienten zensiert.</p> <p>There are several limitations of the present study that restrict the value of the conclusions. (1) Clearly, there is a selection bias in our series, inasmuch as the 29 patients were more likely to be in better general condition than patients resected for nonmetastatic disease. (2)The groups are rather heterogeneous with respect to the operation performed and the localization of metastatic disease. (3) The M1 status was known only after the operation and pathohistologic analysis in some of the patients. (4) The study and analysis are retrospective in nature.</p>



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>denectomy 18 (<b>metastasis</b> – liver: 4, aortocaval LN: 9, peritoneal nodules 5)/distal pancreatectomy 9 (<b>metastasis</b> – liver: 6, aortocaval LN: 1, peritoneal nodules: 3)/total pancreatectomy 2 Patienten (<b>metastasis</b> – liver: 1, aortocaval LN: 1)</p> <p>Neoadjuvant radiochemotherapy: 1/29</p> <p>Adjuvant treatment: 23/29</p>				
<p><b>Michalski 2008</b></p> <p>Digestive Surgery</p>	<p>Systemat.-Review</p> <p>2 case reports</p> <p>18 case series with &lt;10 patients</p> <p>3 case series with ≥10 Patienten</p> <p>n= 103</p> <p>Suche 01/1066-05/2008</p>	<p>Patienten mit einer Resektion von Lebermetastasen bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom</p>	k.A.	Use of an aggressive surgical approach, for the most part with major or segmental hepatic resection as primary treatment modality	Overall mortality and morbidity	<p><b>4</b></p> <p>A priori Design, unabh. Suche in verschiedenen Datenbanken durch 3 Autoren, Liste der gefundenen Studien ist verfügbar, eine Studie (Shrikhande 2007) nach 2007 veröffentlicht, Studien werden beschrieben, keine Qualitätsbeurteilung, Heterogenität wird über Studiendesign, Größe, grade or Staging, OP Methode und adjuvante Therapie beschrieben, Angabe von Ranges für Outcome, keine Vergleichsgruppen</p>
<p><b>Nikfarjam 2009</b></p> <p>J Gastointest Surg</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p> <p>01/2002-11/2007</p>	<p><b>Indikation:</b> patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PD) by a single surgeon (K.S.)</p> <p><b>Ausschluss:</b> unresectable tumors (if there was evidence of complete superior mesenteric or portal vein encase-</p>	PD vs. MVR-PD (required on preoperative imaging in cases of periampullary malignancy if there was suggestion of colonic involvement and for sarcomas overlying the right kidney with evidence of duodenal or pancreatic attach-	All surgical resections were performed using standard techniques. A two-layer end-to-side duct to mucosa pancreaticojejunal anastomosis was performed with an interrupted	<p><b>Length of SICU</b> (surgical intensive care unit) <b>stay</b></p> <p><b>Overall length of stay</b></p> <p><b>Complications</b></p> <p><b>readmissions</b></p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>Keine Endpunkt-Daten für Patienten mit Pankreaskarzinom (nur PD vs. MVR-PD)</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
	USA	<p>ment, superior mesenteric artery involvement, or if there were metastases).</p> <p>N=105</p> <p>Alter: median 68 Jahre (22-88); 49% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> pancreatic cancer (n=44, 42%)  <b>Cancer metastases (n=3, 3%)</b></p> <p>ASA class (II/III/IV): 12%/87%/1%; biliary stent: 31%</p> <p><b>Behandlung:</b> PD alone: 86 Patienten, multivisceral resection that involves PD (MVR-PD): 19 Patienten</p> <p>Pancreatic cancer - PD alone/MVR-PD: 37/7</p> <p><b>Cancer metastases MVR-PD: 3 (16% of all MVR-PD)</b></p>	ment.)	<p>single layer end-to-side anastomosis for biliary reconstruction. A pylorus-preserving technique was the procedure of choice when possible. A two-layered retrocolic duodenojejunal or gastrojejunal anastomosis was performed. Two closed-suction drains were placed adjacent to the pancreatic and biliary anastomoses. MVR-PD was undertaken in cases where PD alone was unable to achieve oncological tumor clearance or where two or more unrelated pathologies required surgical treatment. An en loc resection was performed when possible.</p>		
<p><b>De Jong 2010</b></p> <p>Ann Surg</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>dualzentrisch</p> <p>04/1970-04/2008</p> <p>USA</p>	<p><b>Indikation:</b> pancreatic tumors</p> <p>N=5025</p> <p>n=126 (2,5%) patients were also treated with either simultaneous or staged liver-directed therapy (hepatic resection, ablation, TACE, or whole-liver radiation).</p> <p>Alter: median 56 Jahre (31-84); 58,8% männlich</p>	<p>Liver-directed therapy was performed <b>simultaneous</b> with the pancreaticoduodenectomy in 57 (42,2%) patients <b>vs.</b> 69 (54,8%) patients underwent <b>staged</b> pancreaticoduodenectomy and liver-directed therapy.</p>	<p><b>Operation aller Patienten</b> (pancreaticoduodenectomy)</p>	<p><b>Survival Mortality Morbidity Recurrence</b></p> <p><b>Follow-up:</b> After liver-directed therapy, all patients were regularly followed and prospectively monitored for complications, as well as recurrence.</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>This study had several limitations. Despite combining the 2 largest pancreaticobiliary surgical experiences in the country, only a relatively small sample size of patients could be identified for this study. As</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p><b>Befallsmuster:</b> primary pancreatic tumor histology: neuroendocrine 44 (34,9%), <b>ductal adenocarcinoma 42 (33,4%)</b>, distal cholangiocarcinoma 11 (8,7%), ampullary carcinoma 9 (7,1), duodenal carcinoma 5 (4%), other 15 (11,9%); hepatic metastasis characteristics: median no. of treated metastases 2 (1-15), median size of largest hepatic lesion 2,2 cm (0,2-12); locoregional nodal metastases associated with primary tumor 71,4%.</p> <p><b>Behandlung:</b> liver-directed therapy: hepatic resection alone 57 (45,2%), hepatic resection plus ablation 14 (11,1%), ablation alone 10 (7,9%), TACE - transarterial chemoembolization 12 (9,5%), whole-liver irradiation 28 (22,2%)</p> <p>No. liver-directed procedures: one 103 (81,7%), two 14 (11,1%), three 9 (7,2%) - 174 performed procedures</p>				<p>such, this study has some limitations with regard to statistical power. Because our study is retrospective in nature, there may have been selection bias in how patients were chosen for liver-directed therapy. Another possible selection bias was that patients who underwent simultaneous treatment may have been healthier compared with patients in whom a decision was made to do a staged resection.</p>

Tabelle 3.1.3.13b: Ergebnisse aktueller Studien zur Resektion erst intraoperativ nachweisbarer resektabler Fernmetastasen

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
Gleisner 2007	154	Cases vs. resected controls vs. palliative controls	22/66/66	<0,001	<b>5,9/14,2/5,6 Monate</b> 1-year OS: 13,3%/ 58,9%/9,2% 3-year OS: 6,7%/21,4%/0 5-year OS: NA/12,8%/0			Mortalität (30 Tage): 9,1% / 4,5% / 3% Perioperative Komplikationsrate: 45,5% / 46,7% /16,7% Median surgical time: 370 min (338-444) vs. 357 min (309-451) vs. 218 min (152- 251) Median length of stay: 8 Tage (7-11) vs. 9 Tage (8-13) vs. 6 Tage (5-8)
		Pancreatic primary tumor histology vs. nonpancreatic primary tumor histology		0,43	<b>4,9/9,9 Monate</b>			
Shrikhande 2007	29	M1 intraaortocaval vs. M1 liver vs. M1 perito- neum	9/11/9	0,145	<b>27</b> (9,6-27) / <b>11,4</b> (7,8-16,5) / <b>12,9</b> (7,2-20,5) <b>Monate</b>			Mortalität (30 Tage – perioperativ): 0 Morbidität: 24,1%
	29	R0/R1 M1	29		<b>13,8</b> (11,4-20,5) <b>Monate</b> 1-year OS 58,9% (34,8-76,7)			
	129	R0/R1 M1 (liver metas- tases) vs. M1 (liver metastases) without resection (explora- tion/bypass)	11/118	0,0384	<b>11,4</b> (7,8-16,5) / <b>5,9</b> (5,4-7,6) <b>Monate</b>			
Michalski 2008	18 trials with n<10, n=103				<b>Intra- and peri- operative mor- tality: 0-20%</b>			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
					<b>Morbidity rate: 8-38%</b>			
	<b>3 tri- alswith n≥10</b>				<b>Median OS: 5.8- 11.4 Monate</b> <b>30 day mortal- ity: 0/4.3/9.1%</b> <b>Morbidity: 0/24.1/26%</b>			
<b>Nikfarjam 2009</b>	<b>105</b>	<b>MVR-PD vs. PD alone</b>	19/86	0,002	Median operative time 9,5h (7-21) / 8h (4-15)			Operative Mortalität: 0 Komplikationen: 60% (PD alone: 58% vs. MVR-PD: 68%)
				<0,001	Days in SICU 1 (1-6) / 2 (1-4)			
				0,257	Total length of stay (days) 7 (6-34) / 8 (6- 19)			
<b>De Jong 2010</b>	<b>126</b>	<b>Liver-directed therapy</b>	126		<b>20,1 Monate</b>  5-year-suvival 20,6%			Mortalität (30 Tage): 2,4%  Morbidity: simultaneous group 26,3% vs. staged group 40,6%
		<b>Patients with PDAC – no evidence of hepatic metastasis vs. hepatic metastasis + liver-di- rected therapy</b>	?/42	0,73	<b>17,9/17,7 Monate</b>			
		<b>Patients with primary pancreatic neuroendo- crine tumors – no evi- dence of hepatic</b>	?/44	0,01	<b>146,5/76 Monate</b>			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
		metastasis vs. hepatic metastasis + liver-directed therapy						
	126	Single liver-directed procedure vs. ≥2 liver-directed procedure	103/23	0,05	99/59,2 Monate			

### Referenzen

De Jong, M. C., M. B. Farnell, et al. (2010). "Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis." *Ann Surg* 252(1): 142-148.

Gleisner, A. L., L. Assumpcao, et al. (2007). "Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?" *Cancer* 110(11): 2484-2492.

Shrikhande, S. V., J. Kleeff, et al. (2007). "Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma." *Ann Surg Oncol* 14(1): 118-127.

Michalski, C. W., M. Erkan, et al. (2008). "Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review." *Dig Surg* 25(6): 473-480.

Nikfarjam, M., M. Sehbey, et al. (2009). "Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality." *J Gastrointest Surg* 13(5): 915-921.

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Dunschede, F., L. Will, et al. (2010). "Treatment of metachronous and simultaneous liver metastases of pancreatic cancer." *Eur Surg Res* 44(3-4): 209-213 (geringe Patientenzahl, n=23).

**Nachfolgende Evidenztafel bezieht sich auf folgende Fragen:**

### **3.1.14 Sehen Sie eine Indikation für die laparoskopische Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?**

Insgesamt wurden 13 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden 8 prognostische Studien, von denen zwei Studien mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt wurden. Sieben Studien wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet. Ausgeschlossen wurden zwei systematische Reviews ohne zusammenfassende Metaanalysen, zwei Studien ohne Vergleichsgruppen und eine Studie, in welcher nur 5 Patienten mit unterschiedlichen Methoden laparoskopisch behandelt wurden.

Tabelle 3.1.14a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur laparoskopischen Operationstechnik

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
<p><b>Fernandez-Cruz 2007</b></p> <p>J Gastrointest Surg</p>	<p>prospektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p> <p>04/1998-04/2007</p> <p>Spanien</p>	<p><b>Indikation:</b> laparoscopic pancreatic surgery</p> <p><b>Ausschluss:</b> laparoscopic drainage in 20 patients with cysts and pseudocysts for acute and chronic pancreatitis</p> <p>N=103</p> <p><b>Befallsmuster:</b> inflammatory mass for chronic pancreatitis (n=8); cystic pancreatic neoplasms (n=29); intraductal papillary mucinous neoplasms (n=10) – Alter: mean 68 Jahre (51-83), 100% männlich; <b>neuroendocrine pancreatic tumors</b> (n=43) – Alter: mean 60 Jahre (22-83), 12% männlich, Tumor size: mean 5 cm (2,5-11); <b>ductal adenocarcinoma</b> (n=13) – Alter: mean 63 Jahre (44-76), 46% männlich, Tumor size: mean 5 cm (3-6); TNM stage: IA (n=1), IB (n=2), IIA (n=3), IIB (n=4), III (n=3); differentiation: well (n=3), moderate (n=6), poor (n=4); no. of LN harvested: mean 14,5±3 (6-20); LN positive: n=5</p> <p><b>Behandlung:</b> laparoscopic surgery - depending on tumor characteristics different techniques (siehe Studie) – excision 0,9%, enucleation 19,4%, distal pancreatectomy 79,6%</p> <p><b>Ductal adenocarcinoma:</b> en-bloc splenectomy 100%, chemotherapy with 5-FU: 100%</p>	<p>Pancreatic fistula/complication (spleen-preserving DP vs. en-bloc splenopancreatectomy vs. enucleation vs. excision)</p>	<p><b>Laparoscopic surgery</b></p> <p>Die Beschreibung der Methode ist zu umfangreich, um an dieser Stelle aufgeführt zu werden (siehe Studie).</p>	<p><b>Survival Mortality Morbidity</b></p> <p><b>Follow-up:</b> All patients underwent regular follow-up examination postoperatively every 6 months and annually thereafter.</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>
<p><b>Palanivelu 2007</b></p> <p>J Am Coll Surg</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p>	<p><b>Indikation:</b> laparoscopic pancreaticoduodenectomy for non-obese patients with pancreatic head tumors &lt;3 cm in diameter or ampullary tumors restricted to the second part of duodenum of well-differentiated or moderate grade or lower</p>	<p>Ampullary carcinoma vs. pancreatic cystadenocarcinoma vs. pancreatic head adenocarcinoma vs. cholangiocarcinoma vs. chronic pancreatitis</p>	<p><b>LPD</b></p> <p>Die Beschreibung der Methode ist zu umfangreich, um an dieser Stelle aufgeführt zu werden</p>	<p><b>Survival Mortality Morbidity</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 36,5 Monate</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
	02/1998-01/2006  Indien	<p>common bile duct tumor without extrabiliary involvement with ASA grade I or II</p> <p><b>Ausschluss:</b> in three patients, the procedure was terminated after a diagnostic laparoscopy as there were secondary nodules on the liver in two patients (biopsy revealed metastasis) and, in the third patient, laparoscopic ultrasonography revealed absence of plane between the pancreatic malignancy and superior mesenteric vessels, suggesting infiltration.</p> <p>N=42</p> <p>Alter: mean 61 Jahre (28-70); 60% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Histology: ampullary carcinoma 24 (57%), pancreatic cystadenocarcinoma 4 (9,5%), pancreatic head adenocarcinoma 9 (21,5%) – T1N0M0 5/ T2N0M0 4, cholangiocarcinoma 3 (7%), chronic pancreatitis 2 (5%)</p> <p>R0 (frozen section and histopathology) 100%</p> <p><b>Behandlung:</b> LPD</p>		(siehe Studie).	<p>Patients are called for follow-up after 7 days, then monthly for the first 3 months, every 3 months for the first year and every 6 months thereafter. All patients are proactively followed up, including being telephoned if they have not appeared for their scheduled visit.</p> <p>Overall follow-up rate was 95,1%, with two patients lost to follow-up at 22 and 36 months.</p>	<p>The selection of the patients was strongly biased, as we stressed non-obese patients, patients with early lesions, and patients with ampullary adenocarcinoma. Only American Society of Anesthesiologist grade I and II patients were considered. The median age of the patients in our series, as a result is younger (61 years) than that reported for this population of patients. This bias is in keeping with our philosophy that, at present, LPD is indicated in these selected patients only. A major drawback of all series of this kind is the smaller number of patients.</p>
<b>Kooby 2008</b>	retrospektive Studie  Ann Surg  multi-zentrisch  01/2002-12/2006  USA	<p><b>Indikation:</b> left-sided pancreatectomy (LP) – open or laparoscopic, with or without splenic preservation, with or without hand-access technique</p> <p><b>Ausschluss:</b> cases with insufficient data for analysis, or if tumor enucleation only was performed.</p> <p>N=667</p> <p>Alter: mean 56,9±14,1 Jahre; 39% männlich</p>	<p><b>Unmatched comparison (OLP vs. LLP)</b> Mortality, morbidity, length of stay</p> <p><b>Matched comparison (OLP vs. LLP)</b> – matched for age, ASA, Tumor size, Tumor type, Tumor origin</p>	<p>As this study represents pooled data from 8 medical centers, no single technique was employed for either OLP or LLP; however, similar principles were applied.</p> <p><b>LLP:</b> The patients were either supine or in right lateral decubitus. The hand-access</p>	<p><b>Mortality</b> <b>Morbidity</b> <b>Length of hospital stay</b></p> <p><b>Follow-up:</b> Need for a CT scan of the abdomen within 30 days of operation (postoperative CT scan) was captured as a marker of clinical concern for abscess or pancreatic fistula.</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>There are several limitations of our study. Given the retrospective nature, there was no defined algorithm for selecting patients for LLP, and no way to stand-</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p><b>Befallsmuster:</b> Tumor size: 4,5±3,6 cm; Tumor type: cystic 295 (44%), solid 307 (46%), pancreatitis 65 (10%); Tumor origin: primary 266 (40%), metastatic 38 (6%), not cancer 363 (54%);</p> <p><b>Adenocarcinoma</b> 150 (23%); specimen length: 9,4±3,9 cm; positive margin: 51 (8%)</p> <p><b>Behandlung:</b> open left-sided pancreatectomy (<b>OLP</b>) 508 (76%) / laparoscopic left-sided pancreatectomy (<b>LLP</b>) 159 (24%); splenectomy 560 (84%);</p>		<p>approach was used in some institutions and not in others. Port placement varied according to use of hand port and patient positioning. Ultrasonic shears or bipolar cautery was used for dissection in most cases, and linear staplers were favored for pancreatic transaction. Wound protectors and /or specimen bags were used to retrieve the specimen in most cases. After resection and specimen retrieval. Hemostasis was ensured, and a single closed suction drain was placed (in most cases). Topical sealants and perioperative octreotide were used at the discretion of the treating surgeon.</p>		<p>ardize approach or control for variable experience or skill with the laparoscopic approach. Selection bias for technique was addressed by cohort matching. We attempted to select open cases that might have been done laparoscopically, if assessed by a surgeon with this expertise. We used age, tumor size, diagnosis, and length of resected pancreas as surrogates for patient selection. In addition, technique and instrumentation varied from center to center, but we did not stratify by these variables (eg, "hand-access" vs. "complete laparoscopic").</p>
Finan 2009 Am Surg	retrospektive Studie  monozentrisch  08/2002-11/2007  USA	<p><b>Indikation:</b> patients undergoing elective laparoscopic and open distal pancreatectomy (DP)</p> <p>N=148</p> <p>Alter mean (laparoscopic vs. open): 60,5 / 55,5 Jahre; 37% männlich</p> <p><b>Befallsmuster (laparoscopic vs. open):</b> location of transection: neck 5/34, body-</p>	<b>Laparoscopic vs. open DP</b>	Operation aller Patienten (elective laparoscopic and open distal pancreatectomy)	<p><b>Mortality</b> <b>Morbidity</b> <b>Length of stay</b></p> <p><b>Follow-up:</b> keine Angaben</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen und fehlender Angaben zur Nachbeobachtungszeit</p> <p>For analysis, all converted</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>tail 33/60; <b>diagnosis: pancreatic adenocarcinoma 6/23</b>, nonpancreatic cancer 0/11, mucinous cystadenoma-malignant 0/3, -benign 9/18, serous cystadenoma 9/2, solid pseudopapillary 0/6, IPMN 4/4, neuroendocrine neoplasm 9/13, pseudocyst 2/9, pancreatitis 3/8, other 2/7; <b>malignancy: 11/44</b>; tumor size: mean 3,26±1,2 cm / 7,73±5,48 cm</p> <p><b>Behandlung:</b> laparoscopic DP 44 patients (29,7%) – hand-assisted 37/spleen-sparing 3; laparoscopic converted to open 6 patients (4,1%); open DP 98 patients (66,2%) – spleen-sparing 4</p> <p>The method of pancreatic stump closure consisted of endovascular stapler closure (n=42), endovascular stapler closure with oversewing of the stump/duct with permanent suture (n=50), endovascular stapler with Seamguard (n=23), permanent suture closure of the stump and duct (n=27), and absorbable suture closure of the stump and duct (n=4)</p> <p>Closed drainage catheter: 87,8%</p>				<p>cases (6 patients, 4%) were included with open cases.</p> <p>Patient data since 2005 were maintained in a prospectively collected database. Data for subjects undergoing distal pancreatectomy before 2005 were retrospectively, collected from chart abstraction.</p>
<b>Kendrick 2010</b>	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> total laparoscopic pancreaticoduodenectomy</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients having tumors adjacent to the portal vein or superior mesenteric vein on radiographic imaging for which venous resection may be necessary; conversion to laparotomy (n=3)</p> <p>N=62</p> <p>Alter: mean 66±12; 52% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> disease status (benign/malignant): 17/45 patients; histologic</p>	<b>Keine Vergleichsgruppen</b>	Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy (TLPD) Die Beschreibung der Methode ist zu umfangreich, um an dieser Stelle aufgeführt zu werden (siehe Studie).	<p><b>Operative time</b></p> <p><b>Mortality</b></p> <p><b>Morbidity</b></p> <p><b>Length of hospital stay</b></p> <p><b>Follow-up:</b> was complete in all patients for a mean of 7,2 months.</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>Our exclusion of patients for TLPD with tumors in proximity to the portal vein or superior mesenteric vein may also have resulted in a selection bias toward patients with smaller, nonobstructing lesions leading to</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>diagnosis: pancreatic ductal adenocarcinoma 31, intraductal papillary mucinous neoplasm 12, ampullary adenocarcinoma 8, neuroendocrine carcinoma 4, chronic pancreatitis 3, cholangiocarcinoma 1, metastatic renal cell carcinoma 1, cystadenoma 1, duodenal adenoma 1; Tumor size: median 3 cm (0,9-10); R0 resection: 40/45 (89%); regional LN metastases: 27/45 (60%)</p> <p><b>Behandlung:</b> TLPD with curative intent: pylorus-preserving 95%, robotic assisted 12%; median No. of LN retrieved: 15 (6-31)</p>				<p>patients with greater risk for pancreatic anastomotic leak.</p> <p>This series lacks a sufficient number of patients and length of follow-up to accurately assess oncologic outcomes such as tumor recurrence and disease-free and overall survival.</p>
<p><b>Kooby 2010</b></p> <p>J Am Coll Surg</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>multizentrisch</p> <p>01/2000-12/2008</p> <p>USA</p>	<p><b>Indikation:</b> patients undergoing distal pancreatectomy (DP) for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)</p> <p><b>Ausschluss:</b> adenocarcinoma with a background of intraductal papillary mucinous neoplasm or mucinous cystadenocarcinoma; patients with insufficient demographic, operative, and outcomes data available for analysis and reporting</p> <p>N=212</p> <p>Alter: mean 65,4±11,4 Jahre; 43% männlich; ASA: mean 2,6±0,7</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor size: mean 4,4±2,7 cm; total nodes: mean 12,6±8,4; positive nodes: mean 1,3±1,9; margin positive: 56 (26%) – ODP 50 (27%) vs. LDP 6 (26%)</p> <p><b>Behandlung:</b> ODP 189 (89%)/LDP 23 (11%) patients – hand-access procedure 17%, converted to open 17%</p> <p>Adjuvant therapy: 69%</p>	<p><b>ODP (controls) vs. LPD (cases)</b></p> <p>Operative time Blood loss Total nodes Positive nodes Margin positive Length of hospital stay</p>	<p>Distal pancreatectomy</p> <p>No single technique was used for either open DP or laparoscopic DP.</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 10 Monate</p>	<p><b>2b</b></p> <p>three factors were used to select patients for the <b>matched cohort comparison:</b> age, ASA status, and tumor size. A <b>3:1</b> matching was chosen so that a larger set of patients could be captured. As a result, the variance between the groups was lowered and greater power was achieved.</p> <p>Converted cases (4) were also included in the laparoscopic group as an intent-to-treat analysis.</p> <p>The weaknesses of this study are the retrospective method and lack of surgical and histologic standardization.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
<b>Røsok 2010</b>  British Journal of Surgery	retrospective Studie  monozen-trisch  03/1997-03/2009  Norwegen	<b>Indikation:</b> laparoscopic surgery of lesions in the body and tail of the pancreas, and selected patients with lesions in the pancreatic head with curative intent  Preoperative percutaneous biopsies were generally avoided.  N=166  Männlich 38,5%, Alter: median 60 Jahre (30-82); weiblich 61,5%, Alter: median 55 Jahre (15-81)  Median ASA grade: II  <b>Befallsmuster:</b> Histology: adenocarcinomas 28 (16,4%), metastases 5 (2,9%), endocrine tumors 53 (31%), cystic lesions 48 (28,1%), other lesions 37 (21,6%)  <b>Behandlung:</b> 170 procedures (4 patients repeat surgery)  Pancreatic resection 138 (81,2%), other procedures 32 (18,8%)  Conversion to open surgery: 8 patients (5,8%)	<b>Operating time</b> (distal resection with splenectomy vs. spleen-preserving distal resection vs. enucleation/local resection) <b>Blood loss</b> <b>No. of fistulas</b>	Laparoscopy  Die Beschreibung der Methoden ist zu umfangreich, um an dieser Stelle aufgeführt zu werden (siehe Studie).	<b>Mortality</b> <b>Morbidity</b> <b>Length of hospital stay</b>  <b>Follow-up:</b> Patients usually received intravenous non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in the first few days after surgery. All patients were kept in hospital until they were mobilized adequately, and were pain free or had adequate pain relief using mild oral analgesics only. Drain fluid was analyzed for amylase. The operative drain was removed when amylase levels were less than three times the serum levels or the leak rate was less than 10 ml/24 h.  After discharge, patients underwent outpatient review. Radiological investigations including CT or US according to clinical need.	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen
<b>Cho 2011</b>  Ann Surg	retrospektive Studie  multizen-trisch  12/1999-05/2008  USA	<b>Indikation:</b> left pancreatectomy (OLP and LLP)  N=693  Alter ( $\leq 65$ / $>65$ Jahre): 69% / 31%; 40% männlich  <b>Befallsmuster:</b> ASA (1-2 / $>2$ ): 49% / 51%; BMI ( $\leq 27$ / $>27$ ): 53% / 47%; Adenocarcinoma: 78%; Tumor size ( $\leq 3,5$ cm /	Pancreatic fistulae were defined as fluid containing amylase levels 3 times higher than normal serum levels or greater than 250 mg/dl in drains placed either at the time of operation or under radiologic guidance in the postoperative period occurring on or after postop-	Patient selection, choice of operative procedure, and technical operative conduct were determined at the discretion of the individual surgeon. LLP was performed in either a supine or right lateral	Perioperative complication, major complications, any pancreatic fistulae, major pancreatic fistulae	<b>2b</b>  <b>ITT-Analyse:</b> laparoscopic cases that were intraoperatively converted to open resection were considered as LLP procedures.  Complete data were available on at least 90% of all

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>&gt;3,5 cm): 45% / 46,5%</p> <p><b>Behandlung: OLP vs. LLP:</b> 439 / 254 patients; splenectomy (OLP vs. LLP):395 / 169 patients; stapled transaction (OLP vs. LLP) 317 / 162 patients</p> <p><b>Conversion:</b> 24 (9%) patients</p>	<p>erative day 3.</p>	<p>decubitus position with or without use of a hand access port. Pancreatic parenchymal transaction was performed using linear cutting staplers, ultrasonic shears, bipolar cautery, or sharp transaction. A single drain was placed adjacent to the pancreatic resection margin in nearly all cases.</p>		<p>patients for all data fields except operative time (incomplete data in 19%) and postoperative intensive care unit admission (incomplete data in 15%).</p> <p>We were unable to identify any obvious impact of center experience on patient selection, operative technique, or postoperative outcomes.</p>

Tabelle 3.1.14b: Ergebnisse aktueller Studien zur laparoskopischen Operationstechnik

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Pati- enten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tu- mors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
Fernandez- Cruz 2007	13	Laparoscopic surgery Ductal adenocarcinoma	13		14 Monate			<b>Mortalität: 0</b> <b>Conversion: 3/13 (23%)</b>  Blood loss: mean 720±450 ml (300-1300) Operating time: mean 310±20 min (280-330) Postoperative hospital stay: mean 8 Tage (7-11)
	103	Spleen-preserving DP vs. en-bloc splenopancreatectomy vs. enucleation vs. excision	52/30/20/1					<b>Komplikationen: 25,2% / 16,7% / 40% / 0</b>  Pancreatic fistula: 7,7% / 10% / 35%  Overall conversion rate: 7% Overall mortality: 0
Palanivelu 2007	42	Ampullary carcinoma vs. pancreatic cystadenocarcinoma vs. pancreatic head adenocarcinoma vs. cholangiocarcinoma vs. chronic pancreatitis	24/4/9/3/2		46 / 37 / 50 / 48,5 / 30,3 Monate  5-year survival 30,7% / 33,3% / 19,1% / 50% / 50%			<b>Mortalität (30 Tage): 2,4%</b> <b>Morbidity:</b> postoperative pancreatic fistula 7,1%, pulmonary complications 12% <b>Conversion: 0</b>  Blood loss: mean 13 ml (35-395) Operating time: mean 370 min (270-640) Postoperative hospital stay: mean 10,2 Tage (8-28)
	9	Pancreatic head carci- noma (T1N0M0 vs. T2N0M0)	5/4		52/36 Monate  5-year survival 100% / 0			
Kooby 2008	667	Unmatched comparison (OLP vs. LLP) length of stay	508/159	<0,001  0,58 <0,001				<b>Major morbidity: 13,6%</b> <b>Length of hospital stay: 9,2±6,0 / 5,9±3,7 Tage</b>  Operating time: 226±101 min / 232±99 Blood loss: 712±915 ml / 371±526 ml
	342	Matched comparison (OLP vs. LLP)	200/142	0,40  0,08				<b>Mortality (30 days): 1% / 0</b>

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Pati- enten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tu- mors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
				<0,001				<b>Major complications: 17% / 10%</b>  <b>Length of hospital stay: 9,0±6,0 / 5,9±3,8 Tage</b>  Operating time: 216±100 min / 230±97 min Blood loss: 588±591 ml / 357±497 ml
	159	Converted cases vs. LLP	20/139	0,001				<b>Length of hospital stay: 8,4±3,4 / 5,5±3,6 Tage</b>  Operating time: 308±127 min / 222±92 min Blood loss: 1069±979 ml / 276±335 ml
Finan 2009	148	Laparoscopic DP vs. open DP	44/104	0,32	0 / 4.8%			Mediane Operationszeit: 156/ 200 min (p<0.01) Medianer Blutverlust: 100/ 500 ml (p<0,0001) Length of stay: 5,86±4,08 Tage / 8,60±8,59 Tage (p<0,0001) Postoperative pancreatic fistula (A, B, C): 50% / 46,2% (p=0.94) Readmissions: 15,1% / 29,8% (p=0.08)
Kendrick 2010	62	TLPD	62					<b>Mortalität (30 Tage): 1,6%</b>  <b>Perioperative Komplikationen: 42%</b> (pancreatic anastomotic leak 18%, delayed gastric emptying 15%)  Operationszeit: median 368 min (258-608) Blutverlust: median 240 ml (30-1200) Overall length of hospital stay: median 7 Tage (4-69) <b>No port-site recurrences were identified in any patient during the observation period.</b>



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Pati- enten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tu- mors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
Kooby 2010	212	Resection margin (nega- tive vs. positive)	156/56	0,002	20/11 Monate	0,02	1,70 (1,10- 2,63)	Conversion to open surgery: 17% (4 Patienten)
	93	ODP vs. LDP Survival	70/23	0,71	16/16 Monate			Operationszeit: 216±69 min / 238±68 min Blutverlust: 751±853 ml / 422±473 ml Length of stay: 9,4±4,7 Tage / 7,4±3,4 Tage
Røsok 2010	166							Perioperative Mortalität: 1.8% Median hospital stay: 4 Tage (1-55)
	136	Distal resection with sple- nectomy vs. spleen-pre- serving distal resection vs. enucleation/ local resection	80/37/19					Operating time: 185,5 min (100-690) / 210 min (88-337) / 140 min (50-405) Blood loss: 200 ml (0-6250) / 100 ml (0-1000) / 55 ml (0-1600) No. of fistulas: 9 (11) / 3 (8) / 5 (26)
Cho 2011	693	Komplikationen (OLP vs. LLP)	439/254	<0,001 NS NS 0,057				Any complications: 58% / 39% Major complications: 15% / 12% Any fistulae: 27% / 23% Significant fistulae: 15% / 10%
	693	OLP vs. LLP	439/254	NS <0,001 <0,001 NS <0,001				Operative mortality: 1% / 0,5% Length of stay >7 Tage: 54% / 16% Postoperative ICU stay: 32% / 10% Reoperation: 3% / 1% Wound infection: 14% / 4%

## Referenzen

Cho, C. S., D. A. Kooby, et al. (2011). "Laparoscopic versus open left pancreatectomy: can preoperative factors indicate the safer technique?" *Ann Surg* 253(5): 975-980.

Fernandez-Cruz L, Cosa R, Blanco L, et al. (2007) „Curative Laparoscopic Resection for Pancreatic Neoplasms: A Critical Analysis from a Single Institution.“ *J Gastrointest Surg* 11: 1607-1622.

Finan, K. R., E. E. Cannon, et al. (2009). "Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes." *Am Surg* 75(8): 671-679; discussion 679-680.

Kendrick, M. L. and D. Cusati (2010). "Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: feasibility and outcome in an early experience." *Arch Surg* 145(1): 19-23.

Kooby, D. A., T. Gillespie, et al. (2008). "Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches." *Ann Surg* 248(3): 438-446.

Kooby, D. A., W. G. Hawkins, et al. (2010). "A Multicenter Analysis of Distal Pancreatectomy for Adenocarcinoma: Is Laparoscopic Resection Appropriate?" *Journal of the American College of Surgeons* 210(5): 779-785.

Palanivelu C, Jani K, Senthilnathan P, et al. (2007) "Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Technique and outcomes" *J Am Coll Surg* 205: 220-230.

Rosok, B. I., I. P. Marangos, et al. (2010). "Single-centre experience of laparoscopic pancreatic surgery." *British Journal of Surgery* 97(6): 902-909.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen):

Angst, E., J. R. Hiatt, et al. (2010). "Laparoscopic surgery for cancer: A systematic review and a way forward." *Journal of the American College of Surgeons* 211(3): 412-423 (keine zusammenfassende Metaanalysen, geeignete Studien werden einbezogen).

Baker, M. S., D. J. Bentrem, et al. (2011). "Adding days spent in readmission to the initial postoperative length of stay limits the perceived benefit of laparoscopic distal pancreatectomy when compared with open distal pancreatectomy." *Am J Surg* 201(3): 295-299; discussion 299-300. (keine Vergleichsgruppe, Patienten mit duktalem Adenocarcinoma (PDAC) wurden ausschließlich mit offener Resektion behandelt.);

Briggs, C. D., C. D. Mann, et al. (2009). "Systematic review of minimally invasive pancreatic resection." *J Gastrointest Surg* 13(6): 1129-1137 (keine zusammenfassende Metaanalysen, geeignete Studien werden einbezogen).

Gumbs, A. A., A. M. Rodriguez Rivera, et al. (2011). "Laparoscopic pancreatoduodenectomy: A review of 285 published cases." *Annals of Surgical Oncology* 18(5): 1335-1341 (keine Vergleichsgruppe, Statistik nicht adäquat da ohne Konfidenzintervalle).

Kang, C. M., D. H. Kim, et al. (2010). "Ten years of experience with resection of left-sided pancreatic ductal adenocarcinoma: evolution and initial experience to a laparoscopic approach." *Surg Endosc* 24(7): 1533-1541. (Es wurden nur 5 Patienten laparoskopisch behandelt – mit unterschiedlichen Methoden.)

## Themenkomplex 3:

### 3.1 Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**3.1.4 Die minimale Resektionsgrenze vom makroskopischen Tumorrand sollte ... mm betragen.**

Insgesamt wurden 4 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Zwei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt und zwei Studien aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4.

Tabelle 3.1.4a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur minimalen Resektionsmöglichkeit von makroskopischen Tumoren

Artikel <sup>58</sup>	Studientyp <sup>59</sup>	Patienten <sup>60</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>61</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>62</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>63</sup> / Evidenzstufe
Fusai 2008 EJSO	retrospektive Studie  Mono-zentrisch  01/1996-09/2006  Großbritannien	<b>Indikation:</b> patients with adenocarcinoma of the pancreatic head who underwent surgical exploration with curative intent.  <b>Ausschluss:</b> 7 patients with liver metastases  N=99  Alter median (PD/PSB): 64/68 Jahre; 62% männlich  <b>Befallsmuster:</b> PD (n=67) – Tumor size (T1/T2/T3): 19/22/26; Tumor grading: well 10, moderate 45, poor 12; R0/R1: 27/40; nodal involvement: 40; lymphatic invasion: 13; vascular invasion: 31; perineural invasion: 44  <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy (PD) – pylorus-preserving PD: 50 / classical Whipple's procedure: 17  Frozen section was routinely obtained from the margins of the pancreatic stump/common bile duct and resection extended further if	PBS vs. R1 (PD) vs. R0 (PD)  Vascular invasion	Surgical exploration  A <b>PSB</b> (a Roux loop bilio-enterostomy and gastro-jejunostomy) was performed in 32 patients as intraoperative assessment revealed unresectable disease.	<b>Survival</b> <b>Mortality</b> <b>Morbidity</b>  <b>Follow-up:</b> Patients were reviewed in clinic every 3 months for the first 2 years, every 6 months for the third and fourth years and yearly thereafter. Tumor markers (CEA and CA 19-9) and chest and abdominal CT scan with pancreas protocol were routinely requested prior to clinic appointments. At the end of 2006, contact was made with all patients (or their families or general practitioners) to assess vital status.	2b

<sup>58</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>59</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>60</sup>, Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>61</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>62</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>63</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?

Artikel <sup>58</sup>	Studientyp <sup>59</sup>	Patienten <sup>60</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>61</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>62</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>63</sup> / Evidenzstufe
		necessary. Reconstruction – pancreatico-jejunosomy on an isolated Roux loop: 59 patients Adjuvant treatment: PD 48 / PSB 17 patients				
<b>Königer 2008</b>  Langenbecks Arch Surg	retrospective Studie  multi-zentrisch  10/2001-12/2006  Deutschland	<b>Indikation:</b> locally extended primary pancreatic ductal adenocarcinoma  <b>Ausschluss:</b> possible unresectability due to local advancement (infiltration of celiac trunk or superior mesenteric artery) or metastatic disease (diagnosed by contrast enhanced CT, MRI, endoscopic US)  N=84  Alter median (R2 / bypass): 62,5 (55,4-69,3) / 66,6 (57,2-71,0) Jahre; 60% männlich  <b>Befallsmuster:</b> ASA (I / II / III): 3 / 38 / 38 patients; R2: 38 patients  <b>Behandlung:</b> R2-resection 38 / bypass 46 patients  After a transverse or midline laparotomy, the abdominal cavity was carefully explored. Detected hepatic or peritoneal lesions were biopsied and distant metastatic disease was confirmed or excluded by intraoperative frozen section. In the absence of distant metastasis, the pancreatic tumor was further explored. If local non-resectability was confirmed, predominately due to infiltration of retroperitoneal vessels, a bypass procedure was	R2-resection vs. bypass	Patients undergoing pancreatic resection or explorative/palliative procedures for pancreatic/peripancreatic disease.	<b>Survival Mortality Morbidity</b>  <b>Follow-up:</b> Ende – Juni 2007  Postoperative follow-ups were performed either at the out-patient clinic or via telephone interview.	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen, geringe Fallzahl  Different strategies of additive treatment were performed in most patients. Due to patient heterogeneity and the fact that most of the patients after the surgical intervention were treated in other centers, exact data about additive therapy are not available, however, in all patients independent of whether a bypass or R2 resection was performed, additive treatment was recommended according to our standards for patients with residual pancreatic cancer.

Artikel <sup>58</sup>	Studientyp <sup>59</sup>	Patienten <sup>60</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>61</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>62</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>63</sup> / Evidenzstufe
		performed. Preoperative chemotherapy: 17 patients				
<b>Gaedcke 2010</b>  Langenbecks Arch Surgery	Mono-zentrische Studie  1996-2005 retrospektiv 04/2006-07/2008 prospektiv  Deutschland	<b>Indikation:</b> Histopathological inclusion criteria were diagnosis of either pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), distal bile duct adenocarcinomas (DBD), or periampullary adenocarcinoma (PAC).  <b>Ausschluss:</b> 35 patients (another histology)  N=215  <b>Befallsmuster:</b> T stage (T1 / T2 / T3 / T4): 2 (3,1%) / 1 (1,5%) / 50 (76,9%) / 12 (18,5%); N0/N1: 12 (18,5%) / 53 (81,5%); R0/R1: 51 (39,2%) / 79 (60,8%)  <b>Behandlung:</b> PPPD or Kausch-Whipple procedure  <b>1996-2005</b> , all specimens were worked up by pathologists specializing in gastrointestinal pathology. The location, histological tumor type, size of tumor, and lymph node involvement were defined. Assessment of the RM included the common bile duct, the pancreatic transection margin, the duodenal and jejuna resection plane, and the anterior and posterior surface. Additionally, vascular, lymphatic, and perineural invasion were reported if present. <b>04/2006-07/2008</b> , organ surfaces and RMs	<b>R0/R1 classification (1996-2005 UICC vs. 2006-2008 RCP)</b> Site of R1 No. of infiltrated sites According to the UICC criteria, the operation was considered as potentially curative (R0) if the RMs and organ surfaces were free of tumor cells, whereas histopathologically verified tumor cell infiltration was defined as R1 resection. In cases of macroscopically visible tumor tissue, the resection was classified R2. Applying the definition of The Royal College of Pathologists (RCP), the specimens were classified R1 if tumor cells were within 1 mm of the RM.	Operation aller Patienten und histologische Aufarbeitung der Resektate.	<b>Mortality</b> <b>Follow-up:</b> k. A.	<b>4</b>  (fehlende Adjustierung für Störgrößen, keine Angaben zur Nachverfolgung)

Artikel <sup>58</sup>	Studientyp <sup>59</sup>	Patienten <sup>60</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>61</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>62</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>63</sup> / Evidenzstufe
		of the pancreatic head resection specimen were stained according to a well-defined five-color code: the anterior (ventral) surface was painted black, the posterior (dorsal) surface white, the groove of the superior mesenteric vein (SMV) green, the pancreatic transection margin yellow, and mesopancreas red. The mesopancreas was defined as the soft tissue between the superior mesenteric artery and the pancreatic parenchyma and contains lymphatic, nervous, and vascular structures. Since its identification is challenging, especially after formalin fixation, the mesopancreas was stained directly after removing the specimen from the situs, while the other parts were colored after formalin fixation for 24 to 36 h. All staining procedures were performed by the operating surgeon or by a surgeon present during the procedure.				
<b>Hartwig 2011</b>  Annals of Surgery	retrospektive Studie  monozentrisch  10/2001-08/2009  Deutschland	<b>Indikation:</b> pancreatic resection performed in patients with a primary pancreatic adenocarcinoma  <b>Ausschluss:</b> ampullary carcinomas or carcinomas of the distal bile duct  N=1071  Alter: median 65,4 Jahre; 56% männlich  <b>Befallsmuster:</b> tumor location: head 73,2%, corpus 9,1%, tail 8,5%, >1 location 9,2%; histology: pancreatic ductal adenocarcinoma 90,3%, undifferentiated pancreatic	Resection margin status The margin resection status (R-status) was defined according to general recommendations before June 2005 when R1 was defined as tumor formations invading the resection margin. Starting June 2005, pathologic repositing included a standardized examination of resection specimens	Operation aller Patienten	<b>Survival</b> <b>Follow-up:</b> median 17 Monate (1-92) To assess long-term survival, data from our pancreatic outpatient clinic was used. For those patients whom were not included in our follow-up program, patients, general practitioner, relatives, and insurance companies were contacted by telephone and asked for patient survival, or the documented day of death. Follow-up was incomplete for 53 patients (5%). Of those, 36 patients were resected in 2009 and had a	<b>2b</b>

Artikel <sup>58</sup>	Studientyp <sup>59</sup>	Patienten <sup>60</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>61</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>62</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>63</sup> / Evidenzstufe
		<p>carcinoma 1,2%, adenosquamous carcinoma 2,4%, cystic adenocarcinoma 0,3%, malignant IPMN 5,8%; T stage: Tis 2%, T1 2,2%, T2 1,7%, T3 88,5%, T4 5,7%; positive lymph nodes: 76,1%; median LNR: 0,17 (0,09-0,31); median no. of LN evaluated: 22 (15-29); distant metastasis: 8%; R0 revised: 24%, R0 old: 25,4%, R1 revised: 40,5%, R1 old: 4,8%, R2: 5,3%; grading: G1 3%, G2 66,6%, G3/4 30,4%; AJCC stage: 0 2%, IA 2%, IB 0,8%, IIA 17%, IIB 65,3%, III 5%, IV 8%</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatic head resection 712 patients (66,5%), distal pancreatectomy 199 patients (18,6%), total pancreatectomy 160 patients (14,9%)</p>	<p>with inking of the resection margins, and R1 was defined as a distance of the tumor from the resection margin of <math>\leq 1</math> mm.</p>		<p>follow-up time of less than 6 months.</p>	



Tabelle 3.1.4b: Ergebnisse aktueller prognostischer Studien zur minimalen Resektionsmöglichkeit von makroskopischen Tumoren

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>64</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	HR Median / HR (95%CI)	
Fusai 2008	99	R0 vs. R1 vs. PSB	27/40/32	0,21  0,002   0,0002	Median survival 24/18/9 Monate  1-year survival 79% / 70% / 34%  2-year survival 48,3% / 39,1% / 0  5-year survival 21,5% / 9,9% / 0			Perioperative mortality: 3,7 % / 2,5% / 3,1 %  Postoperative complications: 29,6% / 30% / 31,3%  Median hospital stay: 15 / 13 / 11 Tage
	99	PSB vs. R0 / R1	32/27/40	0,0002  0,002	RH 0,29 (0,15- 0,55)  RH 0,41 (0,23- 0,72)			
	99	PSB vs. R0  R1 vs. R0	32/27  40/27			0,0008  0,37	3,32 (1,65- 6,67)  1,36 (0,69- 2,68)	
	67	Vascular inva- sion	31	0,06	1,86 (0,99-3,50)			
Königer 2008	84	R2-resection vs. bypass	38/46	0,656	Median survival 10,7/10,7 Monate  2-year survival 22,6% / 10,9%			Mortality (30 Tage): 7,9% / 2,2%  Morbidity: 47,4% / 21,7% (relaparotomy: 13,2% / 0)  Operation time: 397,5 min (350-437) / 240 min (185-280) Blood loss: 750 ml (500-1000) / 200 ml (100-600) Postoperative hospital stay: 12,5 Tage (10- 15) / 10,5 Tage (7-14)

<sup>64</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>64</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	HR Median / HR (95%CI)	
Gaedcke 2010	130	All cancers (UICC vs. RCP)	65/65		Classification into R0 49,2/29,2% R1/R2 50,8/70,8%			<b>Mortality (30 days) 2006-2008: 0</b>
	92	Pancreatic ductal adeno- carcinoma (UICC vs. RCP)	46/46		R0 37/17,4% R1/R2 63/82,6%			
	24	Distal bile duct adenocarci- noma (UICC vs. RCP)	12/12		R0 83,3/58,3% R1/R2 16,7/41,7%			
	14	Periampullary adenocarci- noma (UICC vs. RCP)	7/7		R0 71,4/57,1% R1/R2 28,6/42,9%			
	130	Site of R1	UICC vs. RCP		UICC vs. RCP			
		Mesopancreas	22/27		56,4%/32,5%			
		Pancreatic transection margin	4/11 2/18		10,3%/13,3% 5,1%/21,7%			
	Anterior	1/13		2,6%/15,7%				
	Posterior	1/4		2,6%/4,8%				
	Groove of SMV	7/8		17,9%/9,6%				
	SMV (n=17)	2/2		5,1%/2,4%				
	Duodenum oral							
	130	No. of infil- trated sites 1	UICC vs. RCP 26/22		UICC vs. RCP 78,8%/47,8%			

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>64</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	HR Median / HR (95%CI)	
		2	7/14		21,2%/30,4%			
		3	0/8		0/17,4%			
		4	0/1		0/2,2%			
		5	0/1		0/2,2%			
Hartwig 2011	968	T status (Tis/T1/T2 vs. T3 vs. T4)	61/855/52	<0,0001	<b>46,4 / 21,5 / 12,1 Monate</b>  5-year survival 39,8% / 12,3% / 0  HR 0,36 (0,23- 0,56) / 1 / 1,73 (1,27-2,36)			<b>Mortalität (30 Tage): 2,2%</b>
	968	N-status (N0 vs. N1)	235/733	<0,0001	<b>HR 1,77</b> (1,45- 2,15)			
	968	No. nodes evaluated (≤15 vs. >15)	246/701	0,8299	<b>HR 1,02</b> (0,85- 1,22)			
	968	Lymph node ratio (0 vs. >0- 0,2 vs. >0,2-0,4 vs. >0,4)	224/414/200/111	<0,0001	<b>30,1 / 21,5 / 17,0 / 16,5 Monate</b>  5-year survival 25,4% / 12,2% / 6,6% / 1,7%  HR 1 / 1,51 (1,21- 1,88) / 1,91 (1,49- 2,44) / 2,24 (1,69- 2,96)			
Hartwig 2011	968	M-status (M0 vs. M1)	888/80	<0,0001	<b>23,2 / 12,1 Monate</b>  5-year survival 14% / 0			

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>64</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	HR Median / HR (95%CI)	
					HR 1 / 2,44 (1,88-3,18)			
	968	R status (R0 old vs. R0 revised vs. R1 old vs. R1 revised vs. R2)	258/233/50/372/49	<0,0001	<b>21,9 / 30,9 / 19,6 / 19,7 / 10,8 Monate</b>  <b>HR</b> <b>0,69</b> (0,54-0,87) / <b>1,07</b> (0,77-1,48) / <b>1,15</b> (0,82-1,61) / <b>1,91</b> (1,38-2,65)			
	968	Grading (G1 vs. G2 vs. G3/4)	29/619/269	<0,0001	<b>43,5 / 23,4 / 15,2 Monate</b>  5-year survival 36,0% / 11,4% / 6,3%  <b>HR</b> <b>0,44</b> (0,27-0,73) / <b>1,53</b> (1,28-1,83)			
Hartwig 2011	968	AJCC stage (0/IA/IB vs. IIA vs. IIB vs. III vs. IV)	49/165/630/80/44	<0,0001	<b>-/- / 29,8 / 21,4 / 14,2 / 12,1 Monate</b>  5-year survival 58,4% / 23,6% / 9,6% / 0 / 0			
	809	T status Tis/T1/T2 vs. T3  T4 vs. T3				0,0292 0,0005	<b>0,57</b> (0,34-0,95) <b>1,83</b> (1,30-2,57)	
	809	Lymph node ratio (>0,2 vs.				0,0021	<b>1,34</b> (1,11-1,61)	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>64</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	HR Median / HR (95%CI)	
		0/≤0,2)						
	809	Distant metas- tasis (M1 vs. M0)				<0,0001	<b>1,88</b> (1,39-2,54)	
	809	R status (R0 revised vs. R0 old/R1/R2)				0,0005	<b>0,64</b> (0,50-0,83)	
	809	Grading G1 vs. G2  G3/4 vs. G2				0,0012 <0,0001	<b>0,40</b> (0,23-0,69) <b>1,57</b> (1,29-1,90)	

## Referenzen

Fusai, G., N. Warnaar, et al. (2008). "Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreatico-duodenectomy for pancreatic cancer." *Eur J Surg Oncol* 34(12): 1309-1315.

Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 451-458.

Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium. Better prediction of outcome. *Annals of Surgery* 2011; 254 (2): 311-319.

Koninger, J., M. N. Wente, et al. (2008). "R2 resection in pancreatic cancer--does it make sense?" *Langenbecks Arch Surg* 393(6): 929-934.

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**3.1.12 Gibt es eine Indikation für eine Tuschemarkierung der Resektionsränder bzw. wie soll das Resektionspräparat aufgearbeitet werden?**

Insgesamt wurden neun Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden vier prognostische Studien. Eine Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, drei Studien wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen und fehlender Informationen zur Nachbeobachtungszeit abgewertet (4).

Ausgeschlossen wurden vier Studien mit historischer Kontrolle, und ein nichtsystematischer Review.

**Tabelle 3.1.12a: Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur Notwendigkeit einer Tuschemarkierung der Resektionsränder und Aufarbeitung des Resektionspräparats.

Artikel <sup>65</sup>	Studientyp <sup>66</sup>	Patienten <sup>67</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>68</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>69</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>70</sup> / Evidenzstufe
<b>RowSELL 2007</b>  HPB	Retrospektive Studie, monozentrisch  n=36  2004-2006  Kanada	<b>Whipple specimens for solid lesions</b> in the <b>head</b> of the <b>pancreas</b> or <b>periampullary region</b> divided into 2 groups: <i>en face</i> protocol: n=16 radial protocol: n=20  Mean Alter: 63,5 Jahre (43-84) Sex (m/w): 61% / 39%  pancreatic adenocarcinoma: 66,7%, ampullary adenocarcinoma: 11,1%, duodenal adenocarcinoma: 5,5%, bile duct adenocarcinoma: 8,3%, endocrine tumor: 2,8%, intraductal papillary mucinous tumor: 2,8%, chronic pancreatitis: 2,8% <b>Ausschluss:</b> more extensive resections, given the likelihood that they would spuriously	The uncinata margin should be painted, its distal 1 cm is serially sectioned radially, and entirely submitted.	All pancreaticoduodenectomies were performed by two hepatopancreatobiliary surgeons. The resected specimens were all handled by two senior pathologist assistants for intraoperative consultation and grossing for permanent sectioning. All specimens were reported by five pathologists, who have certain expertise and interest in this field.	The groups were compared with respect to <b>lymph node count</b> in sections from the <b>uncinate margin, number of positive lymph nodes in the uncinata margin, and overall specimen lymph node count.</b>  Efforts to improve accuracy with respect to margin status had the unanticipated effect of increasing lymph node yield.	<b>4</b> (fehlende Adjustierung für Störgrößen)

<sup>65</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>66</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>67</sup> Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>68</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>69</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>70</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?



Artikel <sup>65</sup>	Studientyp <sup>66</sup>	Patienten <sup>67</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>68</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>69</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>70</sup> / Evidenzstufe
		increase the lymph node count.				
<b>Gaedcke 2010</b>  Langenbecks Arch Surgery	monozentrische Studie  1996-2005 retrospektiv 04/2006-07/2008 prospektiv  Deutschland	<p><b>Indikation:</b> Histopathological inclusion criteria were diagnosis of either pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), distal bile duct adenocarcinomas (DBD), or periampullary adenocarcinoma (PAC).</p> <p><b>Ausschluss:</b> 35 patients (another histology)</p> <p>N=215</p> <p><b>Befallsmuster:</b> T stage (T1 / T2 / T3 / T4): 2 (3,1%) / 1 (1,5%) / 50 (76,9%) / 12 (18,5%); N0/N1: 12 (18,5%) / 53 (81,5%); R0/R1: 51 (39,2%) / 79 (60,8%)</p> <p><b>Behandlung:</b> PPPD or Kausch-Whipple procedure</p> <p><b>1996-2005,</b> all specimens were worked up by pathologists specializing in gastrointestinal pathology. The location, histological tumor type, size of tumor, and lymph node involvement were defined. Assessment of the RM included the</p>	<p><b>R0/R1 classification (1996-2005 UICC vs. 2006-2008 RCP)</b></p> <p>Site of R1</p> <p>No. of infiltrated sites</p> <p>According to the UICC criteria, the operation was considered as potentially curative (R0) if the RMs and organ surfaces were free of tumor cells, whereas histopathologically verified tumor cell infiltration was defined as R1 resection. In cases of macroscopically visible tumor tissue, the resection was classified R2. Applying the definition of The Royal College of Pathologists (RCP), the specimens were classified R1 if tumor cells were within 1 mm of the RM.</p>	Operation aller Patienten und histologische Aufarbeitung der Resektate.	<b>Mortality</b> <b>Follow-up:</b> k. A.	<b>4</b>  (fehlende Adjustierung für Störgrößen, keine Angaben zur Nachverfolgung)

Artikel <sup>65</sup>	Studientyp <sup>66</sup>	Patienten <sup>67</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>68</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>69</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>70</sup> / Evidenzstufe
		<p>common bile duct, the pancreatic transection margin, the duodenal and jejuna resection plane, and the anterior and posterior surface. Additionally, vascular, lymphatic, and perineural invasion were reported if present. <b>04/2006-07/2008</b>, organ surfaces and RMs of the pancreatic head resection specimen were stained according to a well-defined five-color code: the anterior (ventral) surface was painted black, the posterior (dorsal) surface white, the groove of the superior mesenteric vein (SMV) green, the pancreatic transection margin yellow, and mesopancreas red. The mesopancreas was defined as the soft tissue between the superior mesenteric artery and the pancreatic parenchyma and contains lymphatic, nervous, and vascular structures. Since its identification is challenging, especially after formalin fixation, the mesopancreas was stained directly after removing the specimen from the situs, while the</p>				

Artikel <sup>65</sup>	Studientyp <sup>66</sup>	Patienten <sup>67</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>68</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>69</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>70</sup> / Evidenzstufe
		other parts were colored after formalin fixation for 24 to 36 h. All staining procedures were performed by the operating surgeon or by a surgeon present during the procedure.				
<b>Jamieson 2010</b>  Ann Surg	Retrospektive Studie, monozentrisch  n=161  01/1996-12/2007  Großbritannien	Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)  Alter (<65/>65 Jahre): 56% / 44% Sex (m/w): 49% / 51% Tumor stage (T2/T3): 9,5% / 90,5% Adjuvante Chemotherapie (ja/nein): 42% / 58%  <b>Ausschluss:</b> lesions other than PDAC (e.g., ampullary, duodenal or distal bile duct adenocarcinomas, mucinous cystadenocarcinomas or intraductal papillary mucinous neoplasms)	Detailed resection margin status assessed by three senior pathologists  4 pancreatic margins (pancreatic transection, medial, posterior, and anterior surface) are identified and inked with different colors <u>Medial margin</u> is taken essentially as a column running down from, and as wide as, the <u>pancreatic transection margin</u> and contains the beds of the major mesenteric vessels. The <u>anterior margin</u> comprises of the pancreatic surface lying in front of the medial margin. The <u>posterior margin</u> comprises of the usually smooth pancreatic surface lying behind the medial margin. Thereafter 3 cuts are made from the luminal aspect of the second part of the duodenum into the head of the pancreas, in a transverse plane and the specimen left to fix for 24 to 48 hours.	classic or pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy	Follow-up comprised a standardized protocol of out-patient Reviews, Length of survival following surgery and cause of death were obtained from our database and validated using the NHS Scotland Information Services Department The last follow-up period for patients still alive was December 2008.	<b>2b</b>
<b>Ben-Ishay 2011</b>  JOP	Retrospektive Studie, monozentrisch  n=57	patients with <b>adenocarcinoma of the pancreas</b>  Mean Alter: 70 (48-84) Jahre	Are falciform and round ligaments possible sites for metastases? Is routine pathology examination of these structures justified ?	A unilateral left sub-costal incision was performed for distal pancreatectomies and a bilateral sub-costal was performed	Metastatic disease in falciform and round ligaments	<b>4</b> (keine Nachverfolgung nach Operation)

Artikel <sup>65</sup>	Studientyp <sup>66</sup>	Patienten <sup>67</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>68</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>69</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>70</sup> / Evidenzstufe
	06/2005-01/2011  Israel	Sex (m/w): 54.4%/45,6%  Vascular Invasion: 5.3% Perineural Invasion: 24.6%  Differentiation (well: 29.8%, moderate: 36.8%, poor: 26.3%, non-relevant: 7.7%)  Positive lymph nodes: 40.4%  TNM: Ia: 5.3%, Ib: 36.8%, IIa: 8.8%, IIb: 42.1%, III: 3.5%, IV: 3.5%  40 patients with pancreaticoduodenectomies, 10 subtotal pancreatectomies, 2 total pancreatectomies, and 1 distal pancreatectomy.4 exploratory laparotomy (stage III or IV disease) planned resection was not carried out <b>Ausschluss:</b> other periampullary tumors, i.e., duodenal carcinoma, ampullomas, tumors of the distal common bile duct and other pancreatic malignant (neuroendocrine), premalignant (intra-pancreatic mucinous neoplasm) or benign cystic lesions		for subtotal, total and pancreaticoduodenectomies. Falciform and round ligaments were routinely resected and sent to the pathology lab in all operations in which the incision crossed the midline.  TNM staging system was used for postoperative pathological staging.		

**Tabelle 3.1.12b:** Ergebnisse aktueller Studien zur Notwendigkeit einer Tuschemarkierung der Resektionsränder und Aufarbeitung des Resektionspräparats

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>71</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sekktion des Tumors
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
<b>Rowell 2007</b>	36	<i>En face</i> protocol	16, 44,5%	=0.02	0,1 nodes/case 0 positive lymph nodes Average nodes/specimen: 15,5			
		New radial protocol	20, 55,5%		1,8 nodes/case 8 cases (40%) positive lymph nodes Average nodes/specimen: 20			
<b>Gaedcke 2010</b>	130	All cancers (UICC vs. RCP)	65/65		Classification into R0 49,2%/29,2% R1/R2 50,8%/70,8%			Mortality (30 days) 2006-2008: 0
	92	Pancreatic ductal adenocarcinoma (UICC vs. RCP)	46/46		R0 37%/17,4% R1/R2 63%/82,6%			
	24	Distal bile duct adenocarcinoma (UICC vs. RCP)	12/12		R0 83,3%/58,3% R1/R2 16,7%/41,7%			
	14	Periampullary adenocarcinoma (UICC vs. RCP)	7/7		R0 71,4%/57,1% R1/R2 28,6%/42,9%			
	130	<b>Site of R1</b> Mesopancreas Pancreatic transection margin Anterior Posterior	<b>UICC vs. RCP</b> 22/27 4/11 2/18 1/13 1/4		<b>UICC vs. RCP</b> 56,4%/32,5% 10,3%/13,3% 5,1%/21,7% 2,6%/15,7% 2,6%/4,8%			

<sup>71</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>71</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		Groove of SMV SMV (n=17) Duodenum oral	7/8 2/2		17,9%/9,6% 5,1%/2,4%			
	130	<b>No. of infiltrated sites</b> 1 2 3 4 5	<b>UICC vs. RCP</b> 26/22 7/14 0/8 0/1 0/1		<b>UICC vs. RCP</b> 78,8%/47,8% 21,2%/30,4% 0/17,4% 0/2,2% 0/2,2%			
<b>Jamieson 2010</b>	109	<b>R1-Mobilisation</b> (ant. + post. pancreatic surface and duodenal serosal margin) <b>R1-Transection</b> (medial circumferential pancreatic margin requiring tissue transection)	<b>48, 44%</b>  <b>61, 66%</b>	<0,001	<b>18,9 Monate</b> (13,1-24,8)  There was no difference in survival when comparing with R0 resection (p=0,52).  <b>11,1 Monate</b> (7,1-15,1)		<b>2,76</b> (2,12-3,91)	In-hospital mortality 13/161 (8,1%)
<b>Ben-Ishay 2011</b>	57	Presence of pancreatic metastasis in the falciform and round ligaments	57		Keine Metastasen wurden gefunden, auch nicht bei schlechter Prognose (in Patientenmerkmalen gegeben)			

### Referenzen

Ben-Ishay, O., A. Ariche, et al. Exposure during pancreatic surgery. Do we have to examine the falciform and round ligaments for pancreatic cancer metastasis? *JOP* 2011; 12(2): 145-148.

Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 451-458.

Jamieson, N. B., A. K. Foulis, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251(6): 1003-1010.

Rowell, C. H., S. Hanna, et al. Improved lymph node retrieval in Whipple specimens as a result of implementation of a new uncinata margin protocol. *HPB* 2007; 9(5): 388-391.

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Adsay, N. V., O. Basturk, et al. The number of lymph nodes identified in a simple pancreatoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment. *Mod Pathol* 2009; 22(1): 107-112 (teilweise historische Kontrollen, kein zeitlicher Verlauf, Auswertung basiert auf Lymphknoten).

Esposito, I., J. Kleeff, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(6): 1651-1660 (historische Kontrolle).

Liszka, L., J. Pajak, et al. Different approaches to assessment of lymph nodes and surgical margin status in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas treated with pancreatoduodenectomy. *Pathology* 2010; 42(2): 138-146 (historische Kontrolle).

Menon, K. V., D. Gomez, et al. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)* 2009; 11(1): 18-24 (historische Kontrolle).

Pavlidis, T. E., E. T. Pavlidis, et al. Current opinion on lymphadenectomy in pancreatic cancer surgery. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10(1): 21-25 (review, nicht systematisch).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**3.1.15 Sehen Sie eine Indikation für die intraoperative Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?**

Insgesamt wurde eine Studie zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Diese Studie wurde aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.



Tabelle 3.1.3.15a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur intraoperativen Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
Hernandez 2009  Ann Surg	retrospektive Studie  multi-zentrisch  1995-2006  USA	<p><b>Indikation:</b> extending resections to obtain microscopically negative margins after positive intraoperative frozen sections</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients undergoing pancreaticoduodenectomy for duodenal cancers, ampullary cancers, cholangiocarcinomas, mucinous cystadenomas/adenocarcinomas, intraductal papillary-mucinous neoplasms, uncommon pancreatic cancers, and pancreatitis</p> <p>N=202</p> <p>Alter median: <b>R0</b> 68 Jahre (mean 67±10,6), 51% männlich; <b>R1→R0</b> 61 Jahre (mean 62±5,9), 59% männlich; <b>R1</b> 66 Jahre (mean 66±8,6), 52% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> R0 141, R1→R0 17, R1 44 patients (positive margins pancreatic neck 48%, positive peripheral pancreatic margins 39%, positive bile duct margins 36%, positive margins along the uncinate</p>	Complete (R0) with margins initially negative vs. complete (R0) with margins initially positive vs. incomplete (R1)	<p>Operation aller Patienten (pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma)</p> <p>Pancreaticoduodenectomy was undertaken in a standard fashion with pylorus preservation whenever possible. The celiac trunk and the SMA were skeletonized with removal of all pancreatic and nodal tissue to the right of the vessels, ventral to the vessels, and dorsal to the vessels. The portal vein and the distal superior mesenteric vein were skeletonized routinely and were resected when necessary to achieve complete tumor extirpation. <b>Intraoperative frozen section analysis was routinely obtained for the common bile duct/common hepatic duct margin and pancreatic neck margin. Other margins underwent intraoperative frozen section analysis as indicated by operative findings.</b> All patients underwent extended resections in response to a positive intraoperative margin. The decision to further extend resections after a second or subsequent positive intraoperative margin was at</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> All patients were followed up until death.</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach-verfolgungszeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>margin/SMA 27%, positive margins in a resected piece of portal vein 11%); T stage (T1/T2/T3): R0 11%/30%/59%, R1→R0 0/27%/73%, R1 10%/26%/64%; nodal metastasis: R0 48%, R1→R0 87%, R1 61%</p> <p><b>Behandlung:</b> PD with extended resection if indicated by positive frozen sections</p> <p>Adjuvant therapy: R0 90%, R1→R0 100%, R1 100%</p> <p>Adjuvant therapy was not protocol driven and generally consisted of chemoradiation therapy for 6 weeks followed by chemotherapy for 3 to 6 months after resection.</p>		<p>the discretion of the attending surgeon. No patients underwent total pancreatectomy to achieve complete tumor extirpation. All margins were evaluated on permanent section.</p>		

Tabelle 3.1.3.15b: Ergebnisse aktueller Studien zur intraoperativen Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
<b>Hernandez 2009</b>	<b>202</b>	<b>R0 vs. R1→R0 vs. R1</b>	141/17/44	0,001  0,02	<b>21(26±23,4)/ 11(16±17,3)/ 13 (17±21,0) Monate</b>	k.A.	k.A.	

## Referenzen

Hernandez, J., J. Mullinax, et al. (2009). "Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins." Ann Surg **250**(1): 76-80.

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:**

### **3.1.16 Welche Kriterien sind für die Einstufung als R0 Resektion beim Pankreaskarzinom zu fordern?**

Insgesamt wurden 8 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Drei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b, eine Studie wurde aufgrund fehlender Informationen zur Nachbeobachtungszeit abgewertet (2b-) und vier Studien aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.

Tabelle 3.1.16a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zur Einstufung als R0 Resektion

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
<p><b>Esposito 2008</b></p> <p>Annals of Surgical Oncology</p>	<p>(case – prospektiv, control – retrospektiv) Studie</p> <p>monozentrisch</p> <p>01/2002-09/2006</p> <p>Deutschland</p>	<p><b>Indikation:</b> Patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head who underwent laparotomy with curative intent.</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients with suspected involvement of the superior mesenteric artery and/or the celiac trunk (&gt;50% of the circumference of the vessel) after preoperative diagnostic imaging</p> <p>N=111 (2005-2006) case N=188 (2002-2004) control</p> <p>“case” Alter: median 66 Jahre (58-73), 58% männlich „control“ Alter: median 64 Jahre (58-70), 58% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> „case“ histology: adenosquamous carcinoma 5 (4%), mucinous noncystic adenocarcinoma 2 (2%), classical ductal adenocarcinoma 104 (94%); Tumor size: 3 cm (2,5-4); pT3 111 (100%); LN median yield: 24 (19-31; LN median involved: 3 (1-9); pN0: 16 (15%); pN1: 95 (85%); pM0: 104 (94%); pM1: 7 (6%); perineural invasion: 96 (86%); lymphatic invasion: 21 (19%); vascular invasion: 12 (11%); Tumor differentiation: G1 2 (2%), G2 70 (63%), G3 39 (35%); R1 84 (76%), R0 27 (24%) – RM involved: posterior 39 (47%), medial 57 (68%), anterior surface 8 (10%), transection 3 (4%), bile duct 4 (5%), stomach/duodenum 3 (4%); no. of margins: 1 - 56 (68%), 2 – 22</p>	<p><b>R1 resection (2002-2004 vs. 2005-2006)</b> <b>R0 resection (2002-2004 vs. 2005-2006)</b></p> <p><b>R1</b> was defined when the distance of the tumor from the resection margin was <math>\leq 1</math> mm. The infiltration of the margin was further defined as “<b>direct extension of the primary neoplasm</b>” (i.e., tumor tissue within 1 mm of the margin) or “<b>locoregional spreading/metastasis</b>” (i.e., lymph node metastases or perineural/lymphatic/ vascular tumor propagation within 1 mm of the margin).</p> <p>The macroscopic and histological examinations of the surgical specimens in the first study period (2002-2004) were carried out under the supervision of senior pathologists following nonstandardized protocols. In the second study period (2005-2006), the macroscopic and histological examinations of the surgical specimens were carried out under the supervision of two pathologists (I.E. and F.B.) with experience in pancreatic pathology following a protocol developed by the European Study Group for Pancreatic Cancer, with slight</p>	<p>macroscopic complete resection for pancreatic ductal adenocarcinoma</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> Ende – Februar 2007 Patients alive at the last follow-up were censored.</p> <p>Because the follow-up period was short for the 2005-2006 group, median survival times could not be calculated.</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p> <p>Within our study period, the standard surgical technique and the operating surgical team did not change. However, because of the implementation of the standardized sampling protocol, the R1 resection rate increased from 14% (2002-2004) to 76% (2005-2006), thus showing that – in contrast to common belief – a high rate of R1 resections in pancreatic cancer is not a marker of low-quality surgery but rather of high-quality pathology.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>(26%), <math>\geq 3 - 5</math> (6%); "direct extension" 78 (93%), "locoregional spreading" 6 (7%) – "<b>control</b>" pT3: 90%; pN1 79%; R0/R1: 86%/14%</p> <p><b>Behandlung:</b> (case/control) pylorus-preserving PD 93 (84%) / 137 (73%), classical PD 13 (12%) / 40 (21%), total PD 5 (4%) / 11 (6%)</p> <p>Samples for each case included 8 to 23 blocks of paraffin-embedded pancreatic tissue (median 14), 5 to 10 of which were taken from regions with tumor.</p>	<p>modifications.</p> <p>Auf eine detaillierte Beschreibung der Methode wird an dieser Stelle verzichtet (siehe Studie).</p>			
<p><b>Campbell 2009</b></p> <p>Histo-pathology</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p> <p>01/1997-12/2007</p> <p>UK</p>	<p><b>Indikation:</b> pancreatoduodenectomy;</p> <p>Patients with histologically confirmed pancreatic ductal adenocarcinoma</p> <p>N= 163</p> <p>medianes Alter: 66,4 Jahre (IQR 60,8-73,0)</p> <p>55,8% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> T stage (T1 / T2 / T3 / T4): 7, 4% / 17, 10% / 135, 83% / 4, 3% Patienten</p> <p>Tumordurchmesser: Median 30 mm (IQR 23-38); Tumor differentiation (well/moderate/poor): 25, 15% / 84, 52% / 53, 33%; LN status (positive/negative): 25, 15% / 138, 85%; median LN yield: 18 (IQR 12-25); median LNR: 0,23 (IQR 0,14-0,37) for node positive cases; resection margin (RM) status (nega-</p>	<p>R1 (equivocal vs. unequivocal)</p> <p><b>'equivocal':</b> tumor involvement within 1 mm of one or more margins, without direct involvement of the margin itself</p> <p><b>'unequivocal':</b> cancer reaching the resection margin on microscopy</p> <p>R0 vs. R1</p> <p>LNR (lymph node ratio)</p> <p>Tumorgröße</p> <p>Tumordifferenzierung (poor vs. well/moderate)</p>	<p>Operation aller Patienten</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> survival data were obtained from hospital computer records.</p>	<p><b>2b-</b></p> <p>Keine eindeutige Angabe der p-value bei der median survival Analyse.</p> <p>Keine Beschreibung zum Follow-up.</p> <p>Bei der univariaten und multivariaten survival Analyse fehlt die Spezifikation der prognostischen Merkmale Tumorgröße und LNR.</p> <p>Histological data were incomplete for a small number of cases – final multivariate model includes 155 cases.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>tive/positive): 35, 21% / 128, 79% - 'equivocal' margin involvement 57, 45%</p> <p><b>R1:</b> Isolated tumor involvement of the anterior surface of the pancreatic specimen or the presence of pancreatic intraepithelial neoplasia-3 at an otherwise negative transaction margin were not considered an R1 resection.</p> <p><b>Ausschluss:</b> R2 resections</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatoduodenectomy: classical 16, 10%; pylorus-preserving 147, 90%</p> <p>Adjuvant chemotherapy: 44, 27%</p>				
<p><b>Chang 2009</b></p> <p>J Clin Oncol</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>multi-zentrisch</p> <p>1990-2007</p> <p>Australien</p>	<p><b>Indikation:</b> patients with a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent pancreatic resection with curative intent (no macroscopic residual disease)</p> <p><b>Ausschluss:</b> adenocarcinomas arising in the presence of intraductal papillary mucinous neoplasms or mucinous cystic neoplasms</p> <p>N=365</p> <p>medianes Alter: 67,4 Jahre (28,1-86,7)</p> <p>52,1% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor location (head vs. body/tail): 295, 80,8% / 70, 19,2%; Tumor stage (IA/IB/IIA/IIB): 11/24/113/217 Patienten; Tumor differentiation (well/moderate/poor): 32, 8,8% / 235, 64,4% / 98, 26,8%; LN status (positive/negative): 217, 59,5% / 109, 40,5%; Resection margin (0</p>	<p><b>R1 definitions</b> (0 vs. <math>\leq 0,5</math> mm vs. <math>\leq 1</math> mm vs. <math>\leq 1,5</math> mm vs. <math>\leq 2</math> mm)</p> <p>Stage (IA/IB vs. IIA/IIB)</p> <p>Differentiation (well/moderate vs. poor)</p> <p>Tumor location (head vs. body/tail)</p> <p>Tumor size (<math>\leq 20</math> mm vs. <math>&gt;20</math>mm)</p> <p>Margins, 0 mm (clear vs. involved)</p> <p>Lymph nodes (negative vs. positive)</p> <p>Perineural invasion (negative vs. positive)</p> <p>Vascular invasion (negative vs. positive)</p>	<p>Operation aller Patienten</p>	<p><b>Survival Mortality</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 15,6 Monate (0-168,6)</p> <p>Lost to follow-up: 0,5%</p>	<p><b>2b</b></p> <p>All cases underwent central pathology review by at least one specialist pancreatic histopathologist (J.G.K. and/or A.I.G.) who were blinded to the diagnosis to confirm pancreatic ductal adenocarcinoma and to define histopathologic features in a standardized manner using a synoptic report developed for the purpose.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		mm): clear 233, 63,8% / involved 132, 36,2%; perineural invasion (negative/positive): 109, 29,9% / 256, 70,1%; vascular invasion (negative/positive): 202, 55,3% / 163, 44,7% <b>Behandlung:</b> Whipple pancreaticoduodenectomy: 295, left-sided pancreatectomy: 70 Adjuvant chemotherapy: 26,3% Radiotherapy: 5,8%				
<b>Menon 2009</b>  HPB	Retro-spektive Studie  Mono-zentrisch  11/2003-04/2007  UK	<b>Indikation:</b> Pancreatoduodenectomy (PDE) – potentially curative resection for adenocarcinoma of the pancreatic head (Only adenocarcinomas were included, other tumour entities, including adenocarcinoma arising in the context of intraductal papillary-mucinous neoplasia or mucinous cystic neoplasia, were excluded.) N= 83 <b>pancreatic (n=27)</b> , ampullary (n=24), bile duct cancer (n=32) medianes Alter: 67 Jahre (37-84) 10/27 (37%) Männer <b>Befallsmuster:</b> pT stage (pT1 / pT2 / pT3): 0 / 0 / 27 (100%) Tumordurchmesser: mean 3,3 cm (2,0-5,5) - <2,5 cm vs. ≥2,5 cm: 6/27 (22%) vs. 21/27 (78%); pN stage (N0 vs. N1): 4/27 (15%) vs. 23/27 (85%); mean number of positive LN: 4,7 (0-14); mean positive LNR: 0,282 (0-0,85), mean lymph node	Tumour size (<2,5 cm vs. ≥2,5 cm) R0 vs. R1 N0 vs. N1 Number of positive LN (<5 vs. ≥5) Positive LNR (≤0,1 vs. >0,1)	Operation aller Patienten	<b>Survival</b> Follow-up: median 18 Monate (10-55) <b>Pancreatic cancer patients:</b> 17 died, median follow-up of the remaining patients: 16,5 months (12-55)	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>yield: 17,6 (6-32)</p> <p>R0 vs. R1: 5/27 (18,5%) vs. 22/27 (81,5%) – margins involved: posterior 13, SMV groove 12, anterior 3, trans-section 3, multiple 8</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatoduodenectomy with standard lymphadenectomy: standard 15; pylorus-preserving; 68</p> <p>Adjuvant chemotherapy: 8/27 (30%) pancreatic cancer patients</p>				
<p><b>Gaedcke 2010</b></p> <p>Langenbecks Arch Surgery</p>	<p>Mono-zentrische Studie</p> <p>1996-2005 retrospektiv 04/2006-07/2008 prospektiv</p> <p>Deutschland</p>	<p><b>Indikation:</b> Histopathological inclusion criteria were diagnosis of either pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), distal bile duct adenocarcinomas (DBD), or periampullary adenocarcinoma (PAC).</p> <p><b>Ausschluss:</b> 35 patients (another histology)</p> <p>N=215</p> <p><b>Befallsmuster:</b> T stage (T1 / T2 / T3 / T4): 2 (3,1%) / 1 (1,5%) / 50 (76,9%) / 12 (18,5%); N0/N1: 12 (18,5%) / 53 (81,5%); R0/R1: 51 (39,2%) / 79 (60,8%)</p> <p><b>Behandlung:</b> PPPD or Kausch-Whipple procedure</p> <p><b>1996-2005,</b> all specimens were worked up by pathologists specializing in gastrointestinal pathology. The location, histological tumor type, size of tumor, and lymph node involvement were defined. Assess-</p>	<p><b>R0/R1 classification (1996-2005 UICC vs. 2006-2008 RCP)</b></p> <p>Site of R1</p> <p>No. of infiltrated sites</p> <p>According to the UICC criteria, the operation was considered as potentially curative (R0) if the RMs and organ surfaces were free of tumor cells, whereas histopathologically verified tumor cell infiltration was defined as R1 resection. In cases of macroscopically visible tumor tissue, the resection was classified R2. Applying the definition of The Royal College of Pathologists (RCP), the specimens were classified R1 if tumor cells were within 1 mm of the RM.</p>	<p>Operation aller Patienten und histologische Aufarbeitung der Resektate.</p>	<p><b>Mortality</b></p> <p><b>Follow-up:</b> k. A.</p>	<p><b>4</b></p> <p>(fehlende Adjustierung für Störgrößen, keine Angaben zur Nachverfolgung)</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		ment of the RM included the common bile duct, the pancreatic transection margin, the duodenal and jejuna resection plane, and the anterior and posterior surface. Additionally, vascular, lymphatic, and perineural invasion were reported if present. <b>04/2006-07/2008</b> , organ surfaces and RMs of the pancreatic head resection specimen were stained according to a well-defined five-color code: the anterior (ventral) surface was painted black, the posterior (dorsal) surface white, the groove of the superior mesenteric vein (SMV) green, the pancreatic transection margin yellow, and mesopancreas red. The mesopancreas was defined as the soft tissue between the superior mesenteric artery and the pancreatic parenchyma and contains lymphatic, nervous, and vascular structures. Since its identification is challenging, especially after formalin fixation, the mesopancreas was stained directly after removing the specimen from the situs, while the other parts were colored after formalin fixation for 24 to 36 h. All staining procedures were performed by the operating surgeon or by a surgeon present during the procedure.				
<b>Jamieson 2010</b>  Ann Surg	retrospektive Studie,  mono-zentrisch  01/1996-	<b>Indikation:</b> patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)  <b>Ausschluss:</b> lesions other than PDAC (e.g.,ampullary, duodenal or distal bile duct adenocarcinomas, mucinous cystadenocarcinomas or	Tumor stage (T2 vs. T3) Lymph node status (N0 vs. N1) Tumor size (≤30 mm vs. >30 mm)	classic or pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy	<b>Survival Mortality</b>  <b>Follow-up:</b> Follow-up com-	<b>2b</b>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
	12/2007  Großbritannien	<p>intraductal papillary mucinous neoplasms)</p> <p>N=148</p> <p>Alter (&lt;65/&gt;65 Jahre): 56% / 44% Sex (m/w): 49% / 51%</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor stage (T2/T3): 9,5% / 90,5%; lymph node metastasis (no/yes): 28/120; Tumor grade (low/high): 99/49; perineural invasion: 137; venous invasion: 73; lymphatic invasion: 39; resection margin status (R0/R1): 39/109</p> <p><b>Behandlung:</b> vascular resection: 18 Patienten</p> <p>Adjuvante Chemotherapie (ja/nein): 42% / 58%</p>	<p>Tumor grade (low vs. high)</p> <p>Perineural invasion</p> <p>Venous invasion</p> <p>Lymphatic invasion</p> <p>Resection margin status (R0 vs. R1)</p> <p>Detailed resection margin status assessed by three senior pathologists</p> <p>4 pancreatic margins (pancreatic transection, medial, posterior, and anterior surface) are identified and inked with different colors</p> <p><u>Medial margin</u> is taken essentially as a column running down from, and as wide as, the <u>pancreatic transection margin</u> and contains the beds of the major mesenteric vessels. The <u>anterior margin</u> comprises of the pancreatic surface lying in front of the medial margin. The <u>posterior margin</u> comprises of the usually smooth pancreatic surface lying behind the medial margin. Thereafter 3 cuts are made from the luminal aspect of the second part of the duodenum into the -head of the pancreas, in a transverse plane and the specimen left to fix for 24 to 48 hours.</p>		<p>prised a standardized protocol of outpatient</p> <p>Reviews, Length of survival following surgery and cause of death were obtained from our database and validated using the NHS Scotland Information Services Department</p> <p>The last follow-up period for patients still alive was December 2008.</p>	
<b>Liszka 2010</b>	retrospective Studie	<b>Indikation:</b> pT3 ductal adenocarcinomas diagnosed in pancreaticoduodenectomy speci-	<b>R1 resection margin</b> In cases in which invasive tumour was seen in the en	<b>First time period</b> The pancreatic head surface was not as-	Margin status	<b>4</b>  (fehlende Adjustierung für Stör-

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
Pathology	monozentrisch  01/2006-06/2009  Großbritannien/Polen	<p>mens</p> <p><b>Ausschluss:</b> variants of ductal adenocarcinoma, invasive carcinomas associated with intraductal papillary mucinous neoplasms, biliary, duodenal and ampullary tumours, non-ductal neoplasms, R2 resections and M1 resections</p> <p>N=67</p> <p><b>2006-2007</b> – Alter: median 63,5 Jahre (55-73); 47% männlich</p> <p><b>01/2008-09/2008</b> – Alter: median 61 Jahre (53,5-67); 60% männlich</p> <p><b>10/2008-06/2009</b> – Alter: median 61 Jahre (52-63); 61,5% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> pT3: 100%; <b>2006-2007</b> – tumour diameter: median 3 cm (2,2-3,7); N1: 58,8%; no. of retrieved peripancreatic LN: median 11 (8-15); no. of peripancreatic LN with metastases: median 1 (0-3); diameter of the smallest LN without metastasis: median 0,2 cm (0,15-0,25); diameter of the smallest LN with metastasis: median 0,4 cm (0,25-0,5); summary R1 rate, tumour at inked SM or in <i>en face</i> sections: 23,5%; summary R1 rate, tumour ≤1 mm from inked SM: not applicable; approximate no. of tissue blocks used for sampling the PD specimen: 10-12 <b>01/2008-09/2008</b> – tumour diameter: median 2,8 cm (2,2-3,4); N1: 80%; no. of retrieved peripancreatic LN: median 12 (9,5-15); no. of peripancreatic LN</p>	<p>face section of the surgical margin, such surgical margin was considered positive (R1). In cases where invasive tumour was seen in the perpendicular section of the surgical margin, two different R1 diagnostic criteria were applied: (a) a surgical margin was considered positive when invasive tumour was present at the inked surgical margin, and (b) a surgical margin was considered positive when invasive tumour was present at a distance of 1 mm or less from the inked surgical margin (including cases with tumour at the inked surgical margin). In cases with positive surgical margins present in the perpendicular section, two specific patterns of tumour expansion were recognized: (a) extranodal tumour spread (direct infiltration, tumour deposits in adipose tissue, lymphatic or blood vessel invasion, perineural invasion), and (b) nodal tumour spread (direct lymph node infiltration or lymph node metastasis).</p>	<p>essed as a surgical margin. This approach was quite similar to the orange-peeling approach, except for two differences: (a) soft tissue was shaved off from every slice separately but not from the entire head prior to slicing as in the orange-peeling approach, and (b) no specific regions of peripancreatic tissue were distinguished.</p> <p><b>Second time period</b> We applied a new and improved approach to PD specimen gross examination by distinguishing the following margins/surfaces: anterior circumferential radial surface, posterior circumferential radial margin, superior mesenteric vein groove margin and previously noted surgical margins: pancreatic transaction margin, bile duct margin, superior mesenteric artery margin, and gastric/duodenal surgical margin. The specimen was sliced transversely in a plane perpendicular to</p>		<p>größen, keine Angaben zur Nachverfolgung)</p> <p>The limitations of our study result from its retrospective nature and relatively small study population. This may explain why we were not able to show a statistically significant increase in R1 during the study period despite it being more than twice as high in the third period compared to the first. However, the strength of this report is based on the very strict inclusion criteria (pT3 pancreatic ductal adenocarcinoma).</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evidenzstufe
		<p>with metastases: median 2 (1-2,5); diameter of the smallest LN without metastasis: median 0,1 cm (0,1-0,2); diameter of the smallest LN with metastasis: median 0,3 cm (0,2-0,55); summary R1 rate, tumour at inked SM or in <i>en face</i> sections: 40%; summary R1 rate, tumour <math>\leq</math>1 mm from inked SM: 60%; approximate no. of tissue blocks used for sampling the PD specimen: 20-25 <b>10/2008-06/2009</b> – tumour diameter: median 2,8 cm (2,5-3,1); N1: 53,8%; no. of retrieved peripancreatic LN: median 14 (9-17); no. of peripancreatic LN with metastases: median 1 (0-3); diameter of the smallest LN without metastasis: median 0,15 cm (0,1-0,2); diameter of the smallest LN with metastasis: median 0,2 cm (0,1-0,3); summary R1 rate, tumour at inked SM or in <i>en face</i> sections: 53,8%; summary R1 rate, tumour <math>\leq</math>1 mm from inked SM: 61,5%; approximate no. of tissue blocks used for sampling the PD specimen: 25-50</p> <p><b>Behandlung:</b> classical PD 13 patients (19,4%) / PPPD 54 patients (80,6%)</p> <p>Vascular resection was not performed.</p> <p>None of the presented cases was submitted to frozen section examination of tumour or surgical margins.</p>		<p>the long axis, but the slices were significantly thinner than previously, i.e., at about 2,0-2,5 mm rather than at 3-5 mm. Then the posterior circumferential radial margin was sampled entirely. Always the same surface of the slices was cut. The anterior circumferential radial surface and superior mesenteric vein groove margin were not sampled. <b>Third time period</b> A new and improved method of PD specimen gross examination and sampling was applied in full detail. The presented approach was similar to the method of gross PD specimen handling in other European centres, but we introduced two modifications, which we find of practical importance: (a) slices and sections were 2,0-2,5 mm thick, and (b) whole surgical margins instead of representative sections were sampled for histopathology.</p>		

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nach- verfol- gungs-zeitraum	Verzerrungsrisiko / Evi- denzstufe
<b>Hartwig 2011</b>  Annals of Surgery	retrospektive Studie  monozent- risch  10/2001- 08/2009  Deutschland	<b>Indikation:</b> pancreatic resection performed in patients with a primary pancreatic adenocarcinoma  <b>Ausschluss:</b> ampullary carcinomas or carcinomas of the distal bile duct  N=1071  <b>Alter:</b> median 65,4 Jahre; 56% männlich  <b>Befallsmuster:</b> tumor location: head 73,2%, corpus 9,1%, tail 8,5%, >1 location 9,2%; histology: pancreatic ductal adenocarcinoma 90,3%, undifferentiated pancreatic carcinoma 1,2%, adenosquamous carcinoma 2,4%, cystic adenocarcinoma 0,3%, malignant IPMN 5,8%; T stage: Tis 2%, T1 2,2%, T2 1,7%, T3 88,5%, T4 5,7%; positive lymph nodes: 76,1%; median LNR: 0,17 (0,09-0,31); median no. of LN evaluated: 22 (15-29); distant metastasis: 8%; R0 revised: 24%, R0 old: 25,4%, R1 revised: 40,5%, R1 old: 4,8%, R2: 5,3%; grading: G1 3%, G2 66,6%, G3/4 30,4%; AJCC stage: 0 2%, IA 2%, IB 0,8%, IIA 17%, IIB 65,3%, III 5%, IV 8%  <b>Behandlung:</b> pancreatic head resection 712 patients (66,5%), distal pancreatectomy 199 patients (18,6%), total pancreatectomy 160 patients (14,9%)	Resection margin status The margin resection status (R-status) was defined according to general recommenda- tions before June 2005 when R1 was defined as tumor forma- tions invading the resection margin. Starting June 2005, pathologic reposting included a standardized examination of resection specimens with inking of the resection mar- gins, and R1 was defined as a distance of the tumor from the resection margin of ≤1 mm.	Operation aller Patienten	<b>Survival</b> <b>Mortality</b> <b>Follow-up:</b> median 17 Monate (1-92) To assess long-term survival, data from our pancreatic outpatient clinic was used. For those patients whom were not included in our follow-up program, patients, general practitioner, rela- tives, and insurance companies were contacted by tele- phone and asked for patient survival, or the documented day of death. Follow-up was in- complete for 53 patients (5%). Of those, 36 patients were resected in 2009 and had a follow-up time of less than 6 months.	<b>2b</b>

Tabelle 3.1.3.16b: Ergebnisse aktueller Studien zur intraoperativen Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>72</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
<b>Esposito 2008</b>	299	<b>R0 (2002-2004)</b> <b>R1 (2002-2004)</b> <b>R0 (2005-2006)</b> <b>R1 (2005-2006)</b>	162 26 24 96		1-year survival 71% 62% 86% 64%	N.A.	N.A.	Recurrences in 2005-2006 group (8 patients) – all occurred in patients with R1 resections.
	188	<b>R0/R1 (2002-2004)</b>	162/26	0,13	<b>21,5 / 14,8 Mo- nate</b>	N.A.	N.A.	
<b>Campbell 2009</b>	163	<b>RM status: R0</b> <b>R1 ,equivocal'</b> <b>R1 ,une- quivocal'</b>	35 57 71		<b>25,4</b> (10,5-40,8) <b>15,4</b> (11,3-18,2) <b>12,6</b> (9,2-14,3) <b>Monate</b>	N.A.	N.A.	30-day mortalities: 4 (2%)
	163	<b>Resection margin posi- tive</b>	128	0,015	<b>1,747</b> (1,117- 2,734)	0,132	<b>1,443</b> (0,896- 2,324)	
<b>Chang 2009</b>	365	<b>Margins, 0 mm (clear vs. involved)</b>	233/132	0,0003	<b>19,6/13,2 Monate</b>  3-year survival 28% / 16,1%  5-year survival 15,5% / 3,9%	N.A.	N.A.	30-day mortality: 4,1%
	365	<b>Margins ≤0,5 mm (clear &gt;0,5 mm vs. clear by 0- 0,5 mm vs. involved)</b>	200/33/132	0,0004 0,7969 0,1250	<b>19,6/20,7/13,2 Monate</b>  3-year survival 28/26,9/16,1%  5-year survival 16,6/0/3,9%	N.A.	N.A.	

<sup>72</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>72</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
	365	<b>Margins ≤1 mm (clear &gt;1 mm vs. clear by 0-1 mm vs. involved)</b>	177/56/132	0,0005 0,7867 0,0429	<b>18,5/19,8/13,2 Monate</b>  3-year survival 27,5/29,2/16,1%  5-year survival 17,6/5,3/3,9%	N.A.	N.A.	
	365	<b>Margins ≤1,5 mm (clear &gt;1,5 mm vs. clear by 0-1,5 mm vs. involved)</b>	169/64/132	0,0005 0,6445 0,0413	<b>18,4/22,4/13,2 Monate</b>  3-year survival 28,9/25/16,1%  5-year survival 18,5/4,6/3,9%	N.A.	N.A.	
	365	<b>Margins ≤2 mm (clear &gt;2 mm vs. clear by 0-2 mm vs. involved)</b>	155/78/132	0,0019 0,6078 0,0039	<b>17,9/22,4/13,2 Monate</b>  3-year survival 27,5/28,6/16,1%  5-year survival 16,7/11,2/3,9%	N.A.	N.A.	
<b>Chang 2009</b>	365	<b>R1 = 0 mm</b> <b>Tumor location</b> (body vs. tail) <b>Tumor size</b> (>vs. ≤20 mm) <b>Margin involvement</b> (pos vs. neg.) <b>LN metastases</b> (pos vs. neg.) <b>Vascular invasion</b> (pos vs. neg.)				0,0018 0,0013 0,0019 0,0003 0,0177	<b>1,62</b> (1,19-2,18) <b>1,63</b> (1,21-2,19) <b>1,48</b> (1,15-1,89) <b>1,58</b> (1,23-2,03) <b>1,34</b> (1,05-1,70)	



Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>72</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
	365	<b>R1 = 1,5 mm</b> <b>Tumor location</b> (body vs. tail) <b>Tumor size</b> (>vs. ≤20 mm) <b>Margin involvement</b> (pos vs. neg.) <b>LN metastases</b> (pos vs. neg.) <b>Vascular invasion</b> (pos vs. neg.)				0,0006 0,0020 0,0130 0,0002 0,0296	<b>1,69</b> (1,25-2,29) <b>1,60</b> (1,19-2,16) <b>1,36</b> (1,07-1,74) <b>1,62</b> (1,26-2,07) <b>1,31</b> (1,03-1,66)	
<b>Menon 2009</b>	27	<b>Resections status (R1 vs. R0)</b>	22/5	0,046		N.A.	N.A.	
<b>Gaedcke 2010</b>	130	<b>All cancers (UICC vs. RCP)</b>	65/65		Angabe von Re- sektionsraten:R0 49,2%/29,2%			Mortality (30 days) 2006-2008: 0
	92	<b>Pancreatic ductal ade- nocarcinoma (UICC vs. RCP)</b>	46/46		R1/R2 50,8%/70,8%			
	24	<b>Distal bile duct adeno- carcinoma (UICC vs. RCP)</b>	12/12		R0 37%/17,4%			
	14	<b>Periampullary adeno- carcinoma (UICC vs. RCP)</b>	7/7		R1/R2 63%/82,6%			
	130	<b>Site of R1 Mesopancreas Pancreatic transection</b>	<b>UICC vs. RCP</b> 22/27 4/11		R0 83,3%/58,3%			
					R1/R2 28,6%/42,9%			
					<b>UICC vs. RCP</b> 56,4%/32,5% 10,3%/13,3%			

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>72</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
		margin Anterior Posterior Groove of SMV SMV (n=17) Duodenum oral	2/18 1/13 ¼ 7/8 2/2		5,1%/21,7% 2,6%/15,7% 2,6%/4,8% 17,9%/9,6% 5,1%/2,4%			
	130	No. of infiltrated sites 1 2 3 4 5	UICC vs. RCP 26/22 7/14 0/8 0/1 0/1		UICC vs. RCP 78,8%/47,8% 21,2%/30,4% 0/17,4% 0/2,2% 0/2,2%			
Jamieson 2010	148	Resection margin sta- tus (R0 vs. R1)	39/109	0,01	<b>26,5</b> (21,1-31,9)/ <b>15,4</b> (13-17,8) <b>Monate</b> <b>HR 1,76</b> (1,15- 2,68)		<b>HR 1,73</b> (1,13- 2,63)	In-hospital mortality: 8,1%
	109	R1-Mobilisation (ant. + post. pancreatic sur- face and duodenal serosal margin) vs. R1-Transection (medial circumferential pancre- atic margin requiring tissue transection)	48/61	<0,0001	<b>18,9 Monate</b> (13,1-24,8) / <b>11,1 Monate</b> (7,1- 15,1)		<b>HR 2,76</b> (2,12- 3,91)	
	109	Multiple margins (1 vs. 2 vs. ≥3)	63/39/7	0,032	<b>16,8</b> (14,6-18,9)/ <b>12,3</b> (10-14,6)/ <b>8,4</b> (7,9-9) Mo- nate	N.A.	N.A.	
		Mobilization margin (posterior v. anterior surface vs. duodenal serosa)	21/14/1	0,25	<b>28,3</b> (12,3-44,8)/ <b>19,8</b> (13,8-26,2)/ <b>23,2</b> (---) Monate	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>72</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivariater Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median / HR (95%CI)	p-Wert	Median / HR (95%CI)	
		Transection margin (medial vs. pancreatic transaction)	21/7	0,8	<b>11,5</b> (5,3-25,5)/ <b>6,7</b> (4,6-8,7) <b>Mo- nate</b>	N.A.	N.A.	
	109	Tumor margin clear- ance (at margin vs. present within 1 mm)	84/25	0,81	<b>13,9</b> (10,8-17,1)/ <b>15,4</b> (9,9-20,8) <b>Monate</b>	N.A.	N.A.	
Liszka 2010	67	R1 rate (2006-2007 vs. 01-09/2008 vs. 10/2008- 06/2009)	8/8/7	0,120	Resektionsraten: 23,5% / 40% / 53,8%			
	33	R1 rate defined as tumour at a distance of 1 mm from the inked surgical margin (01- 09/2008 vs. 10/2008- 06/2009)	12/8	1,000	Resektionsraten: 60% / 61,5%			
Hartwig 2011	968	R status (R0 old vs. R0 revised vs. R1 old vs. R1 revised vs. R2)	258/233/50/372/49	<0,0001	<b>21,9 / 30,9 / 19,6 / 19,7 / 10,8 Monate</b>  <b>HR</b> <b>0,69</b> (0,54-0,87) / <b>1,07</b> (0,77-1,48) / <b>1,15</b> (0,82-1,61) / <b>1,91</b> (1,38-2,65)			Mortalität (30 Tage): 2,2%
	809	R status (R0 revised vs. R0 old/R1/R2)				0,0005	<b>HR 0,64</b> (0,50- 0,83)	

## Referenzen

Campbell, F., R. A. Smith, et al. (2009). "Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin." *Histopathology* 55(3): 277-283.

Chang, D. K., A. L. Johns, et al. (2009). "Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 27(17): 2855-2862.

Esposito, I., J. Kleeff, et al. (2008). "Most pancreatic cancer resections are R1 resections." *Ann Surg Oncol* 15(6): 1651-1660.

Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 451-458.

Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium. Better prediction of outcome. *Annals of Surgery* 2011; 254 (2): 311-319.

Jamieson, N. B., A. K. Foulis, et al. (2010). "Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma." *Ann Surg* 251(6): 1003-1010.

Liszka, L., J. Pajak, et al. (2010). "Different approaches to assessment of lymph nodes and surgical margin status in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas treated with pancreaticoduodenectomy." *Pathology* 42(2): 138-146.

Menon, K. V., D. Gomez, et al. (2009). "Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP)." *HPB (Oxford)* 11(1): 18-24.

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

### **3.1.17 Notwendige Angaben durch den Pathologen**

Insgesamt wurden 34 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden 34 prognostische Studien. 19 Studien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, acht Studien wurden wegen nichtkonsekutiver Rekrutierung oder Ausschluss von mehr als 10% der Patienten, fehlenden Informationen zur Länge der Nachbeobachtungszeit, der Rekrutierung weniger Patienten über sehr lange Zeitperioden (mit sich ändernden Diagnose- und Therapietechniken oder dem selektiven Berichten signifikanter Prognosefaktoren abgewertet (2b-). Weitere sieben Studien wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet. Ausgeschlossen wurde eine Studie ohne Nachbeobachtungsperiode und eine Studie, in welcher Berichtsmethoden verglichen wurden.

Tabelle 3.1.17a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zu notwendigen Informationen aus der Pathologie

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
<b>Garcea 2007</b>	retrospektive Analyse  1999-2007 (the present day)  USA	<b>Indikation:</b> ductal adenocarcinoma N= 33  medianes Alter: 63 Jahre; 42 % männlich <b>Befallsmuster:</b> Median ASA grade: 2 (6%);Median tumour size on Histology (mm): 25 (75,8%) ;Lymph node status N0/N1:18/15 (54,5%/45,5%);Micro-vessel invasion V0/ V1/Missing data: 13/15/5 (39,4%/45,5%/15,1%); Perineural invasion Neu0/Neu1/Missing data: 9/19/5 (27,3%/57,6%/15,1%); Resection margin R0/R1: 23/10 (69,7%/30,3%) <b>Behandlung:</b> standard pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (with an isolated Roux-en-Y pancreaticojejunostomy): 30 Patienten (90,9%)/total pancreatectomy: 3 Patienten (9,1%)	Positive Lymphknoten (N0 vs. N1) Tumordurchmesser (≤20 vs. >20mm) Microvessel-Invasion (V0 vs. V1) Perineural Invasion (neu 0 vs. neu 1) Resektionsrand (R0 vs. R1) Lymphknoten-status als % of lymph node yield	OP aller Patienten: pancreatic resection for malignancy	<b>Median Survival</b>  <b>Mortalität (30-Tage)</b>  follow-up ranged from 12 to 62 months.	<b>4</b>  Abwertung wegen indirekter Evidenz: Auswertung erfolgt für Patienten mit pancreatic ductal adenocarcinoma (n=33), ampullary carcinoma (n=20) und other malignancy (n=9) gemeinsam Und fehlenden multivariaten Analysen  retrospektive Datenanalyse bzw. retrospektiv gewählte Einschlusskriterien; standardisierte Behandlung von ca. 91% der Patienten mit ductal adenocarcinoma; keine ITT-Basis in Überlebenskurven; Störgrößen nicht näher beschrieben
<b>House 2007</b>  J Gastro-intest Surg	retrospektive Studie  mono-zentrisch  1995-2005  USA	<b>Indikation:</b> resection for pancreatic adenocarcinoma N=696  medianes Alter: 70 Jahre (39-92); 49% männlich <b>Befallsmuster:</b> Mean tumor size:3, 2 cm (0-15); Tumor location: head 596 (86%), body 48 (7%), tail 52 (7%); Tumor stage (T1/T2/T3): 16/164/516 (2%/24%/74%); Tumor grade (well/moderate vs. poor/undifferentiated): 457/239	Lymphnode status (positive vs. negative) Histological grade (well/moderate vs. poor/undifferentiated) Resection margin (positive vs. negative)	Operation aller Patienten	<b>Survival Mortality</b>  <b>Follow-up:</b> median 13 Monate (0-122) Clinical follow-up data were available for 92% of the patients (n=640). The median follow-up for 3- and 5-year survivors was 52 and 75	<b>2b</b>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>(66%/34%); Stage: IA 11 (2%), IB 55 (8%), IIA 177 (25%), IIB 444 (64%), IV 9 (1%); Lymph node status N0/N1:243/453 (35%/65%); total LN count: mean 4 (1-21) – N0 patients: 13 (0-41, N1 patients: 19 (3-61); positive LN count – N1 patients: 4 (1-21); Margin status (negative/positive): 502/194 (72%/28%)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy: 598 Patienten (86%)/distal pancreatectomy: 96 Patienten (14%)/total pancreatectomy: 2 Patienten (0,3%)</p>			<p>months, respectively.</p> <p>Follow-up time was calculated from the date of pancreatic resection to the date of last clinical interaction.</p>	
<p><b>Kurahara 2007</b></p> <p>World J Surg</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p> <p>Japan</p>	<p><b>Indikation:</b> macroscopically curative resection with extended lymph node dissection for pancreatic cancer – invasive ductal adenocarcinoma</p> <p>N=58</p> <p>medianes Alter: 65,6 Jahre (42-78); 74% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> pStage (pT1/pT2/pT3/pT4): 2/4/28/24; Tumor differentiation (well/moderate/poor): 24/32/2</p> <p>Node-negative according to HE staining: 23 Patienten – 13 (56,5%) had micrometastases</p> <p>Out of 944 histologically negative LN: 147 (15,6%) micrometastases – 33 single micrometastases, 114 cluster micrometastases</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy: 40 Patienten (69%)/pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: 14 Patienten (24%)/total pancreatectomy: 4 Patienten (7%)</p> <p>Total no. of LN resected: 1058; median no./patient: 18,2; LN free from metastatic</p>	<p><b>LN micrometastases:</b></p> <p><b>single type</b> – a single cancer cell metastasis</p> <p><b>cluster type</b> – a cluster of cancer cells</p>	Operation aller Patienten	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 24 Monate (6-152)</p> <p>All patients were followed-up after discharge as follows: plain-film radiography every 1-3 months, and CT and US every 3-6 months.</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		tumor cells by HE staining (944/1058) – subjected to immunohistochemistry to detect occult micrometastasis Neoadjuvant chemotherapy/radiotherapy: 0				
<b>Mitsunaga 2007</b>  Am J Surg Pathol	retrospektive Studie  mono-zentrisch  09/1992-01/2004  Japan	<b>Indikation:</b> macroscopic curative pancreaticoduodenectomy with pathological diagnose of invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas N= 75 medianes Alter: 65 Jahre; 57% männlich <b>Befallsmuster:</b> Tumor size ( $\leq 3$ cm/ $> 3$ cm): 38/37; Tumor differentiation (well/moderate/ poor): 58%/28%/14%; pT stage (pT1, pT2/pT3): 4/71; pN stage (N0/N1): 12/63; UiCC (IA, IB, IIA/IIB, III, IV): 15/60; plexus invasion (plx-inv): 49 patients (65%) – 422 lesions, median number of lesions: 6; median cancer thickness in plx-inv: 100 $\mu$ m; median distance from plx-inv to main tumor or pancreatic capsule: 2500 $\mu$ m <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy with regional lymph node dissection; portal vein resections: 34/75 (45%) The specimens obtained through pancreaticoduodenectomy were sectioned along th long axis of the plexus pancreaticus capitalis to precisely measure the distance of plexus invasion ( <b>plx-inv</b> ). Neoadjuvant therapy: 0 Adjuvant therapy: 0	<b>plx-inv</b> (A) nerve invasion at the plexus pancreaticus capitalis, (B) nerve invasion with isolation from main tumor and pancreatic tissue <b>categories:</b> (1) nerve bundle invasion, and cancer cells clearly invading or irregularly compressed nerve bundles; (2) perineural space invasion, cancer cells existed in perineural space, and not showing any evidence of nerve bundle invasion; (3) neurium invasion, cancer cells existed outer from perineural space, and attached to perineurium plx-inv vs. no plx-inv	Operation aller Patienten	<b>Survival</b> <b>Follow-up:</b> vom Tag der OP bis 29. November 2004, median follow-up: 1755 Tage (1566-2213) 62 patients died or their disease within the follow-up period.	<b>2b</b>
<b>Pawlik 2007</b>	retrospektive Studie	<b>Indikation:</b> patients who underwent pancreaticoduodenectomy with curative	LNR (0 vs. $> 0,2$ vs. $> 0,2-0,4$ vs. $> 0,4$ )	<b>Operation aller Patienten</b>	<b>Survival</b> <b>Mortalität</b>	<b>2b</b> The lack of statistical



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
Surgery	mono-zent- risch  1995-2005  USA	<p>intent for pancreatic adenocarcinoma N=905</p> <p>Alter: median 66 Jahre (55–77); 53,7% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor differentiation (well / moderate / poor / anavailable): 26 / 449 / 393 / 37; Tumor size: median 3,1 cm (1,5-4,7);</p> <p>Perineural invasion (pre- sent/absent/unavailable): 682 / 67 / 156; microvascular invasion (pre- sent/absent/unavailable): 357 / 341 / 207; resection margin (R0): 533 (58,9%); lymph node status (negative/positive): 187 / 718</p> <p><b>Behandlung:</b> classic pancreaticoduode- nectomy 260 (28,7%), pylorus-preserv- ing 645 (71,3%)</p> <p>Median number of LN evaluated: overall 17 (6-28), node negative patients 15, node positive patients 18</p>	<p>Tumor differentiation (well vs. moderate vs. poor)</p> <p>Tumor size (&lt;2,0 cm vs. ≥2 cm)</p> <p>Perineural invasion</p> <p>Microvascular invasion</p> <p>Lymph node status (N0 vs. N1)</p> <p>Resection margin (R0 vs. R1)</p>		<p><b>Follow-up:</b> median 24 Monate</p>	<p>significance in the cur- rent study may be re- lated to inadequate statistical power (type II error) given the relatively small number of N0 patients (n=178) and the anticipated small differ- ence in survival between the N0 subgroups.</p> <p>A potential weakness of the current study was that a single pathologist did not grossly dissect all of the pancreaticoduode- nectomies for lymph nodes. Lymph node status and LNR were therefore potentially dependent on the extent of the surgeons' lymphadenectomy and the thoroughness of the pathologists' examina- tion.</p>
Raut 2007  Ann Surg	retrospektive Studie  mono-zent- risch  07/1990- 07/2004  USA	<p><b>Indikation:</b> patients who underwent pancreaticoduodenectomy (PD) for adenocarcinoma of pancreatic origin</p> <p><b>Ausschluss:</b> invasive intraductal papil- lary mucinous neoplasms and mucinous cystadenocarcinomas; patients who underwent pancreatic resections other than PD (eg, distal pancreatectomy or total pancreatectomy)</p> <p>N=360</p> <p>Alter (R0/R1): median 63,1 Jahre (30– 82,7)/ 65 Jahre (40-83); 58,3% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor size(R0/R1):</p>	<p>“R0” - if no tumor cells were identified at all of the resection margins.</p> <p>“R1” – if tumor cells were present at the inked SMA (superior mesentery artery) margin or any of the <i>en face</i> sections from the aforemen- tioned margins.</p> <p>Pancreatic transaction mar- gins with focal high-grade dysplasia (PanIN 3) without invasive carcinoma were</p>	<p><b>Operation aller Patien- ten</b></p>	<p><b>Survival Recurrence</b></p> <p><b>Follow-up:</b> min. 12 Monate, median 51,9 Monate for censored patients (mean 59,5 Monate – 7,5-173,8); median 24 Monate for all patients (mean 34,7 Monate – 0,4-173,8)</p> <p>Eight patients, includ- ing 2 international</p>	<p><b>2b</b></p> <p>Tumor size data were not available in 32 pa- tients either because size could not be accu- rately assessed due to the treatment effect induced by preoperative chemotherapy and/or chemoradiation or be- cause the data was not recorded.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>median 2,9 cm (0-8)/ 3,4 cm (1,5-6)  R0: 300 (83,3%), R1: 60 (16,7%) – SMA margin positive 53/60 (88,3%), 7/60 (11,7%) with isolated positive pancreatic transection margins, R2: 0</p> <p>Lymph node metastases (N1):186 (51,7%)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy: 100%; vascular resection and reconstruction: 130 (36%)</p> <p>Preop. chemotherapy or radiation: 254 (70,6%)</p> <p>Postop. chemotherapy or radiation: 88 (24,4%)</p> <p>Preop. or postop. chemotherapy or radiation: 318 (88,3%)</p>	<p>considered negative for the purpose of this analysis.</p> <p>N0 vs. N1</p>		<p>patients, were lost to follow-up within the 12 months following surgery but were alive at last contact.</p> <p>Routine follow-up consisted of physical examination, laboratory studies, and CT imaging at 3- to 4-month intervals for the first 2 years postoperatively, at 6 month intervals for years 3 through 5, and then at yearly intervals.</p>	
<b>Zacharias 2007</b>	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> patients with ductal adenocarcinoma in the head of the pancreas</p> <p>N= 81</p> <p>Alter mean: 64 Jahre (35–84); 48,1% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor differentiation (well / moderately / poorly): 17 (21%) / 48 (59%) / 16 (20%); TNM-stage (pT1/pT2/pT3): 2 (2,5%) / 6 (7,5%) / 73 (90%); Tumor size (<math>\leq 30</math> mm/<math>&gt;30</math> mm): 42 (52%) / 39 (48%) - median 32 mm (13-90); L0/L1: 32% / 68%; portal vein invasion:18 (22%); pylorus preservation: 6 (7,5%);</p> <p><b>Behandlung:</b> patients underwent a potentially curative (R0) pancreaticoduodenectomy with pancreatogastrostomy</p> <p>Adjuvant therapy: 67 (83%) – radiochemotherapy: 65 (97%) and</p>	<p>Positive Lymphknoten (0 oder 1 vs. <math>\geq 2</math>)</p> <p>Anzahl rezidierter LN (<math>&lt;20</math> vs. <math>\geq 20</math>)</p> <p>Tumordurchmesser (<math>\leq 30</math> vs. <math>&gt;30</math> mm)</p> <p>Pfortader-Invasion (ja/nein)</p>	<p>Operation aller Patienten (potentiell kurativ – R0) – pancreaticoduodenectomy with lymphadenectomy of the anterior and posterior pancreaticoduodenal nodes, the hepato-duodenal ligament, the celiac axis, and the retro-pancreatic margin along the right lateral aspect of the superior mesenteric vessels</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Follow-up of living patients was at least 3 years – last follow-up 12/2005.(65 patients had died and 16 were still alive)</p> <p>Patients were followed by referring physicians, including oncologists, gastroenterologists, surgeons, and general practitioners: abdominal US or CT and CA19.9 measurements every 6 months.</p> <p><b>No patient was lost to</b></p>	<p><b>2b-</b></p> <p>Keine konsekutive Rekrutierung von Patienten</p> <p>During this period, 18 other patients had incomplete (R1 or R2) resection for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas and were excluded from the present study.</p> <p>Follow-up: contact was maintained by mail and telephone calls to referring physicians, general practitioners, and directly to the patients or their families.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum follow-up.	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		chemotherapy: 2 (3%)				
<b>Hellan 2008</b>  Pancreas	retrospektive Studie  multizentrisch  01/1988-12/2003  USA	<p><b>Indikation:</b> patients undergoing resection for N0 pancreatic adenocarcinoma and infiltrating duct carcinoma (in head, body, tail, pancreatic duct, and other specified parts of pancreas)</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients with no regional node removed, regional LN removed but number unknown; patients with T4 disease (n=104), ie, tumors invading the celiac trunk or superior mesenteric artery N=1915</p> <p>Alter: median 67 Jahre (25–96); 49,9% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor differentiation (well / moderate / poor / undifferentiated / unknown): (11,2%) / (51,4%) / (30%) / (1%) / (6,4%); Stage (I / IIA): 675 (35%)/1240 (65%); Tumor size: mean 31,9 mm (±16,8); Tumor site: head 79,4%, body/neck/tail 11,1%, overlapping 9,5%; median number of LN 7 (1-57)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatecoduodenectomy 1494 (78%); distal pancreatectomy 235 (12,3%); total pancreatectomy 106 (5,5%); partial resection 80 (4,2%)</p> <p>Radiation: yes 39,3%, no 58,9%, unknown 1,8%</p>	<p>Lymph node number (1-10 vs. 11-20 vs. &gt; 20 Lymph node number (0-16 vs. &gt;16)</p> <p>Tumor stage (I vs. IIA)</p> <p>Tumor size (≤20 mm vs. &gt;20 mm vs. unknown)</p> <p>Grade (well vs. moderate vs. poor/undifferentiated vs. unknown)</p>	Operation aller Patienten	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 14 Monate</p> <p>Nondeaths were censored at the follow-up cutoff date for the SEER data set (December 31, 2003) or the date the patient was last known to be alive.</p>	<p><b>2b</b></p> <p>Seer does not track information on chemotherapy treatment.</p> <p>Because pancreatic cancer is often fatal at diagnosis, a large number of cases hat a SEER-assigned survival time of 0 month (n=80; 4%), indicating that the case survived for &lt;1 month. To minimize any bias that could result from excluding these cases from the analysis, cases with a survival time of zero were each assigned a survival time of 0,5 month.</p> <p>No additional improvement in survival was noted if more than 20 LNs were removed. These results, however, should be noted with some caution because very few patients (&lt;5%) were part of the &gt;20 LN cohort. As such, the results of our comparison of 1-10 and 11-20 versus &gt;20 LN may be representative of a <b>type II statistical error.</b></p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
						Data regarding chemotherapeutic treatment regimens and surgical margin status, which are established prognostic factors that influence outcomes, are not currently available from SEER.
<b>Slidell 2007</b>  Annals of Surgical Oncology	retrospective Studie  multizentrisch  1988-2003  USA	<p><b>Indikation:</b> patients undergoing resection for histologically confirmed pancreatic adenocarcinoma</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients with histology codes of "neoplasm" (8000-8003), "carcinoma, NOS" (8010-8013), and "carcinoma undifferentiated, NOS" (8120-8122) – ICD-O-3 tumor classification codes; patients in whom pancreatic adenocarcinoma was either not the primary malignancy or who lacked a histologically confirmed diagnosis N=4005</p> <p>Alter: median 65 Jahre (22–96); 50,6% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> extent of disease: confined to pancreas (T1/T2) 14,6%, local extension 74,9%, distant metastases 8,9%, missing 1,6%; Tumor grade: grade I (well differentiated) 10,7%, grade II (moderately differentiated) 47,5%, grade III and IV (poorly differentiated or undifferentiated) 32,9%, missing 8,9%; Tumor size: ≤2 cm 16,7%, &gt;2 cm 68,6%, missing 14,7%</p> <p>N0 1507 (43,3%), N1 1971 (56,7%) -390 patients had no lymph nodes examined</p> <p><b>Behandlung:</b> whipple 2949 (73,6%); partial/other pancreatectomy 736</p>	<p>LNR (0 vs. &gt;0-0,2 vs. &gt;0,2-0,4 vs. &gt;0,4)</p> <p>Extent of disease</p> <p>Tumor grade (grade I vs. II vs. III and IV)</p> <p>Tumor size (≤2,0 cm vs. &gt;2 cm)</p> <p>Number of positive LN (complete data vs. missing data)</p> <p>Lymph node status (N0 vs. N1)</p>	<b>Operation aller Patienten</b>	<b>Survival</b> <b>Follow-up:</b> SEER-13 database	<p><b>2b</b></p> <p>Adjuvant chemotherapy and margin status are two factors that are not documented in the SEER data set and are therefore not part of this analysis.</p> <p>AJCC tumor-node-metastasis (TNM) staging is not available in SEER for pancreatic neoplasms, so extent of disease was classified using the "SEER summary Stage 1977 (1988 +)" variable.</p> <p>The current study could also not explain the root cause for the variability in lymph node counts following pancreatectomy. Undoubtedly, lymph node status and LNR potentially depend not only on the extent of the surgeon's lymphadenectomy, but also the thoroughness of the</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		(18,8%); total pancreatectomy 221 (5,5%); pancreatectomy, NOS 81 (2%) n=3868 patients with complete lymph node staging data – median number of LN evaluated 7 (0-90) Adjuvant radiation: yes 1773 (55,6%), no 2229 (44,3%)				pathologist's examination. Most patients had fewer than 12 lymph nodes evaluated following surgery, and in presumed N0 patients this may lead to understaging.
<b>Takao 2008</b>  Hepato-Gastroenterology	Retrospective Studie  Multizentrisch  1980-2001  Japan	<b>Indikation:</b> patients undergoing surgery for pancreatic head cancer - pathologically confirmed-invasive ductal adenocarcinoma <b>Ausschluss:</b> ampullary carcinoma, distal bile duct carcinoma, cystadenocarcinoma, acinar cell carcinoma, and islet cell carcinoma N=101 Alter: average 64,8 Jahre (42–80); 65,3% Männer <b>Befallsmuster:</b> Resection margin (R0/R1/R2): 60/30/11; Tumor stage: IA 5 (5%), IB 4 (4%), IIA 28 (27,7%), IIB 44 (43,5%), III 6 (6%), IV 14 (13,8%) <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy (62), pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (21), total pancreatectomy (18) <b>ER</b> (extended resection group) – “en bloc” lymphadenectomy and dissection of the neural plexus of the pancreas head and the right side of the neural plexus along the SMA, including retroperitoneal tissues (40/101); <b>CR</b> (conventional resection group) – incomplete dissection or non-dissection of the lymph nodes and neural plexus (61/101) 167 lymph nodes were examined	<b>R0</b> – no residual tumor <b>R1</b> – microscopic residual tumor within 5 mm of the surgical resection margins <b>R2</b> – macroscopic residual tumor  Tumor stage (IA vs. IB vs. IIA vs. IIB vs. III vs. IV) Type of resection (ER vs. CR)	<b>Operation aller Patienten</b>	<b>Survival</b> <b>Morbidity</b> <b>Mortality</b> <b>Recurrence</b>  <b>Follow-up:</b> ultasonography, CT, and biochemical examinations	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		immunohistochemically.				
<b>Boggi 2009</b>	retrospektive Studie  11/1987 - 12/2004  Italien;	<b>Indikation:</b> Pankreatektomie; individuals without evidence of distant metastasis at the time of surgery and with histologically or cytologically proven diagnosis of ductal adenocarcinoma of the pancreas N= 110 (Study Group, SG); medianes Alter: 64.9 (37-84) 48,2% Männer <b>Befallsmuster:</b> ASA-class of risk (I, II, III, IV, V):1,8,101,0,0 Patienten Tumordurchmesser: Median 4 cm (range 1.2-10.6); 39% erhielten Chemotherapie vor und nach OP; PPV-Infiltration bei 65% (64 Patienten), davon 26% infiltrierte Tunica Intima <b>Behandlung:</b> StudyGroup (SG):Pankreatektomie mit Resektion und Rekonstruktion peripankreatischer GefäÙe (PPV); Untergruppe IVR (isolated venous resection) mit n=84 (von 110 SG)	Tumor invasion (no vs. yes); Tumor invasion (limited to the tunica adventia or media vs. invasion reaching tunica intima); Superficial vs. deep tumor invasion		Endpunkte: Morbidität, Mortalität, Median survival	<b>2b-</b> Selektives ausschließliches Berichten der signifikanten Prognoseparameter
<b>Campbell 2009</b>  Histopathology	retrospektive Studie  mono-zentrisch  01/1997- 12/2007  UK	<b>Indikation:</b> pancreatoduodenectomy; Patients with histologically confirmed pancreatic ductal adenocarcinoma N= 163 medianes Alter: 66,4 Jahre (IQR 60,8-73,0) 55,8% Männer <b>Befallsmuster:</b> T stage (T1 / T2 / T3 / T4): 7, 4% / 17, 10% / 135, 83% / 4, 3% Patienten Tumordurchmesser: Median 30 mm	R1 (equivocal vs. unequivocal) <b>'equivocal':</b> tumor involvement within 1 mm of one or more margins, without direct involvement of the margin itself <b>'unequivocal':</b> cancer reaching the resection margin on microscopy R0 vs. R1 LNR (lymph node ratio)	Operation aller Patienten	<b>Survival</b>  <b>Follow-up:</b> survival data were obtained from hospital computer records.	<b>2b-</b> Keine eindeutige Angabe der p-value bei der median survival Analyse. Keine Beschreibung zum Follow-up. Bei der univariaten und multivariaten survival Analyse fehlt die Spezifikation der prognostischen Merkmale Tumorgröße und LNR.

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>(IQR 23-38); Tumor differentiation (well/moderate/poor): 25, 15% / 84, 52% / 53, 33%; LN status (positive/negative): 25, 15% / 138, 85%; median LN yield: 18 (IQR 12-25); median LNR: 0,23 (IQR 0,14-0,37) for node positive cases; resection margin (RM) status (negative/positive): 35, 21% / 128, 79% - 'equivocal' margin involvement 57, 45%</p> <p><b>R1:</b> Isolated tumor involvement of the anterior surface of the pancreatic specimen or the presence of pancreatic intraepithelial neoplasia-3 at an otherwise negative transaction margin were not considered an R1 resection.</p> <p><b>Ausschluss:</b> R2 resections</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatoduodenectomy: classical 16, 10%; pylorus-preserving 147, 90%</p> <p>Adjuvant chemotherapy: 44, 27%</p>	<p>Tumorgröße</p> <p>Tumordifferenzierung (poor vs. well/moderate)</p>			<p>Histological data were incomplete for a small number of cases – final multivariate model includes 155 cases.</p>
<p><b>Chang 2009</b></p> <p>J Clin Oncol</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>multizentrisch</p> <p>1990-2007</p> <p>Australien</p>	<p><b>Indikation:</b> patients with a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent pancreatic resection with curative intent (no macroscopic residual disease)</p> <p><b>Ausschluss:</b> adenocarcinomas arising in the presence of intraductal papillary mucinous neoplasms or mucinous cystic neoplasms</p> <p>N=365</p> <p>medianes Alter: 67,4 Jahre (28,1-86,7)</p> <p>52,1% Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor location (head vs. body/tail): 295, 80,8% / 70, 19,2%; Tumor stage (IA/IB/IIA/IIB): 11/24/113/217 Patienten; Tumor differentiation (well/moderate/poor): 32.</p>	<p><b>R1 definitions</b> (0 vs. ≤0,5 mm vs. ≤1 mm vs. ≤1,5 mm vs. ≤2 mm)</p> <p>Stage (IA/IB vs. IIA/IIB)</p> <p>Differentiation (well/moderate vs. poor)</p> <p>Tumor location (head vs. body/tail)</p> <p>Tumor size (≤20 mm vs. &gt;20mm)</p> <p>Margins, 0 mm (clear vs. involved)</p> <p>Lymph nodes (negative vs. positive)</p> <p>Perineural invasion (negative vs. positive)</p>	Operation aller Patienten	<p><b>Survival Mortality</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 15,6 Monate (0-168,6)</p> <p>Lost to follow-up: 0,5%</p>	<p><b>2b</b></p> <p>All cases underwent central pathology review by at least one specialist pancreatic histopathologist (J.G.K. and/or A.I.G.) who were blinded to the diagnosis to confirm pancreatic ductal adenocarcinoma and to define histopathologic features in a standardized manner using a synoptic report developed for the purpose.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>8,8% / 235, 64,4% / 98, 26,8%; LN status (positive/negative): 217, 59,5% / 109, 40,5%; Resection margin (0 mm): clear 233, 63,8% / involved 132, 36,2%; perineural invasion (negative/positive): 109, 29,9% / 256, 70,1%; vascular invasion (negative/positive): 202, 55,3% / 163, 44,7%</p> <p><b>Behandlung:</b> Whipple pancreaticoduodenectomy: 295, left-sided pancreatectomy: 70</p> <p>Adjuvant chemotherapy: 26,3%</p> <p>Radiotherapy: 5,8%</p>	Vascular invasion (negative vs. positive)			
<b>Massucco 2009</b>	retrospektive Studie  mono-zentrisch  01/1995 - 12/2005  Italien	<p><b>Indikation:</b> resection with extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head. for an histologically confirmed ductal adenocarcinoma of the pancreatic head, and a minimum postoperative survival time of 6 months. Patients who underwent neoadjuvant chemoradiation for a locally advanced cancer were excluded.</p> <p>N= 77</p> <p>Medianes Alter 66 Jahre, 43 % Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> At final pathology, only seven patients (9%) had a tumor confined to the gland (pT1–2). Node status was pN0 in 18 patients (23%), whereas 59 patients (77%) were found to have lymph node metastases</p> <p>Median LN (Lymph node metastases): 28 (10–54); posNn (number of disease-positive nodes): 4 (1–29); Nr (node ratio): 14% (2%–55%)</p> <p>MetastasenNL 1(node-level 1): 26 patients (44% of N1) ( i.e., peripancreatic nodes) und up to NL2</p>	<p>Tumordurchmesser (<math>\leq 2</math> vs. <math>&gt; 2</math>cm)</p> <p>pT (pT 1-2 vs. pT3)</p> <p>Node status (pN0 vs. pN1)</p> <p>TNM stage (Ib vs. IIa vs. IIb)</p> <p>Node level (0 vs. <math>\leq 1</math> vs. <math>&gt; 1</math>)</p> <p>Node level (1 vs. <math>&gt; 1</math>)</p> <p>No. of positive nodes (0 vs. <math>\leq 2</math> vs. <math>&gt; 2</math>)</p> <p>No. of positive nodes (<math>\leq 2</math> vs. <math>&gt; 2</math>)</p> <p>Node ratio (0 vs. <math>\leq 10\%</math> vs. <math>&gt; 10\%</math>)</p> <p>Node ratio (<math>\leq 10\%</math> vs. <math>&gt; 10\%</math>)</p> <p>Resected vein infiltration (yes vs. no)</p> <p>Microscopic vein invasion (yes vs. no)</p> <p>Perineural invasion (yes vs. no)</p> <p>R status (R0 vs. R1)</p>	Pancreatico-duodenectomy or total pancreatectomy	<p><b>survival</b></p> <p>follow-up was updated at 08/2008</p> <p>(Patients were followed up at regular intervals every 4 months for up to 3 years after surgery, and every 6 months thereafter.)</p>	<p><b>2b</b></p> <p>prospektiv gesammelte Daten wurden retrospektiv analysiert; klar definierte prognostische Merkmale; standardisierte Behandlung und Untersuchung wurde durchgeführt; die Relevanz der Ergebnisse (and their clinical implications) müssen weiter bestätigt werden (Forschungsbedarf), d.h. mangelnde Repräsentativität der Studie</p>



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>(nodes along main arteries and hepatic hilum) and NL3 (preaortic nodes) were found in 21 (36%) and 12 (20%) patients, respectively.</p> <p><b>Behandlung:</b> 63 pancreaticoduodenectomy and 14 total pancreatectomy. A vein resection was added in 11 patients.</p> <p>Since 2002, all patients who fully recovered within 6 weeks from surgery and who were well enough for adjuvant therapy were offered postoperative chemotherapy with gemcitabine alone or in combination to other drugs</p>				
Menon 2009  HPB	Retrospektive Studie  Mono-zentrisch  11/2003-04/2007  UK	<p><b>Indikation:</b> Pancreatoduodenectomy (PDE) – potentially curative resection for adenocarcinoma of the pancreatic head (Only adenocarcinomas were included, other tumour entities, including adenocacinoma arising in the context of intraductal papillary-mucinous neoplasia or mucinous cystic neoplasia, were excluded.)</p> <p>N= 83</p> <p><b>pancreatic (n=27)</b>, ampullary (n=24), bile duct cancer (n=32)</p> <p>medianes Alter: 67 Jahre (37-84)</p> <p>10/27 (37%) Männer</p> <p><b>Befallsmuster:</b></p> <p>pT stage (pT1 / pT2 / pT3): 0 / 0 / 27 (100%)</p> <p>Tumordurchmesser: mean 3,3 cm (2,0-5,5) - &lt;2,5 cm vs. ≥2,5 cm: 6/27 (22%) vs. 21/27 (78%); pN stage (N0 vs. N1): 4/27 (15%) vs. 23/27 (85%); mean number of positive LN: 4,7 (0-14); mean positive LNR: 0,282 (0-0,85), mean</p>	<p>Tumour size (&lt;2,5 cm vs. ≥2,5 cm)</p> <p>R0 vs. R1</p> <p>N0 vs. N1</p> <p>Number of positive LN (&lt;5 vs. ≥5)</p> <p>Positive LNR (≤0,1 vs. &gt;0,1)</p>	Operation aller Patienten	<p><b>Survival</b></p> <p>Follow-up: median 18 Monate (10-55)</p> <p><b>Pancreatic cancer patients:</b> 17 died, median follow-up of the remaining patients: 16,5 months (12-55)</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>lymph node yield: 17,6 (6-32)  R0 vs. R1: 5/27 (18,5%) vs. 22/27 (81,5%) – margins involved: posterior 13, SMV groove 12, anterior 3, trans-section 3, multiple 8</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatoduodenectomy with standard lymphadenectomy: standard 15; pylorus-preserving; 68  Adjuvant chemotherapy: 8/27 (30%)  pancreatic cancer patients</p>				
<b>Riediger 2009</b>	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> patients who underwent pancreatic resection for ductal pancreatic adenocarcinoma  N=182  Medianes Alter 65 Jahre (31-84), 46% Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor location: cancer of the pancreatic head 88%, of the body 5%, of the tail 7%; Tumor size: median 30 mm (7-80); Tumor differentiation (G1 / G2 / G3 / G4 / unknown): 5% / 56% / 34% / 3% / 2%; resection margin negative: 70,3%; Nodal status (positive/negative): 66% / 34%; Median LN (Lymph node metastases): 1 (0–22); Median no. of nodes examined: 16 (2-47); LNR: median 0,095 (0-0,79)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy 155 (85%), pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy 126/155 – whipple 29/155, distal resection 21 (12%), total pancreatectomy 6 (3%)  Superior mesenteric –portal vein resection: 64 (35%)  With the exception of extended lymphadenectomy performed in a few patients, standard lymphadenectomy</p>	<p>LNR (&lt;0,2 vs. ≥0,2)  LNR (&lt;0,3 vs. ≥0,3)  Resection margin (negative vs. positive)  Grading (G1/2 vs. G3/4)  Nodal disease (N0 vs. N+)  No. of involved LN (0 or 1 vs. &gt;1)  No. of examined LN (≤15 vs. &gt;15)  Tumor size (≤30 mm vs.&gt;30 mm)  No. of examined LN in node positive patients (≤15 vs. &gt;15)  No. of examined LN in node negative patients (≤15 vs. &gt;15)</p>	Operation aller Patienten	<p><b>Survival Mortalität</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median postoperative follow-up 1,3 Jahre (0,3-11,1)  Until 2001, the survival status of each patient was obtained by contacting the patients and/or the home physicians. Since 2001, survival data are systematically obtained by the cancer registry of the Comprehensive Cancer Center of our university hospital.</p>	<p><b>2b-</b></p> <p>204 patients underwent resection, perioperative mortality was 3,9%. Follow-up data were not available in further 14 patients leaving 182 patients for final evaluation of survival.</p> <p>Some single histopathological data were unavailable in a few patients from the first years of our study. Only patients with complete data for all relevant parameters were included in the final multivariate survival analysis (n=166).</p> <p>47 patients were censored.</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		was carried out along the hepatoduodenal ligament, the common hepatic artery, the vena cava, and the right side of the superior mesenteric artery.				
<b>Bhatti 2010</b>	retrospektive Studie  mono-zentrisch  1998-2008  UK	<b>Indikation:</b> histologic confirmation of pancreatic ductal adenocarcinoma N= 84  medianes Alter: 65 Jahre; 57 % männlich  <b>Befallsmuster:</b> preoperative stenting: 81%; Adjuvant chemotherapy: 36%; Lymph node status N0/N1:28/56 (33%/67%); Lymph node ratio (LNR) median: 0,16 (0-1,00); Resection margin R0/R1: 49/35 (58%/42%); Recurrence locoregional/distant: 18/30 (21%/36%); Involved nodes median: 1 (0-9); examined nodes median: 9 (1-26), mean: 9,17, mode: 8  <b>Behandlung:</b> classic Kausch-Whipple resection with standard lymphadenectomy  Adjuvant chemotherapy was offered to all patients following recovery from the operative procedure.  None of the patients received neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy.	Lymph node ratio <b>LNR</b> (0 vs. 0-0,199 vs. 0,2-0,299 vs. ≥0,3)  Resection margin (R0/R1)  Nodal involvement (N0/N1)	classic Kausch-Whipple resection with standard lymphadenectomy	<b>Survival</b> (identified by hospital records and general practitioner databases)  (All patients were followed up initially at 6 weeks with a history, physical examination, and routine blood tests; then they were seen in the clinic every 6 months with a yearly CT to identify recurrence.)  No patients were lost to follow-up.	<b>2b-</b>  All patients who died within 30 days of surgery were excluded from survival analysis.  (106 patients underwent pancreatoduodenectomy with standard lymphadenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma during the study period: perioperative mortality 3,8%, 18 patients did not have complete follow-up data.)
<b>Chen 2010</b>	retrospektive Studie  HPB  multizentrisch  06/1998-06/2008	<b>Indikation:</b> pancreaticoduodenectomies for periampullary malignancies and pancreatic adenocarcinoma  <b>Ausschluss:</b> 14 resections performed for benign diseases  N=96  medianes Alter: 69 Jahre (20-89); 53 % männlich  <b>Befallsmuster:</b> malignancies: 60	Perineural infiltration (considered to be present if tumor cells were identified within the perineural space and/or nerve bundle)  Lymphovascular invasion  Tumor size (<2 cm vs. 2-3 cm vs. >3 cm)  Resection margin (>2 mm)	Operation aller Patienten	<b>Survival</b>  <b>Follow-up:</b> median 4,9 Jahre	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
	Australien	pancreatic adenocarcinoma, 14 ampul- lary, 9 cholangio, 9 duodenal carcinoma Nodal metastases (yes/no) 40/56; Resection margin (>2 mm/≤2 mm): 50/28; Tumor differentiation (good/moderate/poor): 12/47/33 <b>Behandlung:</b> Whipple resection  In reports with incomplete information about the required histopathological parameters, the histopathological slides (n=18 patients) were re-examined.	vs. ≤2 mm) Tumor differentiation (good vs. moderate vs. poor) Nodal metastases			
<b>Fatima 2010</b>  Arch Surg	retrospektive Studie  mono-zent- risch  01/1981- 12/2007  USA	<b>Indikation:</b> patients with confirmed, pathologic diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma (specimens taken before 2002 were reevaluated by a pathologist (T.C.S. or L.Z.)). Patients who underwent pancreatoduodenectomy for other neoplasms were excluded.  N= 617 Alter (mean) 66 Jahre (SD 11), 55,9 % Männer, <b>Befallsmuster:</b> tumor size: mean 3,3 cm (SD 1,2); tumor location: pancreas head - 586 (95%), uncinat process – 24 (3,9%), pancreatic neck – 7 (1,1%) ; T stage (T1 / T2 / T 3 / T4): 51, 8,3% / 140, 22,7% / 422, 68,4% / 4, 0,6%; positive lymph nodes: 334 (54,2%); R0 resection: 468 (75,8%) – en bloc resection 411 (87,8%) and 57 (12,2%) required a subsequent resection to achieve R0 , R1: 127 (20,6%), R2: 22 (3,6%) <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy ; pylorus-preserving resection: 322 (53,9%); venous resection: 3 patients because of microscopic involvement of th portal vein groove; subsequent ve-	Tumor gade (moderate differentiation vs. poor differentiation vs. dedifferentiation T stage (T1 vs. T2 vs. ≥T3) Lymph node status Resection type (R0 en bloc vs. R0 non-en bloc vs. R1 vs. R2)	Operation aller Patienten	<b>Survival PFS</b> <b>Follow-up:</b> Data on patient follow-up for survival and recur- rence were retrieved via clinic follow-up appointments, the Mayo Clinic tumor registry, and death certificates. Median follow-up: 5,9 Jahre (0-19)	<b>2b-</b> Data for location of recurrence were unavailable in 30 pa- tients.  In 1997, we introduced the performance of en bloc periadventitial dissection of the SMA margin in patients with pancreatic head cancer. Moreover, it was at this time we also incorpo- rated precise pathologic margin identification and routine marking of portal vein groove and SMA margin with ink.  We found that patients who underwent stapled resection were less likely to have positive margins even though the tumor size for patients in the stapler and nonstapler groups was similar. This finding may be attributed

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>nous resection: 3 patients because of involvement of the proximal or distal venous margin; portal-superior mesenteric vein resection with reconstruction 99 (16%)</p> <p>Chemotherapy and /or radiation was administered to 121 of 135 eligible patients with positive margins (89,6%) and 327 of 426 eligible patients with negative margins (76,8%).</p> <p>Neoadjuvant therapy: 46/617 – chemotherapy: 22/46, preoperative radiation: 24/46</p> <p>Intraoperative radiation: 5 /617</p> <p>Postoperative adjuvant therapy: 448/561</p>				<p>to <b>bias</b> because stapler were more likely to be used early in our series when pathologic assessment was not as systematic</p> <p>Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and portal vein resection with reconstruction were performed in more recent years, coinciding with a more standardized pathologic evaluation of specimens at our institution.</p>
<b>Fujita 2010</b>	retrospective Studie	<p><b>Indikation:</b> patients who underwent distal pancreatectomy with regional lymph node dissection in pancreatic body or tail carcinoma N= 67</p> <p>n=58 with histologically proven ductal adenocarcinoma of the pancreatic body or tail</p> <p>Alter (mean) 64,2 Jahre (40-81), 56% Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> tumor size: mean 4,02 cm; stage (IA / IB / IIA / IIB / III and IV): 3, 6% / 4, 8% / 8, 16% / 31, 62% / 4, 8%; positive lymph nodes: 30 (60%); R0 resection: 90%), R1:10%</p> <p><b>Behandlung:</b> distal pancreatectomy with regional lymph node dissection – regional (N1) and peripancreatic lymph nodes (N2) routinely resected</p> <p>1461 LN were resected from 50 patients (mean 29,2 nodes/patient), 89 LN (6,1%;</p>	<p>N1 – LN along the common hepatic artery, splenic artery, or inferior margin of the pancreas, or those at the splenic hilum;</p> <p>N2 – LN along the left gastric artery, around the celiac artery, along the superior mesenteric artery, or along the middle colic artery;</p> <p>N3 – paraaortic LN</p> <p><b>N1 subdivision for LN metastasis:</b> LN attached to the pancreas - (1) located under the serosal layer and (2) within 3 mm of the parenchyma, being recognized only on histopathological evaluation; other LN</p> <p>Tumor size (≤4 cm vs. &gt;4 cm)</p>	Operation aller Patienten	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 22,2 Monate (1-139,8)</p> <p>The patients' medical records were reviewed to identify the clinical stage of the disease, surgical procedures, histopathological findings of the lesions, incidence of postoperative events, and outcome.</p>	<p><b>2b-</b></p> <p><b>Limitations:</b> Some conditions of the patients may have been falsely diagnosed as negative for the lymph nodes attached to the pancreas because of the small size of both the nodes and the slices prepared for histological evaluation; therefore, excluded information could have biased the results of the study. Furthermore, our study covered an almost 15-year period, during which preoperative diagnostic accuracy and postoperative follow-up regimens differed. However, histopathological explorations were per-</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		mean 1,8 nodes/patient) were histologically metastatic;LN attached to the pancreas (633/1461, 43,3%) – 69/89, 77,5% of metastatic LN	Serosal invasion Retropancreatic tissue invasion Splenic vein invasion Splenic artery invasion Extrapancreatic nerve plexus invasion Lymphatic invasion Venous invasion Intrapancreatic nerve invasion (ne0, 1 vs. ne2, 3) Differentiation (well vs. moderate or poor) Lymph node metastasis			formed consistently, which may even be considered a strength of the study.
<b>Gaedcke 2010</b>  Langenbecks Arch Surgery	Mono-zentrische Studie  1996-2005 retrospektiv 04/2006-07/2008 prospektiv  Deutschland	<b>Indikation:</b> Histopathological inclusion criteria were diagnosis of either pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), distal bile duct adenocarcinomas (DBD), or periampullary adenocarcinoma (PAC).  <b>Ausschluss:</b> 35 patients (another histology)  N=215  <b>Befallsmuster:</b> T stage (T1 / T2 / T3 / T4): 2 (3,1%) / 1 (1,5%) / 50 (76,9%) / 12 (18,5%); N0/N1: 12 (18,5%) / 53 (81,5%); R0/R1: 51 (39,2%) / 79 (60,8%)  <b>Behandlung:</b> PPPD or Kausch-Whipple procedure  <b>1996-2005</b> , all specimens were worked up by pathologists specializing in gastrointestinal pathology. The location, histological tumor type, size of tumor,	<b>R0/R1 classification (1996-2005 UICC vs. 2006-2008 RCP)</b> Site of R1 No. of infiltrated sites According to the UICC criteria, the operation was considered as potentially curative (R0) if the RMs and organ surfaces were free of tumor cells, whereas histopathologically verified tumor cell infiltration was defined as R1 resection. In cases of macroscopically visible tumor tissue, the resection was classified R2. Applying the definition of The Royal College of Pathologists (RCP), the specimens were classified R1 if tumor cells were within 1 mm of the	Operation aller Patienten und histologische Aufarbeitung der Resektate.	<b>Mortality</b> <b>Follow-up:</b> k. A.	<b>4</b>  (fehlende Adjustierung für Störgrößen, keine Angaben zur Nachverfolgung)

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>and lymph node involvement were defined. Assessment of the RM included the common bile duct, the pancreatic transection margin, the duodenal and jejuna resection plane, and the anterior and posterior surface. Additionally, vascular, lymphatic, and perineural invasion were reported if present.</p> <p><b>04/2006-07/2008</b>, organ surfaces and RMs of the pancreatic head resection specimen were stained according to a well-defined five-color code: the anterior (ventral) surface was painted black, the posterior (dorsal) surface white, the groove of the superior mesenteric vein (SMV) green, the pancreatic transection margin yellow, and mesopancreas red. The mesopancreas was defined as the soft tissue between the superior mesenteric artery and the pancreatic parenchyma and contains lymphatic, nervous, and vascular structures. Since its identification is challenging, especially after formalin fixation, the mesopancreas was stained directly after removing the specimen from the situs, while the other parts were colored after formalin fixation for 24 to 36 h. All staining procedures were performed by the operating surgeon or by a surgeon present during the procedure.</p>	RM.			
<b>Jamieson 2010</b>	retrospektive Studie,	<b>Indikation:</b> patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)	Tumor stage (T2 vs. T3) Lymph node status (N0 vs. N1) Tumor size ( $\leq 30$ mm vs. $> 30$ mm) Tumor grade (low vs. high) Perineural invasion	classic or pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy	<b>Survival Mortality</b>  <b>Follow-up:</b> Follow-up comprised a standardized protocol of out-patient Reviews, Length of	<b>2b</b>
Ann Surg	mono-zentrisch  01/1996-12/2007	<b>Ausschluss:</b> lesions other than PDAC (e.g., ampullary, duodenal or distal bile duct adenocarcinomas, mucinous cystadenocarcinomas or intraductal papillary mucinous neoplasms)				

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
	Großbritan- nien	<p>N=148</p> <p>Alter (&lt;65/&gt;65 Jahre): 56% / 44% Sex (m/w): 49% / 51%</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumor stage (T2/T3): 9,5% / 90,5%; lymph node metastasis (no/yes): 28/120; Tumor grade (low/high): 99/49; perineural invasion: 137; venous invasion: 73; lymphatic invasion: 39; resection margin status (R0/R1): 39/109</p> <p><b>Behandlung:</b> vascular resection: 18 Patienten</p> <p>Adjuvante Chemotherapie (ja/nein): 42% / 58%</p>	<p>Venous invasion Lymphatic invasion Resection margin status (R0 vs. R1)</p> <p>Detailed resection margin status assessed by three senior pathologists</p> <p>4 pancreatic margins (pan- creatic transection, medial, posterior, and anterior sur- face) are identified and inked with different colors <u>Medial margin</u> is taken essentially as a column running down from, and as wide as, the <u>pancreatic transection margin</u> and contains the beds of the major mesenteric vessels. The <u>anterior margin</u> com- prises of the pancreatic surface lying in front of the medial margin. The <u>poste- rior margin</u> comprises of the usually smooth pancreatic surface lying behind the medial margin. Thereafter 3 cuts are made from the luminal aspect of the se- cond part of the duodenum into the head of the pan- creas, in a transverse plane and the specimen left to fix for 24 to 48 hours.</p>		<p>survival following sur- gery and cause of death were obtained from our database and validated using the NHS Scotland Infor- mation Services De- partment The last follow-up period for patients still alive was December 2008.</p>	
<b>Kanda 2010</b>	retrospektive, monozen-	<b>Indikation:</b> patients who underwent distal pancreatectomy for pancreatic body and tail cancer, excluding cases	invasion of SA (Milzarterie) (ja/nein)	Distal pancreatectomy with splenectomy ligating and dissecting at the root	Endpunkte:	<b>2b</b> retrospektive Analyse



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
	trische Studie  10/1981-12/2008  Japan;	that were not resect able N= 51 Alter: 62.7 Jahre (38–79); 66.7% Männer <b>Befallsmuster:</b> Tumor location (body/tail): 37/14; Histopathologic type (Well / Moderate / Poor / Papillary / Mucinous /Adenosquamous): 5/ 31/ 5/ 6/ 1/ 3 UICC (6th) p stage IA, IB, IIA, IIB, III, IV: 2/ 5/ 20/ 24/ 0; SA (Invasion Milzarterie): 17 (33.3%) cases. SV(Invasion Milzvene): 24 (47.1%) cases  <b>Behandlung:</b> OP Distal pancreatectomy: 51; Intraoperative radiation therapy: 30	invasion of SA vs. unresectable cases invasion of SV (Milzvene) invasion of SV vs. unresectable cases Tumordurchmesser (≥ 2cm) anterior serosal invasion Tumor location (tail) Tumor differentiation (poor)  Retroperitoneal invasion Splenic artery invasion Splenic vein invasion Perineural invasion Lymph node metastasis Lymph vessel invasion Peritoneal washing cytology Infiltration at margins	of the splenic artery (SA) was performed as a radical resection (D2) for all cases	follow-up: Ø 17.1 Monate oder bis Tod der Patienten	einer prospektiven Datenbank
<b>Konstantinidis 2010</b>  J Gastro-intest Surg	retrospektive Studie  mono-zentrisch  01/1993-07/2008  USA	<b>Indikation:</b> patients who underwent pancreatic resection for adenocarcinoma <b>Ausschluss:</b> pancreatic adenocarcinoma arising within intraductal papillary mucinous neoplasms Patients who had both direct and regional lymph node involvement were also excluded from further analysis. N=517 Alter (median) 67 Jahre (33-90), 47% Männer <b>Befallsmuster:</b> Tumor size: median 3 cm (0,3-12,5); surgical margins R0 360 (69,6%); T stage: T1 19 (3,7%), T2 40 (7,7%), T3 458 (88,6%); Grade: well 18	<b>“direct”</b> invasion of a node by tumor: presence of a continuous column of tumor cells extending from the intra- or extrapancreatic portion of the primary lesion to the involved LN  <b>“regional”</b> nodal metastasis: lack of this continuity between the primary pancreatic lesion and the lymph node  N0 vs. N1 LNR (<0,2 vs. ≥0,2)	Operation aller Patienten	<b>Survival Mortality</b>  <b>Follow-up:</b> median 16 Monate, mean 24,9 (0-166)	<b>2b</b>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>(3,5%), moderate 282 (54,5%), poor 205 (39,7%), other 12 (2,3%); perineural invsion 407 (78,7%); lymphatic invasion 220 (42,6%); vascular invasion 222 (42,9%)</p> <p>A single positive LN: 89 (17,2%); direct node invasion: 26 (29,3%), regional node invasion: 63 (70,8%)</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy 436 (84,3%), distal pancreatectomy 73 (14,1%, total pancreatectomy 8 (1,5%))</p>	Single positive node vs.≥2 positive nodes			
<b>Murakami 2010</b>	retrospektive und mono-zentrische Studie	<p><b>Indikation:</b> Patienten erhielten pancreatic resection with regional and para-aortic lymph node dissection nach präoperativer Diagnose ohne apparent para-aortic lymph node metastasis.</p> <p>Ausschluss von: Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma derived from an intraductal papillary-mucinous neoplasm (16 patients) or a mucinous cystic neoplasm (one patient)</p> <p>N= 103</p> <p>Alter 67 Jahre (Range 31-83), 48,5 % Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumorlokation im Pankreas Kopf (73 patients)/in body or tail (30 patients);</p> <p><b>Behandlung:</b>(keine Tumor resection if distant metastasis, invasion to the celiac or superior mesenteric artery, and apparent para-aortic lymph node metastasis were found by preoperative examinations.)</p> <p>Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (65 von 103), conventional pancreatoduodenectomy (4 von 103), distal pancreatectomy with splenectomy (30</p>	<p>Lymphknotenmetastasen ja/nein</p> <p>para-aortic Lymphknotenmetastasen ja/nein</p> <p>kein Lymphknoten-befall/Lymph-knotenbefall ohne para-aortic lymph node-Beteiligung/ Lymphknotenbefall mit para-aortic lymph node-Beteiligung</p> <p>Tumorgröße (&lt; 2cm vs. ≥ 2cm)</p> <p>Tumordifferenzierung (well vs. moderate and poor)</p> <p>Anterior serosal invasion (ja/nein)</p> <p>Retroperitoneal tissue invasion (ja/nein)</p> <p>Choledochal invasion (ja/nein)</p> <p>Duodenal invasion (ja/nein)</p> <p>Portal or splenic vein invasion (ja/nein)</p> <p>Extrapancreatic nerve</p>	alle Patienten wurden operiert (Tumorresektion)	follow-up für 5 Jahre nach OP (CT aller 2 Jahre)	<b>2b</b> retrospektive Auswertung; keine Angaben zur prospektiven Planung, zur Repräsentativität und über Vollständigkeit; Behandlungen nach prä-OP Untersuchung/pathologischer Diagnose-keine Aussage über standardisierte Behandlung

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>von 103), and total pancreatectomy (4 von 103).</p> <p>Postoperative chemotherapy (71 von 103): intra-arterial chemotherapy (3 patients), intravenous chemotherapy alone (7 patients), and intravenous and oral chemotherapy (61 patients); (Postoperative adjuvant chemotherapy was administered beginning in 1999 and no patient received radiation therapy during the study periods.)</p> <p>mean dissected lymph nodes (29 von 103 (range: 2–75)), mean number of dissected para- aortic lymph nodes (5 von 103 (range: 1–26)).</p> <p>There were 72 tumors (70%) with lymph node metastasis and 31 (30%) without lymph node metastasis. The number of involved lymph nodes ranged from 1 to 40 (median 3). Para-aortic lymph node metastasis was found in 18 patients (17%). The number of involved para-aortic lymph nodes ranged from 1 to 16 (median 2).</p>	<p>plexus invasion (ja/nein)</p> <p>surgical margin (positiv vs. negativ)</p> <p>UICC pT (pT1,2 vs. pT 3)</p> <p>UICC stage (IA, IB vs. IIA, IIB, III, IV)</p>			
<b>Murakami 2010b</b>	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> patients with pancreatic ductal carcinoma, who underwent R0 or R1 pancreatectomy with regional node dissection</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients with pancreatic ductal adenocarcinoma derived from an intraductal papillary-mucinous neoplasm (16 patients) or a mucinous cystic neoplasm (1 patient)</p> <p>Tumor resection was abandoned if distant metastasis, invasion to the celiac or superior mesenteric artery, or apparent para-aortic lymph node metastasis were found by preoperative examinations</p>	<p>LNR 0 vs. 0&lt;LNR&lt;0,1 vs. 0,1 ≤LNR&lt;0,2 vs. LNR≥0,2</p> <p>Lymphknotenmetastasen ja/nein</p> <p>Tumorgröße (&lt; 2cm vs. ≥ 2cm)</p> <p>Tumordifferenzierung (well vs. moderate and poor)</p> <p>Anterior serosal invasion (ja/nein)</p> <p>Retroperitoneal tissue invasion (ja/nein)</p> <p>Choledochal invasion</p>	alle Patienten wurden operiert (Tumorresektion)	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Recurrence</b></p> <p><b>Follow-up:</b> patients were followed regularly in outpatient clinics; CT was performed twice a year for the first 5 years after surgery. Beyond that, information on outcomes was collected by telephone or personal</p>	<p><b>2b</b></p> <p>retrospektive Auswertung; keine Angaben zur prospektiven Planung, zur Repräsentativität und über Vollständigkeit; Behandlungen nach prä-OP Untersuchung/pathologischer Diagnose-keine Aussage über standardisierte Behandlung</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>N= 119</p> <p>Alter median 68 Jahre (Range 31-87), 50,5 % Männer,</p> <p><b>Befallsmuster:</b> Tumorlokation im Pankreaskopf (88 patients – 74%)/in body or tail (31 patients – 26%)</p> <p>Tumor size: median 3,0 cm (0,7-10,0)</p> <p>R0/R1: 66% / 34%</p> <p><b>Behandlung:</b></p> <p>Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy (71/119), conventional pancreatoduodenectomy (13/119), distal pancreatectomy with splenectomy (31/119), and total pancreatectomy (4/119). Portal or superior mesenteric vein resection due to tumor invasion: 37/119</p> <p>Postoperative chemotherapy (91/119 – 76%): intra-arterial chemotherapy (3 patients), intravenous chemotherapy alone (7 patients), and intravenous and oral chemotherapy (81 patients); (Postoperative adjuvant chemotherapy was administered beginning in 1999 and no patient received radiation therapy during the study period.)</p> <p>Median number of evaluated lymph nodes 28 (range 2–75); median number of metastatic lymph nodes 3 (range 1-40); N0 34%, 1 metastatic LN 13%, ≥2 metastatic LN 53%</p> <p>The number of metastatic lymph nodes ranged from 1 to 40 (median 3). The median number of lymph nodes examined in node-negative patients was 21 compared with a median of 30 lymph nodes in node-positive patients.</p>	<p>(ja/nein)</p> <p>Duodenal invasion (ja/nein)</p> <p>Portal or splenic vein invasion (ja/nein)</p> <p>Extrapancreatic nerve plexus invasion (ja/nein)</p> <p>resection margin (positiv vs. negativ)</p> <p>UICC pT (pT1,2 vs. pT 3,4)</p> <p>UICC stage (IA, IB vs. IIA, IIB, III, IV)</p>		<p>interview.</p>	

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs-zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
<b>Showalter 2008</b> RTOG 9704 <b>I J Radiation Oncology</b>	Secondary analysis ?-zentrisch USA	<b>Indikation:</b> pancreatic cancer (PC) N=445 <b>Befallsmuster:</b> median total nodes examined (TNE) 9 (1-46) in the 5-fluorouracil treatment arm; 11 (1-56) in the gemcitabine treatment arm Median number of positive nodes (NPN) 1 (0-18) for all patients <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy (PD) followed by adjuvant chemoradiation (CRT) with extended lymphadenectomy	TNE NPN (0 vs. 1-3 vs. >3)	Operation aller Patienten	OS DFS	<b>2b</b>
<b>Wasif 2010</b> Ann Surg Oncol	retrospektive Studie multizentrisch 1991-2005 USA	<b>Indikation:</b> histology codes 8000, 8010, 8020, 8021, 8140, 8141, and 8500 used to identify all patients with a diagnosis of adenocarcinoma of the pancreas <b>Ausschluss:</b> patients who did not undergo cancer-directed surgery; patients with no histological confirmation of the diagnoses and cases identified from autopsy reports only Only patients with complete data were included in the multivariate analysis (5935/8082). N= 8082 medianes Alter: 66 Jahre; 50,4 % männlich <b>Befallsmuster:</b> 996 (12%) patients did not have tumor grade recorded. Tumor location: head 85,5%, body 5%, tail 9,5%; tumor size: median 3,1 cm; lymph node status: positive 60,3%; number of nodes examined: median 8; number of positive nodes: median 2,1; AJCC state (IA / IB / IIA / IIB / III / IV): 4,3% / 8,1% / 24,6% / 49,5% / 6,8% / 6,7%;	"low-grade" group (1 – well differentiated and 2 – moderately differentiated) vs. "high-grade" group (3 – poorly differentiated and 4 – undifferentiated) Node status (negative vs. positive) Tumor size (<2 cm vs. >2 cm) Stage IIA Stage IIB	Operation aller Patienten	<b>Survival Follow-up:</b> k. A.	<b>2b</b> The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results ( <b>SEER</b> ) tumor registry database: the current standard for accuracy of the data in the registry is an error rate of less than 5%; no information on chemotherapy is reported Patients with incomplete data were excluded from regression analysis. We cannot account for variability among SEER regions in pathology protocols used to assess tumor grade, as well as interobserver variability among pathologists. Margin status is not recorded in SEER.

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p><b>Behandlung:</b> surgery: whipple procedure 82,4%, distal pancreatectomy 9,3%, total pancreatectomy 8,3%</p> <p>Radiation: 42,7%</p> <p>Chemotherapy: not reported.</p>				
<p><b>Hartwig 2011</b></p> <p>Annals of Surgery</p>	<p>retrospektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p> <p>10/2001-08/2009</p> <p>Deutschland</p>	<p><b>Indikation:</b> pancreatic resection performed in patients with a primary pancreatic adenocarcinoma</p> <p><b>Ausschluss:</b> ampullary carcinomas or carcinomas of the distal bile duct N=1071</p> <p>Alter: median 65,4 Jahre; 56% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> tumor location: head 73,2%, corpus 9,1%, tail 8,5%, &gt;1 location 9,2%; histology: pancreatic ductal adenocarcinoma 90,3%, undifferentiated pancreatic carcinoma 1,2%, adenosquamous carcinoma 2,4%, cystic adenocarcinoma 0,3%, malignant IPMN 5,8%; T stage: Tis 2%, T1 2,2%, T2 1,7%, T3 88,5%, T4 5,7%; positive lymph nodes: 76,1%; median LNR: 0,17 (0,09-0,31); median no. of LN evaluated: 22 (15-29); distant metastasis: 8%; R0 revised: 24%, R0 old: 25,4%, R1 revised: 40,5%, R1 old: 4,8%, R2: 5,3%; grading: G1 3%, G2 66,6%, G3/4 30,4%; AJCC stage: 0 2%, IA 2%, IB 0,8%, IIA 17%, IIB 65,3%, III 5%, IV 8%</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatic head resection 712 patients (66,5%), distal pancreatectomy 199 patients (18,6%), total pancreatectomy 160 patients (14,9%)</p>	<p><b>Resection margin status</b></p> <p>The margin resection status (R-status) was defined according to general recommendations before June 2005 when R1 was defined as tumor formations invading the resection margin. Starting June 2005, pathologic repositing included a standardized examination of resection specimens with inking of the resection margins, and R1 was defined as a distance of the tumor from the resection margin of ≤1 mm.</p>	Operation aller Patienten	<p><b>Survival Mortality</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 17 Monate (1-92)</p> <p>To assess long-term survival, data from our pancreatic outpatient clinic was used. For those patients whom were not included in our follow-up program, patients, general practitioner, relatives, and insurance companies were contacted by telephone and asked for patient survival, or the documented day of death.</p> <p>Follow-up was incomplete for 53 patients (5%). Of those, 36 patients were resected in 2009 and had a follow-up time of less than 6 months.</p>	2b
<b>Kanda 2011</b>	mono-zentrische, retrospektive Studie	<b>Indikation:</b> resected pancreatic invasive adenocarcinoma, in which the status of LN involvement was well known; patho-	ohne LN-Metastasen vs. mit LN-Metastasen	pancreatectomy with extended lymphadenectomy for pancreatic can-	follow-up: mean period von 15.6 Monate oder	2b retrospektive Datenaus-

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
	die  10/1981-09/2009  Japan,	logically diagnosed with pancreatic invasive adenocarcinoma ( <b>Resectable Pancreatic Cancer</b> ) N= 429 Alter 62.8 Jahre (Range 35 - 83), 64 % Männer, <b>Befallsmuster:</b> Lymph node metastasis was confirmed pathologically in 289 patients (67.4%). Tumor location was divided into the head of the pancreas (304 cases), the body and tail (78 cases), or diffuse type (tumor straddling the border between the pancreas head and body, 47 cases). UICC staging I, II, III and IV: 18, 304, 15, and 92 cases <b>Behandlung:</b> extended lymphadenectomy (D2 + para-aortic LN sampling) during a period of 28 years. Intraoperative radiation therapy at 30 Gy was performed to the retroperitoneum and nerve plexus around the root of the superior mesenteric artery after pancreatectomy, when available.  A total of 78 total pancreatectomies, 278 pancreatoduodenectomies, and 73 distal pancreatectomies were performed. A total of 279 patients (65.0%) underwent portal vein resection.	Tumorgröße (≥ 2.0 cm) Anterior serosal infiltration Retroperitoneal invasion Biliary invasion Duodenum invasion Portal vein invasion Arterial invasion Perineural invasion Infiltration at margins	cer.	bis Tod	wertung; keine Angaben zu Repräsentativität, Standardisierte Behandlung und Vollständigkeit der Studie, 15.6 Monate follow up ausreichend; Störgrößen wurden ebenfalls im prognostischen Modell (multivariat) untersucht;
<b>La Torre 2011</b>	retrospektive Studie  J Surg Oncol  mono-zentrisch  04/2003-	<b>Indikation:</b> patients who underwent pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma with standard lymphadenectomy (level I LN) N=101 Alter ?, 53% Männer, <b>Befallsmuster:</b> tumor location: head 89 (88%), neck 9 (9%), tail 3 (3%); tumor	LNR (0 vs. 0-0,199 vs. 0,2-0,399 vs. >0,4)	Operation aller Patienten	<b>Survival Mortalität</b>  <b>Follow-up:</b> median 32 Monate (12-56) There were no patients lost at follow-up.	<b>2b</b> In our study, a stage migration phenomenon was revealed between Stage IIB patients with a LNR >0,2 and Stage III patients, since it was demonstrated that these two groups of patients

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
	11/2009 Italien	differentiation: G1 9%, G2 49%, G3 39%, G4 4%; positive lymph nodes: 64 (63%); R0 resection: 69%, R1: 31%; pT stage: pT1 12 (11,8%), pT2 16 (15,8%), pT3 65 (64,3%), pT4 7 (6,9%) <b>Behandlung:</b> pancreaticoduodenectomy 90, 89% (PPPD 57, Whipple 33), distal resection 9%, total pancreatectomy 2% Mean no. of nodes examined: 19,8 (3-26); <12 resected LN 13,4%; median LNR 0,045; median LNR for N1 patients 0,155 Adjuvant therapy: 26 patients			Patients were followed up at regular intervals after discharge either by clinical examination or by contacting their General Practitioner and Oncologist, to obtain information about progression of the disease or cancer death.	did not differ in terms of survival. The lack of statistical significance, in the last analysis presented herewith, may, however, be related to inadequate statistical power (type II error), given the relatively small number of patients evaluated.
<b>Lee 2011</b> J Korean Med Sci	prospektive Studie monozentrisch 2005-2006 Korea	<b>Indikation:</b> macroscopically curative resection for invasive ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: ( <b>Resectable Pancreatic Cancer</b> ) N=48 Alter: median 62 Jahre (Range 43-78), 66,7 % Männer <b>Befallsmuster:</b> Lymph node metastasis was confirmed pathologically in 31/48 patients (64,6%) – 104/1221 (8,5%) resected lymph nodes; LN micrometastasis in 5/17 N0 patients (29,4%). Resected lymph nodes included: posterior pancreatoduodenal LN, LN around the celiac axis, common hepatic artery, hepatoduodenal ligament, and superior mesenteric artery, and para-aortic LN A tumor-free margin was achieved in all patients.. TNM stage (UICC classification 2002): pT1 - 1/48 (2%), pT3 – 47/48 (98%); Tumor differentiation: moderate – 46/48 (96%) poor – 2/48 (4%)	<b>Overt LN metastasis</b> vs. without overt LN metastasis (metastasis detected during a routine histologic examination by HE staining <b>LN micrometastasis</b> vs without LN micrometastasis (metastasis missed by a routine HE staining but detected by an aticytokeratin antibody immunohistochemical study)	Operation aller Patienten (pancreatectomy with extended lymphadenectomy for pancreatic cancer)	Survial (determined from surgery to death or most recent follow-up)  Follow-up: median 20 Monate (5-41,9) All patients were followed-up after discharge by plain-film radiography every 1-3 months, and CT every 3-6 months.	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen



Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<p>Angiolymphatic invasion: 54%; perineural invasion: 81%; venous invasion: 17%</p> <p><b>Behandlung:</b> pancreatoduodenectomy: 12/48 (25%), pylorus preserving pancreatoduodenectomy: 36/48 (75%)</p> <p>1221 retrieved LN (25,4 nodes/patient): 836 regional, 160 paraaortic, 225 paragastric or paracolic nodes) – 208 sampled LN (4,3 nodes/patient)</p> <p>No patients received any preoperative chemotherapy or radiotherapy..</p>				
<b>Pai 2011</b>	<p>Retrospektiv Multi-zentrisch (2 Krankenhäuser)</p> <p>1995-2009</p> <p>Kalifornien</p>	<p><b>Indikation:</b> primär invasives ductal adenocarcinoma of the pancreas. Pathologische Diagnose als T3 (nach 7ter Auflage des AJCC; definiert als "tumor extending beyond the pancreas but without the involvement of the celiac axis or superior mesenteric artery")</p> <p>Nur node- negative Tumore mit <math>\geq 12</math> peripancreatic lymph nodes were included in this study</p> <p>N= 380</p> <p>medianes Alter 67Jahre (range 38 - 89), 54 % Männer,</p> <p>Ausschluss von: ductal adenocarcinomas associated with intraductal papillary mucinous neoplasm or mucinous cystic neoplasm and adenocarcinomas with a mixed endocrine or acinar component; Ductal adenocarcinomas limited to the pancreas (ie, pT1 and pT2 tumors) and those with distant metastatic disease were specifically excluded from this study.)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> mediane Tumorgroße 3.0 cm (range 1.2-11.5); Grade (well/moderately/poor): gruppenspezifisch</p>	<p>Ndi vs. N0</p> <p>N0 vs. N1</p> <p>N1 (1-2) vs. Ndi</p> <p>Tumorgroße &lt; 2 cm vs. <math>\geq 2</math> cm</p> <p>Grade (well or moderately/poorly differentiated)</p> <p>Tumorränder (Negativ/Positiv)</p>		<p>follow-up-Daten für alle Patienten verfügbar:</p> <p>Median follow up 10 Monate (range, 2-159)</p>	<p><b>2b</b></p> <p>retrospektiver Vergleich klinischer Endpunkte von Patienten mit pancreatic ductal adenocarcinoma und direkter Invasion des Primärtumors in peripankreatische Lymphknoten vs. Patienten ohne Lymphknoten-beteiligung vs. Patienten mit true lymphatic regionale Lymphknoten-metastasen</p>

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
		<b>Behandlung:</b> Pankreatocoduodenectomy (92 %), distale Pankreatektomie (7 %); Totale Pankreatektomie (1 %)				
<b>Sahin 2011</b>	retrospektive Studie  10/1991 bis 11/2010  Japan;	<b>Indikation:</b> resektabler Pankreastumor im pancreatic body and tail nach radikal. Pankreatektomie mit lymph node dissection (Ausschluss von: Patienten mit distant metastasis or locally advanced disease) N = 85 Alter: median 63.5 Jahre (38-79); 71.3% Männer <b>Befallsmuster:</b> Tumor Location Body/ Tail: 70 / 15 LN-Metastasen bei 40 Patienten (47.1%) <b>Behandlung:</b> Operation Distal pancreatectomy/Total pancreatectomy: 76 (98%) / 9; Vascular Resection - Portal vein resection/Major artery resection: 20/2 Histopathologic Type - Well / Moderate / Poor / Papillary / Adenosquamous: 8/58/11/5/3; UICC (7th) Stage IA / IB / IIA / IIB / III / IV: 2/2/28/35/2/16	Metastasen in $\geq 5$ vs. $< 5$ Lymphknoten; ratio $\geq 0.2$ vs. $< 0.2$ Metastasierter Lymphknoten; mit Befall der Lymphknoten vs. ohne Befall der Lymphknoten; benachbarte LN vs. involvement of distant LN ohne LN-Metastasen vs. LN ratio $< 0.2$ poor tumor differentiation (body/tail) duodenal invasion (body/tail) arterial system invasion (body/tail) extrapancreatic nerve plexus invasion (body/tail)	OP aller Patienten	Endpunkte: Lokalisation, Anzahl und ratio metastasierter Lymphknoten, Median Survival	<b>2b-</b> retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegten Datenbank; keine Angaben zu follow-up-Periode
<b>Shimada 2011</b>	Retrospektive Studie  Pancreas  monozentrisch  01/2004-12/2008	<b>Indikation:</b> patients with invasive ductal carcinoma located in the pancreatic head who underwent a macroscopic curative resection – histologically confirmed to have the common type of invasive ductal adenocarcinoma N = 153 Alter: median 65 Jahre; 62% Männer <b>Befallsmuster:</b>	Positive Lymphknoten (N0 vs. N1) Tumordurchmesser ( $\leq 3,5$ vs. $> 3,5$ cm) Resektionsrand (R0 vs. R1) Lymphatic invasion ( $< 2$ vs. $\geq 2$ ) Venous invasion ( $< 2$ vs. $\geq 2$ )	OP aller Patienten	<b>DFS Survival</b>  <b>Follow-up:</b> all of the patients were followed until death or last contact – each visit included a measurement of CA19-9 level; US or	<b>2b</b> Two patients (1,3%) died of other causes.

Artikel	Studientyp	Patienten	Prognost. Merkmal und Cut-off	Intervention bei vs. ohne Metastasen	Endpunkte mit Nach- verfolgungs- zeitraum	Evidenzstufe / Verzerrungsrisiko /
	Japan	<p>Tumor size: median 3,5 mm</p> <p>TNM (UICC 6th) IA/IB/IIA/IIB/IV: 2 (1%) / 3 (2%) / 31 (20%) / 99 (65%) / 18 (12%)</p> <p>LN-Metastasen bei 117 Patienten (76,5%)</p> <p>Histologic intrapancreatic nerve invasion (ne0/ne1/ne2/ne3): 7 (4,5%) / 38 (25%) / 85 (55,5%) / 23 (15%)</p> <p><b>Behandlung:</b></p> <p>Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: 103 (67,5%), pancreaticoduodenectomy: 42 (27,5%), total pancreatectomy: 8 (5%)</p> <p>Portal vein resection and reconstruction: 54 (35%)</p> <p>Intraoperative radiotherapy (IORT): 14%</p> <p>Adjuvant chemotherapy: 16%</p>	<p>Intrapancreatic nerve invasion (&lt;2 vs. ≥2)</p> <p><b>Intrapancreatic nerve invasion:</b> no invasion (ne0) vs. slight invasion (ne1 – 1-3 points) vs. moderate invasion (ne2 – 4-8 points) vs. marked invasion (ne3 - &gt;8 points) under low-power magnification (x 100)</p>		<p>CT performed at 3-month intervals; radiologic evidence of tumor recurrence was accepted without a biopsy.</p>	

Tabelle 3.1.17b: Ergebnisse aktueller Studien zur Einstufung als R0 Resektion

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
<b>Garcea 2007</b>	62	Positive Lymphknoten (N0 vs. N1)	38 / 24	0.0008	N.A.	N.A.	N.A.	
	62	Tumordurchmesser ( $\leq 20$ vs. $> 20$ mm)	N.A.	P<0.0064	N.A.	N.A.	N.A.	
	46	Microvessel-Invasion (V0 vs. V1)	24/22	P<0.0008	N.A.	N.A.	N.A.	
	50	Perineural Invasion (neu 0 vs. neu 1)	22 / 28	P<0.0196	N.A.	N.A.	N.A.	
	62	Resektionsrand (R0 vs. R1)	48 / 14	P<0.0164	N.A.	N.A.	N.A.	
	62	Lymphknotenstatus als % of lymph node yield	N.A.	P<0.0001	N.A.	N.A.	N.A.	
<b>House 2007</b>	696	Lymph node status (N0 vs. N1)	243/453		Median survival 27/16 Monate	<0,001	1,81 (1,44-2,25)	90-day patient mortality rate: 4%
		$\geq 12$ LN examined (N0 vs. N1)		0,02	3-year survival 39%/22% 5-year survival 29%/13%	N.A.	N.A.	
	696	Histological grade (poor or undifferentiated)	239			<0,001	1,63 (1,34-2,05)	
	696	Positive resection margin	194			0,014	1,41 (1,14-1,75)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
<b>Kurahara 2007</b>	23	pN0 without LN micrometastases vs. with LN micrometastases	10/13	0,041	3-year survival 60%/19,2% 5-year survival 60%/0	N.A.	N.A.	
<b>Mitsunaga 2007</b>	75	Plexus invasion (present/absent)	49/26	0,007 0,009	Median survival: 371/707 Tage HR 2,2 (1,2-4,1)	N.A.	N.A.	
	49	Predominant mode (nerve bundle invasion vs. perineural space invasion and neurium invasion)	7/42	0,469 0,005	HR 1,5 (0,5-4,1) HR 2,4 (1,3-4,5)	N.A.	N.A.	
	49	Deepest mode (nerve bundle invasion vs. perineural space invasion and neurium invasion)	24/25	0,126 <0,001	HR 1,7 (0,9-3,4) HR 3,2 (1,6-6,3)	<0,001	2,1 (1,2-3,7)	
	49	Number of invaded mode (<3 vs. ≥3)	21/28	0,021 0,018	HR 2,2 (1,1-4,4) HR 2,3 (1,2-4,4)	N.A.	N.A.	
	49	Predominant differentiation (well vs. moderate or poor)	28/21	0,053 0,027	HR 1,9 (0,9-3,7) HR 2,9 (1,5-5,9)	N.A.	N.A.	
	49	Nerve thickness invaded (<125 µm vs. ≥125 µm)	17/32	0,103 0,004	HR 1,8 (0,9-3,7) HR 2,6 (1,4-5,0)	N.A.	N.A.	
	49	Cancer thickness (<100 µm vs. ≥100 µm)	25/24	0,005 0,055	HR 2,6 (1,3-5,1) HR 1,9 (0,9-3,8)	N.A.	N.A.	
	49	Distance to main tumor (<2500 µm vs. ≥2500 µm)	20/29	0,011 0,028	HR 2,5 (1,2-5,0) HR 2,1 (1,1-4,0)	N.A.	N.A.	
	49	Distance to pancreatic capsule (<2500 µm vs. ≥2500 µm)	26/23	0,149 <0,001	HR 1,6 (0,8-3,2) HR 4,8 (2,3-10,3)	<0,001	3,2 (1,7-6,0)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	49	Number of plexus invasion (<6 vs. ≥6)	22/27	0,030 0,012	HR 2,1 (1,1-4,2) HR 2,3 (1,2-4,5)	N.A.	N.A.	
	75	Invasive tumor size (≤3,0 cm vs. >3 cm)	38/37	<0,001	Ref HR 2,7 (1,6-4,6)	0,007	2,2 (1,2-3,8)	
	75	Predominant differentiation (well and moderate vs. poor)	65/10	0,199	Ref HR 1,6 (0,8-3,2)	N.A.	N.A.	
	75	Lowest differentiation (well and moderate vs. poor)	37/38	0,907	Ref HR 1,0 (0,6-1,7)	N.A.	N.A.	
	75	Retroperitoneal invasion (0, 1 vs. 2, 3)	31/44	0,260	Ref HR 1,4 (0,8-2,3)	N.A.	N.A.	
	75	Lymph vessel invasion (0, 1 vs. 2, 3)	52/23	0,038	Ref HR 1,8 (1,0-3,0)	0,116	1,6 (0,9-2,8)	
	75	Blood vessel invasion (0, 1 vs. 2, 3)	8/67	0,111	Ref HR 1,9 (0,9-4,2)	N.A.	N.A.	
	75	Intrapancreatic neural invasion (0, 1 vs. 2, 3)	21/54	0,243	Ref HR 1,4 (0,8-2,6)	N.A.	N.A.	
	75	UICC pT (pT3 vs pT1 or pT2)	71/4	0,002	HR 5,7 (1,9-17,1)	N.A.	N.A.	
	75	UICC pN (pN0 vs. pN1)	12/63	0,018	HR 2,6 (1,2-5,8)	0,100	2,0 (0,9-4,7)	
	75	UICC pStage (IA, IB, IIA vs. IIB, III, IV)	15/60	0,095	HR 1,8 (0,9-3,6)	N.A.	N.A.	
	75	Tumor necrosis (absent vs. present)	52/23	0,004	HR 2,2 (1,3-3,7)	0,027	1,9 (1,1-3,3)	
	75	Fibrotic focus (absent vs. present)	33/42	0,293	HR 1,3 (0,8-2,2)	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	75	Portal vein invasion (absent vs. present)	57/18	0,863	HR 1,1 (0,6-1,9)	N.A.	N.A.	
	75	Portal vein invasion (absent vs. present)	41/34	0,152	HR 0,7 (0,4-1,2)	N.A.	N.A.	
Pawlik 2007	905	Tumor size $\geq 2$ cm		0,03	HR 1,36 (1,12-1,64)	0,04	1,24 (1,01-1,51)	Perioperative Mortalität (innerhalb von 30 Tagen post op): 1,9%
	749	Perineural invasion present	682	0,10	HR 1,33 (0,95-1,86)	0,46	1,14 (0,80-1,64)	
	698	Microvascular invasion present	357	0,39	HR 1,03 (0,55-1,92)	0,94	0,99 (0,81-1,22)	
	868	Tumor differentiation (well vs. moderate vs. poor)	26 449 393	0,04 0,001	1,00 1,81 (1,03-3,18) 3,09 (1,75-5,44)	0,30 0,02	1,00 1,55 (0,68-3,53) 2,57 (1,13-5,86)	
	905	R1 resection		0,01	HR 1,34 (1,14-1,58)	0,14	1,16 (0,95-1,42)	
	905	Positive LN (N1) vs. N0	718/187	0,001 0,001	HR 1,56 (1,26-1,93) 16,5/25,3 Monate	N.A.	N.A.	
	187	N0 patients <12 LN examined vs. $\geq 12$ LN examined		0,09	Median survival 22,1/33,2 Monate	N.A.	N.A.	
	718	N1 patients <12 LN examined vs. $\geq 12$ LN examined		0,82	5-year survival 10,4% / 13,3%	N.A.	N.A.	
	905	Total no. of nodes evaluated		0,42	HR 1,00 (0,99-1,01)	N.A.	N.A.	
	905	LNR (0 vs. >0-0,2 vs. >0,2-0,4 vs.	187 366 198	0,02 0,001 0,01	1,00 1,33 (1,03-1,34) 21,7 Monate 1,71 (1,31-2,22)	0,02 0,001	1,00 1,32 (1,03-1,68) 1,77 (1,36-2,30)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		>0,4	154	0,001 0,001 0,001	15,3 Monate 2,24 (1,70-2,91) 12,8 Monate	0,001	2,55 (1,75-2,70)	
<b>Raut 2007</b>	360	Resection status (R0 vs. R1)	300/60	0,026	27,8 (22,7-33) / 21,5 (17,3-25,6) Monate HR 1,42 (1,04- 1,93)	N.A.	N.A.	Perioperative Mortalität: 0,8% Major complications: 25,8%
	360	SMA margin only (R0 vs. R1)	307/53	0,14	HR 1,28 (0,92- 1,78)	N.A.	N.A.	
	360	N0 vs. N1	174/186	0,002	Median survival 31,9 (24,8-39,1) / 21,6 (18-25,1) Monate HR 1,46 (1,15- 1,87)	0,001	1,55 (1,21-1,99)	
	360	Tumor size (cm)	360	0,95	1,00 (0,89-1,11)	N.A.	N.A.	
	60	R1 and Tumor size (cm)		0,002	OR 1,50 (1,16- 1,93)	0,009	OR 1,42 (1,09-1,84)	
	60	R1 and N1		0,26	OR 1,38 (0,79- 2,42)	N.A.	N.A.	
<b>Zacharias 2007</b>	81	LN's resected: <20/≥20	36/45	0,920	20/16 Monate	N.A.	N.A.	Perioperative Mortalität: 1,2% 41 postoperative Komplikatio- nen in 32 (39,5%) Patienten.
	81	LN's invaded: 0-1/≥2	41/40	<0,0001	43/12 Monate	0,0001	≥2 vs. 0-1: <b>4,2</b> (2,4-7,5)	
	81	Tumor size: ≤30 mm/>30 mm	42/39	0,025	28/14 Monate	0,018	>30 vs. ≤30 mm: <b>1,9</b> (1,1- 3,1)	



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	81	Portal vein invasion: no/yes	63/18	0,048	22/12 Monate	N.A.	N.A.	
	81	Tumor differentiation: well moderately poorly	17 48 16	0,541	12 Monate 22 Monate 14 Monate	N.A.	N.A.	
	81	TNM pT-stage: pT1 or 2/pT3	8/73	0,341	32/16 Monate	N.A.	N.A.	
<b>Hellan 2008</b>	1915	Lymph nodes: 1-10	1365	<0,0001	<b>OS:</b> 15 Monate <b>3-yr-survival:</b> 22% (20-25) <b>5-yr-survival:</b> 15% (12-17) <b>OS:</b> <b>OS:</b> 20 Monate <b>3-yr-survival:</b> 33% (28-38) <b>5-yr-survival:</b> 24% (20-29) <b>OS:</b> 23 Monate <b>3-yr-survival:</b> 40% (28-51) <b>5-yr-survival:</b> 32% (21-44)	N.A.	N.A.	
		10-20	452					
		>20	98					0,0006
	675	Stage I -lymph nodes: 1-10	471	0,007	<b>OS:</b> 18 Monate <b>3-yr-survival:</b> 26% (21-31) <b>5-yr-survival:</b> 19% (14-23) <b>OS:</b> 25 Monate <b>3-yr-survival:</b> 40% (31-48) <b>5-yr-survival:</b> 31% (23-40) <b>OS:</b> 41 Monate	N.A.	N.A.	
		10-20	171					
		>20	33					0,05

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
					<b>3-yr-survival:</b> 56% (33-74) <b>5-yr-survival:</b> NA			
	1240	Stage IIA -lymph nodes: 1-10	894		<b>OS:</b> 14 Monate <b>3-yr-survival:</b> 20% (17-23) <b>5-yr-survival:</b> 13% (10-15)	N.A.	N.A.	
		10-20	281		<b>OS:</b> 18 Monate <b>3-yr-survival:</b> 28% (22-35) <b>5-yr-survival:</b> 20% (15-27)			
		>20	65		<b>OS:</b> 21 Monate <b>3-yr-survival:</b> 34% (21-47) <b>5-yr-survival:</b> 27% (15-41)			
<b>Hellan 2008</b>	675	Stage I – LN number: 10		0,002	HR 0,71 (0,57- 0,89)	N.A.	N.A.	
	1240	Stage IIA - lymph nodes: 0-16/>16		<0,0001	Median survival: 15/24 Monate HR 0,61 (0,48- 0,78)	N.A.	N.A.	
	1915	Lymph nodes: 0-16/>16		<0,0001	Median survival: 16/27 Monate HR 0,65 (0,53- 0,80)	N.A.	N.A.	
	1915	Lymph nodes: >10 vs. ≤10				<0,000 1	0,75 (0,67-0,86)	
	675	Stage I – LN: >10 vs. ≤10				<0,000 1	0,69 (0,56-0,86)	
	1240	Stage IIA – LN: >10 vs. ≤10				<0,000	0,79 (0,68-0,93)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
						1		
	1915	Stage I vs. stage IIA				<0,000 1	1,000 /1,31 (1,16-1,47)	
	1915	Tumor size: ≤20 mm vs. >20mm vs. unknown				<0,000 1 0,003	1,00 1,32 (1,15-1,51) 1,35 (1,11-1,66)	
	1915	Grade: well moderate poor/undifferentiated unknown				0,003 <0,000 0,28	1,00 1,33 (1,10-1,61) 1,66 (1,37-2,03) 1,17 (0,88-1,54)	
<b>Hellan 2008</b>	675	Stage I - Tumor size: ≤20 mm vs. >20mm vs. unknown				0,01 0,06	1,00 1,34 (1,07-1,69) 1,37 (0,99-1,89)	
	675	Stage I -Grade: well moderate poor/undifferentiated  unknown				0,0007 <0,000 1 0,13	1,00 1,85 (1,30-2,63) 2,15 (1,47-3,13) 1,45 (0,90-2,34)	
	1240	Stage IIA - Tumor size: ≤20 mm vs. >20mm vs. unknown				0,005 0,01	1,00 1,27 (1,08-1,51) 1,39 (1,07-1,79)	
	1240	Stage IIA - Grade: well moderate poor/undifferentiated unknown				0,33 0,002 0,75	1,00 1,12 (0,89-1,40) 1,45 (1,15-1,83) 1,06 (0,97-0,99)	
<b>Slidell 2008</b>	3941	Extent of disease (confined to the pancreas vs. local extension vs. distant metastases)	585 3000 356	<0,001 <0,001	1,00 1,48 (1,33-1,64) 2,79 (2,40-3,24)	0,004 <0,001	1,00 1,25 (1,07-1,46) 1,84 (1,48-2,30)	
	3649	Tumor grade (grade I vs. II vs. III and IV)	428 1904 1317	<0,001 <0,001	1,00 1,31 (1,16-1,48) 1,83 (1,61-2,08)	0,001 <0,001	1,00 1,29 (1,11-1,51) 1,77 (1,51-2,07)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	4005	Tumor size ( $\leq 2$ cm vs. $> 2$ cm vs. complete data vs. missing data)	669	$< 0,001$ $< 0,001$ 0,03	1,00	$< 0,001$ $< 0,001$	1,00	
			2749		1,57 (1,42-1,73)		1,45 (1,29-1,63)	
			587		0,99 (0,99-0,99)		0,98 (0,97-0,99)	
		Number of positive lymph nodes (complete data vs. missing data)		$< 0,001$ $< 0,001$	1,07 (1,06-1,08) 1,41 (1,27-1,56)	$< 0,001$	1,07 (1,04-1,09)	
	3478	Lymph node status (N0 vs. N1)	1507	$< 0,001$ $< 0,001$ $< 0,001$	1,00	$< 0,001$	1,00	
			1971		1,44 (1,33-1,55)		1,30 (1,16-1,47)	
					Median survival 18/12 Monate 5-yr survival 11,3% / 4,3%			
	LNR (0 vs. $> 0-0,2$ vs. $> 0,2-0,4$ vs. $> 0,4$ )	1507	$< 0,001$ $< 0,001$ $< 0,001$	1,00	$< 0,001$ $< 0,001$ $< 0,001$	1,00		
		696		1,24 (1,12-1,38)		1,24 (1,10-1,42)		
		612		1,45 (1,30-1,62)		1,50 (1,31-1,71)		
		602		1,92 (1,73-2,14)		1,82 (1,59-2,07)		
	Median survival 18 / 15 / 12 / 10 Monate							
1507	N0 1-11 LN examined vs. N0 $\geq 12$ LN examined		$< 0,001$	Median survival 16/23 Monate	N.A.	N.A.		
<b>Takao 2008</b>	101	Resection margin (R0 vs. R1 vs. R2)	60/30/11	$< 0,0001$	Median survival 18,2/4,6/5,5 Monate  3-year survival 39%/0/0 5-year survival 26%/0/0	N.A.	N.A.	Morbidity rates CR/ER groups: 23%/25%  Overall hospital mortality: 8%
	101	Type of resection (ER vs. CR)	40/61		5-year survival 26,2%/10,8%	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	72	pStage IIA/IIB (ER vs. CR)	31/41	0,04	5-year survival 30,6%/8,2%  10-year survival 19,1%/0	N.A.	N.A.	
<b>Boggi 2009</b>	99 (SG) <sup>73</sup>	Tumor invasion (no vs. yes)	64/ 44		1,3,5 year sur- vival:  66%/ 53%, 20%/ 16%, 17%/5/  Median: 17 (10- 24) / 14 (10-18) Monate  1,3,5 year sur- vival:  70%/56%, 20%/14%, 15%/14%  Median: 20 (13- 27) / 15 (12-18) Monate	0.03	risk of death due to cancer was 2.2 fold higher in pa- tients with tumour invasion reaching the tunica intima	
	76 (IVR) <sup>74</sup>		47/19					
	57 (SG)	Tumor invasion (limited to the tunica adventia or media vs. invasion reaching tunica intima)	34 / 23		1,3,5 year survi- val:  64%/ 40%, 23% / 4%, 11%/4%  Median: 20 (13- 27) / 11 (6-16) Monate	N.A.	N.A.	

<sup>73</sup> Patients with pancreatectomy with resection of peripancreatic vessels

<sup>74</sup> Isolated vein resection

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	???	Superficial vs. deep tumor invasion	N.A.		1,3,5 year survival: 64% / 46%, 20% / 8%, 16% / 8%  Median: 16 (9-23) / 12 (3-21) Monate	N.A.	N.A.	
<b>Campbell 2009</b>	163	RM status: R0 R1 ‚equivocal‘ R1 ‚unequivocal‘	35 57 71		25,4 (10,5-40,8) 15,4 (11,3-18,2) 12,6 (9,2-14,3) Monate (median survival)	N.A.	N.A.	30-day mortalities: 4 (2%)
		Tumor size		0,010	1,020 (1,005-1,036)	0,049	1,016 (1,000-1,033)	
	163	Poor tumor differentiation (analysed against well/moderate)	53	0,007	1,660 (1,152-2,392)	0,075	1,428 (0,965-2,112)	
		LNR (lymph node ratio)		<0,001	4,679 (2,003-10,930)	0,011	3,116 (1,304-7,444)	
	163	Resection margin positive	128	0,015	1,747 (1,117-2,734)	0,132	1,443 (0,896-2,324)	
<b>Chang 2009</b>	365	Tumor stage (IA/IB vs. IIA/IIB)	35/330	0,0432	Median DDS 21,8/15,6 Monate	N.A.	N.A.	30-day mortality: 4,1%
	365	Tumor differentiation (well/moderate vs. poor)	267/98	0,2559	Median DDS 17,1/16,2 Monate	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	365	Tumor location (head vs. body/tail)	295/70	0,0013	Median DDS 18,3/11,6 Monate	N.A.	N.A.	
	365	Tumor size ( $\leq 20$ mm vs. $> 20$ mm)	84/281	$< 0,0001$	Median DDS 27,9/15,5 Monate	N.A.	N.A.	
	365	Margins, 0 mm (clear vs. involved)	233/132	0,0003	Median DDS 19,6/13,2 Monate  3-year survival 28% / 16,1%  5-year survival 15,5% / 3,9%	N.A.	N.A.	
	365	Margins $\leq 0,5$ mm (clear $> 0,5$ mm vs. clear by 0-0,5 mm vs. involved)	200/33/132	0,0004 0,7969 0,1250	Median survival 19,6/20,7/13,2 Monate  3-year survival 28/26,9/16,1%  5-year survival 16,6/0/3,9%	N.A.	N.A.	
<b>Chang 2009</b>	365	Margins $\leq 1$ mm (clear $> 1$ mm vs. clear by 0-1 mm vs. involved)	177/56/132	0,0005 0,7867 0,0429	Median survival 18,5/19,8/13,2 Monate  3-year survival 27,5/29,2/16,1%  5-year survival 17,6/5,3/3,9%	N.A.	N.A.	
	365	Margins $\leq 1,5$ mm (clear $> 1,5$ mm vs. clear by 0-1,5 mm vs. involved)	169/64/132	0,0005 0,6445 0,0413	Median survival 18,4/22,4/13,2	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
					Monate 3-year survival 28,9/25/16,1% 5-year survival 18,5/4,6/3,9%			
	365	Margins ≤2 mm (clear >2 mm vs. clear by 0-2 mm vs. in- volved)	155/78/132	0,0019 0,6078 0,0039	Median survival 17,9/22,4/13,2 Monate 3-year survival 27,5/28,6/16,1% 5-year survival 16,7/11,2/3,9%	N.A.	N.A.	
	365	Lymph nodes (negative vs. positive)	148/217	0,0003	Median DDS 22/15,1 Monate	N.A.	N.A.	
<b>Chang 2009</b>	365	Perineural invasion (negative vs. positive)	109/256	0,0020	Median DDS 21,4/16,2 Monate	N.A.	N.A.	
	365	Vascular invasion (negative vs. positive)	202/163	0,0147	Median DDS 18,8/16,2 Monate	N.A.	N.A.	
	365	R1 = 0 mm Tumor location (body/tail) Tumor size (>20 mm) Margin involvement (positive) LN metastases (positive) Vascular invasion (positive)				0,0018 0,0013 0,0019 0,0003 0,0177	1,62 (1,19-2,18) 1,63 (1,21-2,19) 1,48 (1,15-1,89) 1,58 (1,23-2,03) 1,34 (1,05-1,70)	
	365	R1 = 1,5 mm Tumor location (body/tail) Tumor size (>20 mm) Margin involvement (positive)				0,0006 0,0020 0,0130	1,69 (1,25-2,29) 1,60 (1,19-2,16) 1,36 (1,07-1,74)	



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		LN metastases (positive) Vascular invasion (positive)				0,0002 0,0296	1,62 (1,26-2,07) 1,31 (1,03-1,66)	
<b>Massucco 2009</b>	77	Tumordurchmesser ( $\leq 2$ vs. >2cm)	17 / 60	0.005	28.5/15 Monate	0.001	HR 1.681 (1.230-2.403)	
	59 (nur node- pos.)		14/45	0.022	24 / 14 Monate	0.019	HR 1.483 (1.065-2.151)	
	77	pT (pT 1-2 vs. pT3)	7 / 70	0.063	22.5 / 16 Monate	N.A.	N.A.	
	59 (nur node- pos.)		4 / 55	0.143	23 / 14.5 Monate			
	77	Node status (pN0 vs. pN1)	18 / 59	0.024	20 / 15.5 Monate	0.014	HR (95% CI): 2.051 (1.146–3.953)	
	77	TNM stage (Ib vs. IIa vs. IIb)	3/15/69	0.065	25/19.5/15.5 Monate	k.A.	k.A.	
77	Node level (0 vs. $\leq 1$ vs. >1)	18/26/33	0.007	20/22/13.5 Mo- nate	0.002	HR (95% CI):1.651 (1.190– 2.332)		
59 (nur node- pos.)	Node level (1 vs. >1)	26/33	0.012	22/13.5 Monate	0.013	HR (95% CI): 2.179 (1.175–4.136)		

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	77	No. of positive nodes (0 vs. ≤2 vs. >2)	18/21 /38	0.001	20/23/14 Monate	0.002	1.093 ;(95%-CI: 1.034–1.158)	
	59 (nur node- pos.)	No. of positive nodes ( ≤2 vs. >2)	21/38	0.002	23/14 Monate	0.018	2.238 (1.147–4.626)	
	77	Node ratio (0 vs. ≤10% vs. >10%)	18/19/40	0.002	20/22.5/14 Mo- nate	0.002	1.093 (95%-CI: 1.034–1.158)	
	59 (nur node- pos.)	Node ratio (≤10% vs. >10%)						
<b>Massucco 2009</b>	77	Resected vein infiltration (yes vs. no)	12/65	0.135	13/18 Monate	N.A.	N.A.	
	59 (nur node- pos.)		7/52	0.139	9.5/16 Monate			
	77	Microscopic vein invasion (yes vs. no)	42/35	0.992	16/17 Monate	N.A.	N.A.	
	59 (nur node- pos.)		35/24	0.994	15/15.5 Monate	N.A.	N.A.	
	77	Perineural invasion (yes vs. no)	58/19	0.538	15.5/18 Monate	N.A.	N.A.	
59 (nur node- pos.)								

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	pos.)		44/15	0.438	14/16 Monate	N.A.	N.A.	
	77	R status (R0 vs. R1)	59/18	0.003	19/13 Monate	0.018	2.101 (95%-CI: 1.142– 3.735)	
	59 (nur node- pos.)		43/16	0.008	18/11 Monate	0.013	2.314 (1.184–4.407)	
<b>Menon 2009</b>	27	Resections status (R1 vs. R0)	22/5	0,046		N.A.	N.A.	
	27	Tumor size (<2,5 cm vs. ≥2,5 cm)	6/21	0,908		N.A.	N.A.	
	27	pN stage (N0 vs. N1)	4/23	0,495		N.A.	N.A.	
	27	Number of positive LN (<5 vs. ≥5)	15/12	0,499		N.A.	N.A.	
	27	Positive LNR (≤0,1 vs. >0,1)	10/17	0,867		N.A.	N.A.	
<b>Riediger 2009</b>	182	Resection margin (negative vs. positive)	128/54	0,003	3-year survival 25% / 10% 5-year survival 19% / 7%	N.A.	N.A.	Operative Mortalität: 3,9%
	179	Grading (G1/2 vs. G3/4)	110/69	<0,03	3-year survival 23% / 16% 5-year survival 19% / 10%	N.A.	N.A.	
	172	LNR <0,2 vs. ≥0,2	121/51	0,003	3-year survival 24% / 12% 5-year survival	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
					19% / 6%			
	172	LNR <0,3 vs. ≥0,3	140/32	<0,001	3-year survival 24% / 4% 5-year survival 18% / 0%	N.A.	N.A.	
	176	Tumor size (≤30 mm vs. >30 mm)	82/94	0,19	3-year survival 21% / 19% 5-year survival 14% / 16%	N.A.	N.A.	
<b>Riediger 2009</b>	180	Nodal disease (N0 vs. N+)	61/119	0,22	3-year survival 24% / 18% 5-year survival 19% / 13%	N.A.	N.A.	
	173	No. of involved LN (0 or 1 vs. >1)	87/86	<0,04	3-year survival 24% / 16% 5-year survival 21% / 9%	N.A.	N.A.	
	171	No. of examined LN (≤15 vs. >15)	85/86	0,78	3-year survival 22% / 19% 5-year survival 17% / 14%	N.A.	N.A.	
	117	No. of examined LN (≤15 vs. >15) in <i>node positive</i> patients	55/62	0,77	3-year survival 21% / 14% 5-year survival 16% / 10%	N.A.	N.A.	
	54	No. of examined LN (≤15 vs. >15) in <i>node negative</i> patients	30/24	0,82	3-year survival 24% / 28% 5-year survival 18% / 23%	N.A.	N.A.	
	117	LNR in <i>node positive</i> patients LNR <0,2 vs. ≥0,2	66/51	<0,02	3-year survival 22% / 12% 5-year survival 17% / 6%	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	117	LNR in <i>node positive</i> patients LNR <0,3 vs. ≥0,3	85/32	<0,001	3-year survival 22% / 4% 5-year survival 17% / 0%	N.A.	N.A.	
	166	Model 1 Poor grading (G3/4) Positive margins LNR ≥0,2				0,029 0,011 0,017	RR 1,5 (1,1-2,1) RR 1,7 (1,1-2,4) RR 1,6 (1,1-2,3)	
	166	Model 2 Poor grading (G3/4) Positive margins LNR ≥0,3				0,04 0,034 <0,001	RR 1,5 (1,0-2,1) RR 1,5 (1,0-2,3) RR 2,2 (1,4-3,6)	
<b>Bhatti 2010</b>	84	LNR 0 >0-0,199 0,2-0,299 ≥0,3	27 19 12 26	<0,001	46,3 (26,5-66,1) 26,8 (10,3-43,3) 8,1 (7,6-8,5) 5,9 (0,5-11,3) Monate	N.A.	N.A.	Perioperative Mortalität: 3,8% (Diese Patienten wurden in die survival-Analyse nicht einge- schlossen.)
	84	R0 R1	49 35	<0,001	23,2 (9,3-37,0) 7,1 (3,6-10,7) Monate	N.A.	N.A.	
	84	N0 N1	29 55	<0,001	30,7 (25,5-36,0) 9,8 (7,8-12,0) Monate	N.A.	N.A.	
	84	Tumor size: ≤20 mm >20 mm without invasion >20 mm with invasion	6 20 58	0,017	34,0 (1,0-100,6) 26,8 (5,6-48,0) 10,5 (8,9-12,1) Monate	N.A.	N.A.	
	84	Tumor differentiation: moderate poor	60 24	0,947	13,5 (11,3-15,7) 10,0 (5,2-14,8) Monate	N.A.	N.A.	
	84	LNR group 1: <0,2 ≥0,2	46 38	<0,001	35,7 (15,0-56,5) 8,1 (6,1-10,1) Monate	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	84	LNR group 2: <0,3 ≥0,3	58 26	<0,001	29,6 (12,1-47,1) 5,9 (0,5-11,3) Monate	N.A.	N.A.	
	84	State 1: Tumor size Positive margin LN involved LNR ≥0,2				0,73 0,70 0,20 0,05	0,9 (0,2-2,8) 0,8 (0,4-1,9) 0,6 (0,3-1,3) 1,8 (1,1-2,2)	
	84	State 2: Tumor size Positive margin LN involved LNR ≥0,3				0,56 0,27 0,06 0,01	0,7 (0,2-2,4) 0,6 (0,3-1,4) 2,0 (1,3-3,7) 2,7 (1,6-4,4)	
<b>Chen 2010</b>	96	Pancreatic adenocarcinoma vs. other periampullary malignan- cies	60/36	<0,002	1-year survival 62% / 83% 3-year survival 31% / 69% 5-year survival 27% / 61%	N.A.	N.A.	In-hospital/30-day deaths: 3,6%
	88	Tumor size (<2 cm vs.2-3 cm vs. >3 cm)	25/35/28	<0,03	1-year survival 80% / 66% / 65% 3-year survival 67% / 27% / 41% 5-year survival 67% / 21% / 35%	N.A.	N.A.	
	78	Resection margin (>2 mm vs. ≤2 mm)	50/28	<0,01	1-year survival 76% / 58% 3-year survival 54% / 29% 5-year survival 51% / 23%	N.A.	N.A.	
	92	Tumor differentiation (good/moderate/poor)	12/47/33	<0,01	1-year survival 83% / 73% / 57% 3-year survival 73% / 51% / 23% 5-year survival 73% / 44% / 19%	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	96	Nodal metastases (no/yes)	56/40	<0,003	1-year survival 76% / 62% 3-year survival 54% / 35% 5-year survival 51% / 22%	N.A.	N.A.	
<b>Chen 2010</b>	96	Lymphovascular invasion (no/yes)	61/35	<0,002	1-year survival 75% / 61% 3-year survival 60% / 23% 5-year survival 51% / 23%	N.A.	N.A.	
	96	Perineural invasion (no/yes)	45/51	<0,0001	1-year survival 84% / 58% 3-year survival 72% / 21% 5-year survival 69% / 14%	N.A.	N.A.	
	60	Pancreatic adenocarcinoma lymphovascular/perineural -/ lymphovascular/perineural +/- lymphovascular/perineural +/ lymphovascular/perineural -/+	12 17 24 7			<0,02	5-year survival rates 71% 0 16% 22%	
<b>Fatima 2010</b>	617	T stage: T1 T2 T3/T4	51 140 426	<0,001	OR 11,6 (2,78- 48,41) – associ- ated with positive margin	0,29 0,06	1,000 (Reference) 1,25 (0,83-1,87) 1,44 (0,98-2,11) risk of death	
	616	positive lymph nodes	334	0,02	OR 1,59 (1,09- 2,33) associ- ated with positive margin	<0,001	1,45 (1,19-1,77) risk of death	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	617	R0 en bloc R0 non-en bloc R1 R2	411 57 127 22	N.A.	19 Monate 18 Monate 15 Monate 10 Monate	0,72 0,08 0,002	1,000 (Reference) 1,06 (0,76-1,47) 1,26 (0,98-1,62) 2,15 (1,31-3,52) risk of death	
	617	R1 vs. R0	127	0,003	1,40 (1,12-1,76) risk of death 1,40 (1,13-1,75) risk of recurrence or death	N.A.	N.A.	
	617	R2 vs. R0	22	<0,001	2,28 (1,45-3,59) risk of death 2,20 (1,39-3,46) risk of recurrence or death	N.A.	N.A.	
	617	Moderate differentiation Poor differentiation Dedifferentiation				<0,001 <0,001	1,000 (Reference) 1,62 (1,23-2,13) 2,12 (1,53-2,95) risk of death	
	149	Location of positive margin: Uncinate (SMA) margin Portal vein groove Pancreatic neck Peripancreatic soft tissue Common bile duct	110 50 32 13 4	0,09 0,81 <0,001 <0,001 <0,001	risk of death 1,24 (0,97-1,60) 1,05 (0,72-1,53) 1,97 (1,38-2,81) 1,97 (1,38-2,81) 1,97 (1,38-2,81)	N.A.	N.A.	
<b>Fatima 2010</b>	149	Location of positive margin: Uncinate (SMA) margin Portal vein groove Pancreatic neck Peripancreatic soft tissue Common bile duct	110 50 32 13 4	0,05 0,89 <0,001 <0,001 <0,001	risk of recurrence or death 1,27 (1,00-1,63) 1,02 (0,72-1,46) 1,87 (1,32-2,65) 1,87 (1,32-2,65) 1,87 (1,32-2,65)	N.A.	N.A.	
<b>Fujita 2010</b>	50	Tumor size (≤4 cm vs. >4 cm)	33/17	NS	1-yr survival 86,7%/79,2% 5-yr survival 24,0%/16,4%	N.A.	N.A.	In-hospital deaths: 0



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	50	Serosal invasion (negative vs. positive)	38/12	NS	1-yr survival 83,2%/82,2% 5-yr survival 20,6%/10,4%	N.A.	N.A.	
	50	Retropancreatic tissue invasion (negative vs. positive)	17/33	NS	1-yr survival 81,3%/82,2% 5-yr survival 27,5%/10,4%	N.A.	N.A.	
	50	Splenic vein invasion (negative vs. positive)	26/24	NS	1-yr survival 82,9%/88,2% 5-yr survival 28,9%/0,0	N.A.	N.A.	
	50	Splenic artery invasion (negative vs. positive)	37/13	NS	1-yr survival 100%/81,1% 5-yr survival 20,7%/0,0	N.A.	N.A.	
<b>Fujita 2010</b>	50	Extrapancreatic nerve plexus invasion (negative vs. positive)	35/15	0,0067	1-yr survival 88,2%/76,9% 5-yr survival 26,6%/0,0	N.A.	N.A.	
	50	Lymphatic invasion (negative vs. positive)	33/17	NS	1-yr survival 89,5%/72,9% 5-yr survival 20,6%/15,2%	N.A.	N.A.	
	50	Venous invasion (negative vs. positive)	19/31	NS	1-yr survival 82,5%/81,9% 5-yr survival 36,1%/12,0%	N.A.	N.A.	
	50	Intrapancreatic nerve invasion (ne0, 1 vs. ne2, 3) negative/positive	23/27	0,0246	1-yr survival 84,5%/85,2% 5-yr survival 36,2%/6,7%	0,86	0,912 (0,315-2,367)	
	50	Differentiation (well vs. moderate or poor)	14/36	0,0183	1-yr survival 100%/77,6% 5-yr survival 36,7%/9,1%	0,26	0,570 (0,210-1,548)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	50	Lymph node metastasis (nega- tive vs. positive)	20/30	0,012	1-yr survival 86,7%/83,9% 5-yr survival 43,8%/0,0	0,05	0,387 (0,139-1,035)	
		Less than 3 metastasis in nodes attached to the pancreas				0,03	0,349 (0,134-0,906)	
<b>Gaedcke 2010</b>	130	All cancers (UICC vs. RCP)	65/65		Classification into R0 49,2%/29,2% R1/R2 50,8%/70,8%			Mortality (30 days) 2006-2008: 0
	92	Pancreatic ductal adenocarci- noma (UICC vs. RCP)	46/46		R0 37%/17,4% R1/R2 63%/82,6%			
	24	Distal bile duct adenocarcinoma (UICC vs. RCP)	12/12		R0 83,3%/58,3% R1/R2 16,7%/41,7%			
	14	Periampullary adenocarcinoma (UICC vs. RCP)	7/7		R0 71,4%/57,1% R1/R2 28,6%/42,9%			
	130	Site of R1 Mesopancreas Pancreatic transection margin Anterior Posterior Groove of SMV SMV (n=17) Duodenum oral	<b>UICC vs. RCP</b> 22/27 4/11 2/18 1/13 ¼ 7/8 2/2		<b>UICC vs. RCP</b> 56,4%/32,5% 10,3%/13,3% 5,1%/21,7% 2,6%/15,7% 2,6%/4,8% 17,9%/9,6% 5,1%/2,4%			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	130	No. of infiltrated sites 1 2 3 4 5	<b>UICC vs. RCP</b> 26/22 7/14 0/8 0/1 0/1		<b>UICC vs. RCP</b> 78,8%/47,8% 21,2%/30,4% 0/17,4% 0/2,2% 0/2,2%			
<b>Jamieson 2010</b>	148	Tumor stage (T2 vs. T3)	14/134	0,01	Median survival 36,2 (26,9- 45,5)/16,2 (13,4- 19,3) Monate  2,20 (1,20-4,02)		2,11 (1,15-3,28)	In-hospital mortality 13/161 (8,1%)
	148	Lymph node status (N0 vs. N1)	28/120	0,01	Median survival 21,8 (2,8- 40,8)/16,7 (14,3- 19,3) Monate  1,51 (0,91-2,51)	N.A.	N.A.	
	148	Tumor size (≤30 mm vs. >30 mm)	85/63	0,011	Median survival 19,6 (15,8- 23,5)/13,5 (8,4- 19,1) Monate  1,63 (1,12-2,36)		1,55 (1,07-2,25)	
	148	Tumor grade (low vs. high)	99/49	0,005	Median survival 19,6 (16,5- 22,8)/12,9 (8,7- 17,4) Monate  2,14 (1,44-3,15)		2,22 (1,51-3,28)	
	148	Perineural invasion (no/yes)	11/137	0,82	Median survival 36,2 (26,9- 45,5)/16,2 (13,4- 19,3) Monate	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	148	Lymphatic invasion (no/yes)	109/39	0,52	Median survival 17,8 (15,5- 20,2)/16,3 (12,2- 20,5) Monate	N.A.	N.A.	
	148	Venous invasion (no/yes)	75/73	0,005	Median survival 20,9 (15,8- 26,1)/15,4 (12,1- 18,6) Monate 1,18 (0,81-1,72)	N.A.	N.A.	
	148	Resection margin status (R0 vs. R1)	39/109	0,01	Median survival 26,5 (21,1- 31,9)/15,4 (13- 17,8) Monate 1,76 (1,15-2,68)		1,73 (1,13-2,63)	
<b>Jamieson 2010</b>	109	R1-Mobilisation (ant. + post. pancreatic surface and duode- nal serosal margin) vs. R1-Transection (medial circum- ferential pancreatic margin requiring tissue transection)	48/61	<0,0001	<b>18,9 Monate</b> (13,1-24,8) / <b>11,1 Monate</b> (7,1-15,1)		2,76 (2,12-3,91)	
	109	Multiple margins (1 vs. 2 vs. ≥3)	63/39/7	0,032	Median survival 16,8 (14,6- 18,9)/12,3 (10- 14,6)/8,4 (7,9-9) Monate	N.A.	N.A.	
		Mobilization margin (posterior v. anterior surface vs. duodenal serosa)	21/14/1	0,25	Median survival 28,3 (12,3- 44,8)/19,8 (13,8- 26,2)/23,2 (---) Monate	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		Transection margin (medial vs. pancreatic transaction)	21/7	0,8	Median survival 11,5 (5,3-25,5)/6,7 (4,6-8,7) Monate	N.A.	N.A.	
	109	Tumor margin clearance (at margin vs. present within 1 mm)	84/25	0,81	Median survival 13,9 (10,8-17,1)/15,4 (9,9-20,8) Monate	N.A.	N.A.	
<b>Kanda 2010</b>	51	invasion of SA (Milzarterie) (ja/nein)	17/34	0.0067	5.6 /14 Monate	0.0196	OR 2.611	
	72	invasion of SA vs. unresectable cases	17/55	0.3384	5.6/5.7 Monate	N.A.	N.A.	
	51	invasion of SV (Milzvene)	24/27	0.3626	10.4/11.7 Monate	0.0173		
	79	invasion of SV vs. unresectable cases	24/55	0.0044	10.4/5.7 Monate	N.A.	N.A.	
	51	Tumordurchmesser (≥ 2cm)		0.4184	OR 1.429 (95%-CI 0.602–3.390)	N.A.	N.A.	
	51	anterior serosal invasion		0.0077*	OR 2.950 (95%-CI 1.332–6.536)	N.A.	N.A.	
	51	Tumor location (tail)		0.1987	OR 1.513 (95%-CI 0.805–2.841)	N.A.	N.A.	
	51	Tumor differentiation (poor)		0.1453	OR 1.733 (95%-CI 0.826–3.636)	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	51	Retroperitoneal invasion		0.3876	OR 1.348 (95%- CI 0.685–2.653)	N.A.	N.A.	
	51	Splenic artery invasion		0.0005*	OR 3.155 (95%- CI 1.661–5.988)	2.611	OR 2.611 (95%-CI: 1.256- 11.028)	
	51	Splenic vein invasion		0.1458	OR 1.529 (95%- CI 0.863–2.710)	N.A.	N.A.	
	51	Perineural invasion		0.1070	OR 2.0490(95%- CI 856–4.902)	N.A.	N.A.	
	51	Lymph node metastasis		0.0153*	OR 2.331(95%- CI 1.176–4.608)	0.0532	OR 2.037 (95%-CI 0.990- 4.184)	
	51	Lymph vessel invasion		0.9529	OR 0.978(95%- CI 0.459–2.083)	N.A.	N.A.	
	51	Peritoneal washing cytology		0.0749	OR 2.392 (95%- CI 0.916–6.250)	N.A.	N.A.	
	51	Infiltration at margins		0.5412	OR 1.222(95%- CI 0.642–2.326)	N.A.	N.A.	
<b>Konstan- tinidis 2010</b>	517	N0 vs. N1	168/349	<0,001	Median survival 30,8/16,4 Monate  5-year survival 31%/9%	N.A.	N.A.	
	349	One positive node vs.2 positive nodes vs. >2 positive nodes	89/79/181	<0,001	Median survival 22,3/16/15 Mo- nate	N.A.	N.A.	
	349	LNR (<0,2 vs. ≥0,2)	168/181	<0,001	Median survival 22/14 Monate	<0,000 1		

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		Tumor size ≥3 cm		<0,0001		0,003		
		Differentiation		0,044		0,003		
		Perivascular invasion		0,0002		0,06		
		Lymphatic invasion		0,0047		0,19		
		R0		<0,0001		0,005		
<b>Murakami 2010</b>	103	Lymphknotenmetastasen ja/nein	72/31	5-Jahres Über- lebens-rate: 0.001	5-Jahres Überle- bens-rate: 5/42 %	N.A.	N.A.	
	76	para-aortic Lymphknotenmetastasen ja/nein	18/85	5-Jahres Über- lebensrate: 0.001	5-Jahres Überle- bensrate: 0/23%  median survival (post-OP): 13/22 Monate	survi- val: 0.078	HR (95% CI): 1.84/1.00 (0.28–1.07)	
<b>Murakami 2010</b>	103	kein Lymphknoten-be- fall/Lymph-knotenbefall ohne para-aortic lymph node-Beteili- gung/ Lymph-knotenbefall mit para-aortic lymph node-Beteili- gung	31/54/18		median survival (post-OP):30/15 /12,4 Monate	N.A.	N.A.	
	103	Tumorgröße (< 2cm vs. ≥ 2cm)	16/87	0.089	5-Jahres Überle- bensrate:  53%/14%	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	103	Tumordifferenzierung (well vs. moderate and poor)	30/73	0.037	5-Jahres Überlebensrate: 32%/15%	0.091	1.00/1.82 (0.27-1.01)	
	103	Anterior serosal invasion (ja/nein)	60/43	0.236	5-Jahres Überlebensrate 8%/27%	N.A.	N.A.	
	103	Retroperitoneal tissue invasion (ja/nein)	74/29	0.040	5-Jahres Überlebensrate 0/41%	0.520	1.22/1.00 (0.45-1.50)	
	103	Choledochal invasion (ja/nein)	47/56	0.075	5-Jahres Überlebensrate 0/29%	N.A.	N.A.	
	103	Duodenal invasion (ja/nein)	38/65	0.504	5-Jahres Überlebensrate 12/25%	N.A.	N.A.	
	103	Portal or splenic vein invasion (ja/nein)	33/70	0.002	5-Jahres Überlebensrate 0/27%	0.299	1.37/1.00 (0.40-1.32)	
	103	Extrapancreatic nerve plexus invasion (ja/nein)	31/72	<0.001	5-Jahres Überlebensrate 0/28%	0.041	1.93/1.00 (1.03-3.62)	
	103	surgical margin (positiv vs. negativ)	36/67	<0.001	5-Jahres Überlebensrate 8/27%	0.925	1.03/1.00 (0.52-1.81)	
	103	UICC pT (pT1,2 vs. pT 3)	19/84	0.003	5-Jahres Überlebensrate	N.A.	N.A.	



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
					59%/0			
103		UICC stage (IA, IB vs. IIA, IIB, III, IV)	11/92	<0.001	5-Jahres Überlebensrate 72%/0	N.A.	N.A.	
119		No. of examined lymph nodes: <28/≥28	56/63	5-Jahres Überlebensrate: <0,694	5-Jahres Überlebensrate: 22%/20%	N.A.	N.A.	30-day postoperative mortality: 0% In-hospital mortality: 0%
119		Lymph node status: negative/positive	40/79	5-Jahres Überlebensrate: <0.001	5-Jahres Überlebensrate: 39%/6 %	0,008	<b>2,57</b> (1,28-5,15)	
119		No. of metastatic lymph nodes: 0 or 1 / 2 or more	56/63	5-Jahres Überlebensrate: <0.001	5-Jahres Überlebensrate: 40%/0% 1-Jahres-Überlebensrate: 91%/66% 3-Jahres-Überlebensrate: 48%/10%	0,004	<b>2,51</b> (1,34-4,71).	
119		Lymph node ratio: <0,1 / ≥0,1	75/44	<0,001	5-Jahres Überlebensrate: 31%/0%	0,051	<b>1,74</b> (0,99-3,02)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	119	Lymph node ratio: <0,2 / ≥0,2	95/24	<0,001	5-Jahres Überlebensrate: 26%/0%	0,166	<b>1,60</b> (0,82-3,11)	
	119	Tumorgröße (< 2cm vs. ≥ 2cm)	19/100	0.086	5-Jahres Überlebensrate: 56%/13%	N.A.	N.A.	
	119	Tumordifferenzierung (well vs. moderate-poor)	45/74	0.015	5-Jahres Überlebensrate: 24%/19%	0,021	<b>2,33</b> (1,14-4,79)	
	119	Anterior serosal invasion: no/yes	45/74	0.254	5-Jahres Überlebensrate: 26%/14%	N.A.	N.A.	
	119	Retroperitoneal tissue invasion: no/yes	32/87	0.068	5-Jahres Überlebensrate: 38%/0%	N.A.	N.A.	
	119	Choledochal invasion: no/yes	66/53	0.015	5-Jahres Überlebensrate: 28%/12%	N.A.	N.A.	
	119	Duodenal invasion: no/yes	76/43	0.150	5-Jahres Überlebensrate: 26%/14%	N.A.	N.A.	
	119	Portal or splenic vein invasion: no/yes	78/41	0.001	5-Jahres Überlebensrate: 29%/0%	N.A.	N.A.	
	119	Extrapancreatic nerve plexus invasion. no/yes	84/35	<0.001	5-Jahres Überlebensrate:	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
					28%/0%			
	119	resection margin (negative vs. positive)	79/40	0.001	5-Jahres Überlebensrate: 27%/9%	N.A.	N.A.	
	119	UICC pT (pT1,2 vs. pT 3,4)	19/100	0.003	5-Jahres Überlebensrate: 53%/12%	N.A.	N.A.	
	119	UICC stage (IA, IB vs. IIA, IIB, III, IV)	12/107	0.003	5-Jahres Überlebensrate: 58%/13%	N.A.	N.A.	
<b>Showalter 2008</b>	445	Increased number of positive nodes (NPN)		0,001 0,01	OS HR 1,06 DFS HR 1,05	<0,000 1 0,006	OS 1,08 DFS 1,05	
	445	Increased number of total nodes examined (TNE)		0,07 0,11	OS HR 0,99 DFS HR 0,99	0,0002 0,005	OS 0,98 DFS 0,98	
	445	NPN: 0  1-3  >3		0,0001  0,003  0,0001  0,003  0,0001  0,003	2-yr actuarial OS 47% 2-yr actuarial DFS 33% 2-yr actuarial OS 35% 2-yr actuarial DFS 22% 2-yr actuarial OS 31% 2-yr actuarial DFS 17%	N.A.  N.A.	N.A.  N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
<b>Wasif 2010</b>	5935	"high tumor grade" stage I vs. "low grade" IIA IIB III IV					1,28 (1,07-1,54) 1,43 (1,26-1,61) 1,38 (1,27-1,50) 1,28 (1,02-1,59) 1,58 (1,21-2,05)	
	5935	"high tumor grade" vs. "low tumor grade"					1,40 (1,31-1,48)	
	5935	Node status (negative vs. posi- tive)				<0,001	1,00 1,38 (1,30-1,47)	
	5935	Tumor size (<2 cm vs. >2 cm)				<0,001	1,00 1,37 (1,27-1,48)	
	5935	Tumor grade (low vs. high)				<0,001	1,00 1,40 (1,31-1,48)	
	845	Stage I - Tumor size (<2 cm vs. >2 cm)				0,002	1,00 1,33 (1,11-1,60)	
	845	Stage I - Tumor grade (low vs. high)				0,007	1,00 1,28 (1,07-1,54)	
	1501	Stage IIA - Tumor size (<2 cm vs.>2 cm)				0,001	1,00 1,27 (1,10-1,47)	
	1501	Stage IIA - Tumor grade (low vs. high)				<0,001	1,00 1,43 (1,26-1,61)	
	3140	Stage IIB - Tumor size (<2 cm vs.>2 cm)				<0,001	1,00 1,37 (1,23-1,54)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	3140	Stage IIB - Tumor grade (low vs. high)				<0,001	1,00 1,38 (1,27-1,50)	
	384	Stage III - Tumor grade (low vs. high)				0,032	1,00 1,28 (1,02-1,59)	
	270	Stage IV - Tumor grade (low vs. high)				0,001	1,00 1,58 (1,21-2,05)	
		Stage IVA (low grade) vs. stage IVB (high grade)			Median survival 8/5 Monate	N.A.	N.A.	
<b>Hartwig 2011</b>	968	T status (Tis/T1/T2 vs. T3 vs. T4)	61/855/52	<0,0001	Median survival 46,4 / 21,5 / 12,1 Monate  5-year survival 39,8% / 12,3% / 0  HR 0,36 (0,23- 0,56) / 1 / 1,73 (1,27-2,36)			Mortality (30 day): 2,2%
	968	N-status (N0 vs. N1)	235/733	<0,0001	HR 1 / 1,77 (1,45-2,15)			
	968	No. nodes evaluated ( $\leq 15$ vs. $>15$ )	246/701	0,8299	HR 1 / 1,02 (0,85-1,22)			
	968	Lymph node ratio (0 vs. $>0-0,2$ vs. $>0,2-0,4$ vs. $>0,4$ )	224/414/200/111	<0,0001	Median survival 30,1 / 21,5 / 17,0 / 16,5 Monate  5-year survival			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
					25,4% / 12,2% / 6,6% / 1,7%  HR 1 / 1,51 (1,21-1,88) / 1,91 (1,49-2,44) / 2,24 (1,69-2,96)			
	968	M-status (M0 vs. M1)	888/80	<0,0001	Median survival 23,2 / 12,1 Monate  5-year survival 14% / 0  HR 1 / 2,44 (1,88-3,18)			
	968	R status (R0 old vs. R0 revised vs. R1 old vs. R1 revised vs. R2)	258/233/50/372/4 9	<0,0001	Median survival 21,9 / 30,9 / 19,6 / 19,7 / 10,8 Monate  HR 1 / 0,69 (0,54-0,87) / 1,07 (0,77-1,48) / 1,15 (0,82-1,61) / 1,91 (1,38-2,65)			
<b>Hartwig 2011</b>	968	Grading (G1 vs. G2 vs. G3/4)	29/619/269	<0,0001	Median survival 43,5 / 23,4 / 15,2 Monate  5-year survival 36,0% / 11,4% / 6,3%  HR 0,44 (0,27- 0,73) / 1 / 1,53 (1,28-1,83)			

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	968	AJCC stage (0/IA/IB vs. IIA vs. IIB vs. III vs. IV)	49/165/630/80/44	<0,0001	Median survival --- / 29,8 / 21,4 / 14,2 / 12,1 Monate  5-year survival 58,4% / 23,6% / 9,6% / 0 / 0			
	809	T status Tis/T1/T2 vs. T3 T4 vs. T3				0,0292 0,0005	0,57 (0,34-0,95) 1,83 (1,30-2,57)	
	809	Lymph node ratio (>0,2 vs. 0/≤0,2)				0,0021	1,34 (1,11-1,61)	
	809	Distant metastasis (M1 vs. M0)				<0,000 1	1,88 (1,39-2,54)	
	809	R status (R0 revised vs. R0 old/R1/R2)				0,0005	0,64 (0,50-0,83)	
	809	Grading G1 vs. G2 G3/4 vs. G2				0,0012 <0,000 1	0,40 (0,23-0,69) 1,57 (1,29-1,90)	
<b>La Torre 2011</b>	101	Tumor differentiation (G1-G2 vs. G3-G4)	54/47	0,08	Median survival 36/10 Monate	0,0509	2,3426 (1,0010-5,4822) Exp(b)	Perioperative Mortalität: 6% Overall morbidity: 34,6% (ab- dominal complications 28,7%)
	101	Lymph node involvement (no vs. yes)	38/63	0,05	Median survival 40/18 Monate  5-year survival 46,5% / 19,2%	0,4529	1,5568 (0,4930-4,9162) Exp(b)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	101	Resection margin involvement (no vs. yes)	71/30	0,0002	Median survival 38/9 Monate  5-year survival 48,3% / 0	0,0015	2,3718 (1,1439-4,9177) Exp(b)	
	101	Tumor size (<3 cm vs. >3 cm)	29/72	0,09	Median survival 38/20 Monate	0,3956	1,8469 (0,4516-7,5526) Exp(b)	
	101	LNR (<0,2 vs. >0,2)	71/30	0,001	Median survival 40/13 Monate	0,0076	4,8766 (1,0715-22,193) Exp(b)	
	101	Tumor grade (G1/G2/G3/G4)	9/49/39/4	0,05	5-year survival 51,2%/35,1%/30, 5%/0  Median survival 38/30/12/6 Monate	N.A.	N.A.	
	101	pT1/pT2/pT3/pT4	12/16/65/7	0,07	5-year survival 98,1%/29,3%/22, 4%/0  Median survival 41/38/20/6 Monate	N.A.	N.A.	
		1a / 1b / 2a / 2b / 3 / 4		0,009	5-year survival 98,2%/80,5%/36, 1%/10,8%/0/0	N.A.	N.A.	
		LNR 0 / 0-0,199 / 2-0,399 / >0,4		0,001	Median survival 40,2 / 30,5 / 18,1 / 13,6 Monate	N.A.	N.A.	



Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
Lee 2011	48	Overt LN metastasis (yes vs. no)	31/17	0,05	median survival 16,3/27,8 Monate	N.A.	N.A.	
	48	LN micrometastasis (yes vs. no)	21/27	0,008	median survival 12,8/27,3 Monate	N.A.	N.A.	
	17	No overt LN metastasis + no LN micrometastasis vs. no overt LN metastasis + LN micrometasta- sis	12/5	<0,001	median survival 35,9/8,6 Monate	N.A.	N.A.	
	48	pN1 vs pN0 micrometastasis + vs. pN0 micrometastasis -	31/5/12	0,008	<b>OS:</b> 19,7 (±9,7)/7,6 (±2,1)/25,5 (±13) Monate <b>DFS:</b> 11,3 (±8,2)/3,4 (±1,6)/17,2 (±9,2) Monate	N.A.	N.A.	
Pai 2011-	122	Ndi vs. N0	35/97	Median Sur- vival: P=0.609	21 (19-?) /30 (24-52) Monate  5-Jahres-OS: 36/31%	N.A.	N.A.	
	345	N0 vs. N1	97/248	Median Survi- val:  P<0.001	30 (24-52) /15 (13-24) Monate  5-Jahres- OS:31/8%	N.A.	N.A.	
	77	N1 (1-2) vs. Ndi	42/35	Median Sur- vival:  P=0.056 (nicht statist. sign.)	15 (11-31) /21 (19-?) Monate	N.A.	N.A.	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
	380	Tumorgröße < 2 cm vs. ≥ 2 cm	47/333	0.057	17/16	0.80		
	380	Grade (well or moderately/poorly differentiated)	27/188/165	0.067	17/15	0.16		
	380	Tumorränder (Negativ/Positiv)	259/121	<0.001	19/14	<0.001		
<b>Sahin 2011</b>	85	Metastasen in ≥ 5 vs. < 5 Lymphknoten (LN)	?	0.046	5.6/11.5 Monate	0.0015 (Body; n=70)	3.93 (1.69 - 9.15)	
		ratio ≥ 0.2 vs. < 0.2 Metastasierter Lymphknoten	?	0.007	5.6/12.8 Monate	0.014 (Tail; n=15)	2.99 (1.25 - 7.12)	
		mit Lymphknotenmetastasen vs. ohne Lymphknotenmetastasen	40/45	0.007	11.4/15.8 Mo- nate	N.A.	N.A.	
		benachbarte LN vs. involvement of distant LN	?	0.99	12.8/10.7	N.A.	N.A.	
		ohne LN-Metastasen vs LN ratio < 0.2	?	0.25 (N.S.)	N.A.	N.A.	N.A.	
		poor tumor differentiation (body/tail)	70/15	P<0.0001	N.A.	0.0002 /0.011	4.11/2.89 (1.94 - 8.71/1.27 - 6.57)	
		duodenal invasion (body/tail)	70/15	0.0008	N.A.	0.87/0. 69	0.82/1.57 (0.08 - 8.03/ 0.17 - 14.78)	

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		arterial system invasion (body/tail)	70/15	0.025	N.A.	0.09/ 0.2	1.37/7.21 (0.67 - 2.82/0.36 - 3.14)	
		extrapancreatic nerve plexus invasion (body/tail)	70/15	0.013	N.A.	0.13/ 0.33	1.67/1.43 (0.86 - 3.24/ 0.70-2.92)	
<b>Shimada 2011</b>	153	Tumor size: ≤3,5 cm	79	0,003	<b>13</b> (8,3-17,7) Mo 5-year-S: 29% <b>HR 1,763</b> (1,217- 2,554)	N.A.	N.A.	k. A.
		>3,5 cm)	74					
	153	Serosal invasion: absent	115	0,181	<b>10</b> (7,0-13,0) Mo 5-year-S: 19% <b>HR 1,318</b> (0,879- 1,977)	N.A.	N.A.	
		present	38					
	153	Duodenal invasion: absent (submucosal layer)	72	0,302	<b>12</b> (6,7-17,3) Mo 5-year-S: NR <b>HR 1,216</b> (0,839- 1,764)	N.A.	N.A.	
		present	81					
153	LN metastases: absent	36	0,000	---- 5-year-S: 57% <b>HR 3,009</b> (1,744- 5,189)	0,001	2,489 (1,437-4,312)		
	present	117						<b>7</b> (5,3-8,7) Mo 5-year-S: 8%
153	Wide retroperitoneal invasion: absent	44	0,001	<b>19</b> (8,9-29,4) Mo 5-year-S: 19% <b>HR 2,041</b> (1,299- 3,206)	N.A.	N.A.		

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		present	109		7 (4,8-9,2) Mo 5-year-S: 11%			
<b>Shimada 2011</b>	153	Portal vein invasion: absent	106	0,024	11 (7,9-14,1) Mo 5-year-S: 19% <b>HR 1,579</b> (1,074- 2,321)	N.A.	N.A.	
		present	47					
	153	Extrapancratic nerve invasion: absent	59	0,000	17 (8,1-25,9) Mo 5-year-S: 32% <b>HR 2,082</b> (1,392- 3,112)	N.A.	N.A.	
		present	94					
	153	Differentiation: well/moderate	129	0,685	10 (6,8-13,2) Mo 5-year-S: 18% <b>HR 0,899</b> (0,537- 1,505)	N.A.	N.A.	
		poor	24					
153	Lymphatic invasion: <2	40	0,001	21,0 Monate 5-year-S: 48% <b>HR 2,317</b> (1,428- 3,759)				
	≥2	113						7 (2,0-9,0) Mo 5-year-S: 10%
153	Venous invasion: <2	43	0,007	16 (8,4-23,6) Mo 5-year-S: 32% <b>HR 1,383</b> (1,181- 2,841)				
	≥2	110						7 (5,7-8,3) Mo 5-year-S: 11%

Artikel (Autor, Jahr)	n	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus multivariater Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todes- fälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)	
				p-Wert	Median OS HR (95%CI)	p-Wert	HR		
<b>Shimada 2011</b>	153	Intrapancreatic nerve invasion:	<2	45	0,000	<b>39,0</b> Monate 5-year-S: 48% <b>HR 2,692</b> (1,686- 4,298) <b>7</b> (5,3-9,0) Mo 5-year-S: 7%	0,001	2,188 (1,360-3,520)	
			≥2	108					
	153	R0	101	0,000	<b>13</b> (7,5-18,5) Mo 5-year-S: 25% <b>HR 2,136</b> (1,453- 3,141) <b>7</b> (5,0-9,0) Mo 5-year-S: 0%	0,011	1,663 (1,124-2,460)		
		R1	52						

## Referenzen

- Bhatti I, Peacock O, Awan AK, et al. Lymph Node Ratio Versus Number of Affected Lymph Nodes as Predictors of Survival for Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg.* 2010;34:768-775.
- Campbell F, Smith RA, Whelan 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;55:277-283.
- Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al. Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2855-2862.
- Chen JWC, Bhandari M, Astill DS, et al. Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion. *HPB.* 2010;12:101-108.
- Fatima J, Schnelladorfer T, Barton J, et al. Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma: Implications of Positive Margin on Survival. *Arch Surg.* 2010;145(2):167-172.
- Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ, Neal CP, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(7):892-7.
- Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 451-458.
- Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium. Better prediction of outcome. *Annals of Surgery* 2011; 254 (2): 311-319.
- Hellan M, Sun CL, Artinyan A, et al. The Impact of Lymph Node Number on Survival in Patients With Lymph Node-Negative Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2008;37:19-24.
- House MG, Gönen M, Jarnagin WR, et al. Prognostic Significance of Pathologic Nodal Status in Patients with Resected Pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1549-1555.
- Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, et al. Positive Mobilization Margins Alone Do Not Influence Survival Following Pancreatico-Duodenectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2010;251:1003-1010.
- Kanda M, Fujii T, Sahin TT, Kanzaki A, Nagai 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):483-7.
- Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, et al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas* 2011;40(6):951-5.
- Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, et al. Does the Mechanism of Lymph Node Invasion Affect Survival in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg.* 2010;14:261-267.
- Kurahara H, Takao S, Maemura, et al. Impact of Lymph Node Micrometastasis in Patients with Pancreatic Head Cancer. *World J Surg.* 2007;31:483-490.
- La Torre M, Cavallini M, Ramacciato G, et al. Role of the Lymph Node Ratio in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Impact on Patient Stratification and Prognosis. *J Surg Oncol.* 2011;104:629-633.
- Lee SE, Jang JY, Kim MA, Kim SW. Clinical Implications of Immunohistochemically Demonstrated Lymph Node Micrometastasis in Resectable Pancreatic Cancer. *J Korean Med Sci.* 2011;26:881-885.
- 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):3323-32.
- 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):3323-32.

Menon KV, Gomez D, Smith AM, et al. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB*. 2009;11:18-24.

Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, et al. Detail Histologic Analysis of Nerve Plexus Invasion in Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas and Its Prognostic Impact. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1636-1644.

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):1900-7.

Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Number of Metastatic Lymph Nodes, but Not Lymph Node Ratio, Is an Independent Prognostic Factor after Resection of Pancreatic Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2010;211:196-204.

Pai RK, Beck AH, Mitchem J, Linehan DC, Chang DT, et al. Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(2):228-34.

Raut CP, Tseng JF, Sun CC, et al. Impact of Resection Status on Pattern of Failure and Survival After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:52-60.

Riediger H, Keck T, Wellner U, et al. The Lymph Node Ratio is the Strongest Prognostic Factor after Resection of Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1337-1344.

Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007;141:610-618.

Sahin TT, Fujii T, Kanda M, Nagai S, Kodera Y, et al. Prognostic implications of lymph node metastases in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Pancreas*. 2011 Oct;40(7):1029-33.

Shimada K, Nara S, Esaki M, et al. Intrapancreatic Nerve Invasion as a Predictor for Recurrence After Pancreaticoduodenectomy in Patients With Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas. *Pancreas*. 2001;40:464-468.

Showalter TN, Winter K, Berger AC, et al. Total Nodes Examined (TNE) and Number of Positive Nodes (NPN) Predict Survival in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy (PD) Followed by Adjuvant Chemoradiation (CRT) for Pancreatic Cancer – A Secondary Analysis of RTOG 9704. *J Radiation Oncology*. 2008;72(1), Supplement

Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, 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. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;15(1):165-174.

Takao S, Shinchi H, Maemura K, et al. Survival Benefit of Pancreaticoduodenectomy in a Japanese Fashion for a Limited Group of Patients with Pancreatic Head Cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2008;55:1789-1795.

Wasif N, Ko CY, Farrell J, et al. Impact of Tumor Grade on Prognosis in Pancreatic Cancer: Should We Include Grade in AJCC Staging? *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2312-2320.

Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, et al. Impact of Lymph Node Involvement on Long-term Survival after R0 Pancreaticoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:350-356.

#### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Adsay, N. V., O. Basturk, et al. (2009). "The number of lymph nodes identified in a simple pancreatoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment." *Mod Pathol* 22(1): 107-112 (Vergleich zweier verschiedener Methoden Methoden zur Identifizierung von Lymphknoten, keine prognostische Aussage).

Gill, A. J., A. L. Johns, et al. (2009). "Synoptic reporting improves histopathological assessment of pancreatic resection specimens." Pathology **41**(2): 161-167 (Vergleich der Berichtsqualität von Papern aus pathologischen Abteilungen).



## Themenkomplex 4:

### 4.1 Adjuvante und neoadjuvante Therapie

Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:

**4.1.1 Wann besteht eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie nach R0 Resektion eines Pankreaskarzinoms?**

**Gibt es für Sie eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie?**

**Gibt es für Sie eine Beschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie durch Komorbidität/schlechten Allgemeinzustand?**

**Falls ja, bis zu welchem ECOG sollte eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden?**

**4.1.2. Welche adjuvanten Chemotherapien führen Sie beim Pankreaskarzinom durch?**

**Dauer der adjuvanten Chemotherapie?**

**Soll bei Auftreten einer höhergradigen Toxizität während der adjuvanten Chemotherapie auf eine andere Substanz/Kombination gewechselt werden, um eine Gesamttherapiedauer von 6 Monaten zu erreichen?**

**Ist eine additive Chemotherapie nach R1 Resektion eines Pankreaskarzinoms indiziert?**

Insgesamt wurden 16 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden vier RCTs mit insgesamt 1675 randomisierten Patienten. Zwei randomisierte vergleichen Wirksamkeit und Sicherheit einer Chemotherapie vs. keine Chemotherapie (Oettle 2007, Ueno 2009) und zwei Studien vergleichen zwei verschiedene Chemotherapien (Yoshitomi 2008, Neoptolemos 2010). Zwei Studien wurden mit dem Evidenzniveau 1b beurteilt, zwei Studien wurden aufgrund fehlender oder breiter Konfidenzintervalle abgewertet (2b bzw. 2b-).

Ausgeschlossen wurden 6 Studien ohne Vergleichsgruppe, 5 Reviews, welche nur ältere Studien oder zwei der vorgestellten Studien einschlossen und eine retrospektive Analyse. Ein elektronisch veröffentlichter systematischer Review (Kocher 2010) konnte in der Volltextversion nicht bestellt werden.

**Tabelle 4.1.1/2 a:** Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie nach R0 Resektion eines Pankreaskarzinoms.

<b>Artikel</b> (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	<b>Studien-typ</b> (mono vs. Multizentrisch, Arme, N=), Zeit-raum, Land	<b>Patienten-merkmale</b> (CTX Linie, Altersgruppe, Geschlecht, R0/ R1 Resektion, UICC-Stadium, ECOG, Komorbiditäten)	<b>Intervention: adjuvante Chemotherapie (CTX),</b> Zeitfenster für Therapiestart	<b>Vergleichs-Intervention (ohne CTX)</b>	<b>Therapie-dauer / Nach-Verfolgung</b> (Monate)	<b>Endpunkte</b>	<b>Verzerrungsrisiko / Bemerkungen</b>	<b>Evidenzstufe (CEBM levels)</b>
<b>Oettle 2007</b> (CONKO-001)  JAMA	multi-zentrische RCT 2-armig  N = 368  07/1998-12/2004 Germany, Austria	Patienten mit histologisch bestätigtem Pankreas-karzinom, makroskopisch vollständiger Resektion ohne frühere RTX oder CTX, T1-4, N0-1, M0  Alter: Range 34-82 Jahre Männer/Frauen: 57%/43% T1/T2/T3/T4: 4%/ 10%/ 82,5% / 3,5% R0/R1: 83% / 17% N0/N1/N2: 28% / 71% / 1% Karnovsky: Range 50-100 Ausschluss bei (Komorbiditäten): patients with active infection, impaired coagulation, transaminases greater than 3 x the upper limit of normal, postoperative tumor markers (CEA/CA19-9) greater than 2,5 x the upper limit of normal, or a history of another malignant disease	<b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) - 3 wöchentliche Infusionen, 1 Woche Pause, 6 Zyklen  Median time from surgery to start of CTX: 36 Tage (IQR 28-43)	Nur OP mit nach-folgender Beobachtung	Mediane Anz. von Zyklen: 6 (62% erhielten 6 Zyklen)  Median follow-up: 53 Monate (9–96)	<b>Primärer Endpunkt:</b> krankheitsfreies Überleben (DFS)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Gesamtüberleben (OS), Toxizitäten, Lebensqualität (Spitzer index)	Generierung der Zufallsfolge: geringes Risiko Verdeckte Therapiezuweisung: geringes Risiko (Briefumschläge /zentral) Verblindung: k. A. Beschreibung von Studienabbrüchen: 14 (7 CTX-Patienten/ 7 Kontrolle-Patienten nicht behandelt da nicht geeignet) ITT-Analyse: ja Cross-over: Patients were withdrawn if they were likely to benefit more from an alternative treatment according to the investigator's discretion (almost all patients in the control group received gemcitabine upon relapse, some patients received subsequent lines of chemotherapy, up to third-line) Studie wurde ursprünglich mit ausschließlich R0 Resektionen geplant; Einschluss von R1 Resektionen nach 9. Patient), Zensierung von 27% der Patienten für OS	<b>1b</b>
<b>Yoshitomi 2008</b>	multi-zentrische	Patienten mit histologisch bestätigtem Pankreas-	<b>GEM + UFT Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> )	<b>GEM Gemcitabine</b>	≥ 4 Zyklen: 60.0%	<b>Primärer Endpunkt:</b> krank-	Generierung der Zufallsfolge: geringes Risiko (computer	<b>2b-</b> (fehlende Kon-

Artikel (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	Studien- typ (mono vs. Multi- zentrisch, Arme, N=), Zeit-raum, Land	Patienten- merkmale (CTX Linie, Altersgruppe, Geschlecht, R0/ R1 Resek- tion, UICC-Stadium, ECOG, Komorbiditäten)	Intervention: adjuvante Chemotherapie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Vergleichs- Interven- tion (ohne CTX)	Therapie- dauer / Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Be- merkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
Cancer	RCT 2-armig  N = 100  05/2002- 12/2005  Japan	karzinom, makroskopisch vollständiger Resektion ohne frühere RTX oder CTX Alter: 63 Jahre (38-78) Männer/Frauen: 35% /65% UICC I / II / III / IV: 4% / 83% / 3% / 11% R0/R1: 74% / 26% N0/N1: 28% / 72% M0/M1: 89% / 11% Ausschluss bei (Komorbid- itäten): patients with carci- noma in situ, with distant metastasis, except minimal para-aortic lymph node metastasis, active infec- tion, significant cardiac disease, brain disease, other active malignancies	– 3 wöchentliche Infusionen, 1 Woche Pause, 4 Zyklen + <b>UFT</b> (uracil/tegafur) 200 mg/Tag kontinu- ierlich  Start innerhalb einer Woche nach Rando- misierung  Median Zeit von Op bis CTX: 30 Tage	(1000 mg/m <sup>2</sup> ) – 3 wöchentli- che Infusio- nen, 1 Woche Pause, 4 Zyklen  Start inner- halb einer Woche nach Randomisie- rung  Median Zeit von Op bis CTX: 35 Tage	(GEM+UFT) vs. 73.5% (GEM) Median follow-up: 21 Monate (3- 57)	heitsfreies Überleben (DFS)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Gesamtüberle- ben (OS), Toxi- zitäten	generated) Verdeckte Therapiezuwei- sung: geringes Risiko (zent- ral) Verblindung: k. A. Beschreibung von Studienab- brüchen: Ausschluss von 1 GEM-Patienten vor Studienbeginn ITT-Analyse: ja (Ausschluss eines ungeeigneten Patien- ten in GEM) Zensierung von 43% der Patienten für OS	fidenz-intervalle, kleine Fallzahl)
<b>Ueno 2009 (JSAP-02)</b>  British Jour- nal of Can- cer	multi- zentrische RCT 2-armig  N = 119  04/2002- 03/2005, Follow-up bis 03/2009	Patienten mit histologisch bestätigtem invasivem duktalen Pankreas-karzi- nom, makroskopisch voll- ständiger Resektion ohne frühere RTX oder CTX Alter: 64 Jahre (36-74 Jahre) Männer/Frauen: 63% / 37% UICC I / II / III / IV: 6% / 17% / 36% / 41%	<b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15, Wiederho- lung nach 4 Wo- chen, 3 Zyklen), Start innerhalb 3 bis 10 Wochen nach OP	<b>Nur OP</b>	10% discon- tinued treat- ment within 1 cycle, 12% after 2 cy- cles, 76% completed the sched- uled 3 cycles of treatment  Median follow-up	<b>Primärer End- punkt:</b> Gesamtüberle- ben (OS)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Krankheitsfrei- esÜberleben (DFS), Toxizität- en	Generierung der Zufallsfolge: geringes Risiko (Minimiza- tion) Verdeckte Therapiezuwei- sung: geringes Risiko (Fax) Verblindung: nicht möglich, hohes Risiko für DFS, Toxizitäten: nur für CTX- Gruppe erfasst Beschreibung von Studienab- brüchen: Ausschluss von 1 CTX-Patienten vor	<b>2b</b> (weites Kon- fidenz-intervall für OS)

Artikel (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	Studien- typ (mono vs. Multi- zentrisch, Arme, N=), Zeit-raum, Land	Patienten- merkmale (CTX Linie, Altersgruppe, Geschlecht, R0/ R1 Resek- tion, UICC-Stadium, ECOG, Komorbiditäten)	Intervention: adjuvante Chemotherapie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Vergleichs- Interven- tion (ohne CTX)	Therapie- dauer / Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Be- merkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
	Japan	R0/R1: 84% / 16% N0/N1: 31% / 69% Karnovsky: 90 (70-100) Ausschluss bei (Komorbid- itäten): pulmonary fibrosis or interstitial pneumonia; clinically significant pleural effusions; presence of distant metastasis, other concomitant malignant disease; active infection or gastrointestinal ulcers; history of myocardial infarction within 3 months; severe mental disorder			60.4 (40.6–77.1) Monate		Studienbeginn ITT-Analyse: ja Cross-over nicht vor bestätig- tem Relaps möglich Zensierung von 17% der Patienten für OS	
<b>Neopto- lemos 2010</b> (ESPAC-3 Studie)  JAMA	multi- zentrische RCT 2-armig  N = 1088  07/2000- 01/2007 mit ≥2 Jahre Follow-up bis 03/2009  Australien, Neusee- land, Ka- nada, Eu- ropa	Patienten mit histologisch bestätigtem Pankreas- karzinom, makroskopisch vollständiger Resektion ohne frühere RTX oder CTX Alter: 63 Jahre( 31-85) Männer/Frauen: 55/45% Performance score (WHO) 0/1/2: 34 / 54 / 12% Resektionsränder neg./ pos.: 65 / 35%, keine R2 Resektion Tumorstadium I / II / III / IVa: 10 / 28 / 58 / 4% no evidence of malignant ascites, peritoneal metastasis, spread to the	Folinic acid (20 mg/m <sup>2</sup> ) + fluorouracil (425 mg/m <sup>2</sup> ) an 5 aufeinanderfolgen- den Tagen 5 in 28- Tageszyklen über 6 Zyklen (=24 Wo- chen)  Therapiebeginn der CTX 45 Tage (IQR 29-57) nach OP	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ), wö- chentlich in 3 von 4 Wo- chen (1 Zyk- lus) über 6 Zyklen	55% (FA+F) und 60% (Gem) erhal- ten 6 Zyklen Behandlung (=24 Wo- chen)  median fol- low-up of living pa- tients: 34.2 months (0.4- 86,3)	<b>Primärer End- punkt:</b> Gesamtüberle- ben (OS- Hypo- these Äquiva- lenz)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Krankheitsfrei- esÜberleben (DFS), Toxizität, Lebensqualität	Generierung der Zufallsfolge: geringes Risiko Verdeckte Therapiezuwei- sung: k.A. Verblindung: k.A. Beschreibung von Studienab- brüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over: unklar Studie wurde ursprünglich mit 3 Armen geplant, 3. Arm (nur OP) wurde nach 61 Pat. gestoppt (Ergebnisse aus ESPAC-1) Zensierung von 22% der Patienten (OS) und PFS	<b>1b</b>

<b>Artikel</b> (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	<b>Studien-typ</b> (mono vs. Multizentrisch, Arme, N=), Zeit-raum, Land	<b>Patienten-merkmale</b> (CTX Linie, Altersgruppe, Geschlecht, R0/ R1 Resektion, UICC-Stadium, ECOG, Komorbiditäten)	<b>Intervention: adjuvante Chemotherapie (CTX),</b> Zeitfenster für Therapiestart	<b>Vergleichs-Intervention (ohne CTX)</b>	<b>Therapie-dauer / Nach-Verfolgung</b> (Monate)	<b>Endpunkte</b>	<b>Verzerrungsrisiko / Bemerkungen</b>	<b>Evidenzstufe (CEBM levels)</b>
		liver or other distant abdominal or extra-abdominal organs , no pancreatic lymphoma, life expectancy > 3 months						

**Tabelle 4.1.1/2.b:** Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich I Vergleich des Einsatzes einer adjuvanten Chemotherapie nach R0 Resektion eines Pankreaskarzinoms

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie mit adjuvanter CTX	OS (Monate, 95 % KI)	Rekurrenz (%, 95 % KI)	PFS/DFS (Monate, 95 % KI)	Toxizität therapieassoziierte Todesfälle, Therapieabbruch, Zurücknahme des Einverständnisses, AE (Grade 3-4), SAE (alle in % der behandelten Patien- ten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektive Festle- gung, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG)
	Therapie ohne adjuvante CTX						
<b>Oettle 2007</b> (CONKO- 001)  JAMA	<b>Gemcitabine</b> (n=179)	<b>22,1</b> (18,4- 25,8)	<b>74.3%</b>  Local recur- rence: 34% Only distant metastasis : 56% of relapsed patients Primary site of distant relapse: liver (36%)	<b>DFS: 13,4</b> (11,4- 15,3)	Therapieassoziierte Todesfälle: 0%  AE: 14,5%	QoL ( mean total Spitzer score) improved similarly in both groups: from 1.4 prior to cycle 1, to 1.8 prior to cycle 6, no significant differences between the groups at any time point.	<b>OS:</b> R0 – 21,7 Monate (n=145) R1– 22,1 Monate (n=34) N <sup>-</sup> - 34,0 Monate (n=52) N+ - 18,5 Monate (n=127) T1/T2 – 50,2 Monate (n=25) T3/T4 – 20,5 Monate (n=154) <b>DFS:</b> R0 – 13,1 Monate (11,6-14,6) R1– 15,8 Monate (7,5-24,1) N <sup>-</sup> - 24,8 Monate (6,8-42,7) N+ - 12,1 Monate (10,7-13,4) T1/T2 – 48,2 Monate (0-96,8) T3/T4 – 12,9 Monate (11,5- 14,3)
	<b>Op mit Nachver- folgung</b> (n=175)	<b>20,2</b> (17,0– 23,4)  <b>p (log- rank)= 0.06</b>	<b>92.0%.</b>  Local recur- rence: 41% Only distant metastasis : 49% Pri- mary site of distant relapse: liver (37%)	<b>DFS: 6,9</b> (6,1-7,8)  <b>p (log- rank)&lt; 0.001</b>	Therapieassoziierte Todesfälle: 0%  AE: 8,5%		
<b>Yoshitomi 2008</b>  Cancer	<b>GEM + UFT</b> (n=50)	<b>21,2</b> 1-year- SR: 80,0% 3-year- SR: 30,4%	<b>78%</b>  Local recur- rece: 69.2%, alone: 43.6%, most fre-	<b>12.3</b> 1-year- DFS-rate: 50% 3-year- DFS-rate: 18%	Therapieassoziierte Todesfälle: 0%  Therapieabbruch: 40% (recurrent disease 25%, AE 55%, patient's wish 20%)  AE Grade3/4: 24% / 0%	Nicht analysiert	JPS stage showed a significant value for DFS HR: 0,473 (0,288- 0,775)

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie mit adjuvanter CTX	OS (Monate, 95 % KI)	Rekurrenz (%, 95 % KI)	PFS/DFS (Monate, 95 % KI)	Toxizität therapieassoziierte Todesfälle, Therapieabbruch, Zurücknahme des Einverständnisses, AE (Grade 3-4), SAE (alle in % der behandelten Patien- ten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektive Festle- gung, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG)
	Therapie ohne adjuvante CTX						
			quent me- tastases: live (33.3%)				
	<b>GEM</b> (n=49)	<b>29,8</b> 1-year- OS: 85,7% 3 year- OS: 46,9%  <b>p (log- rank)= 0.28</b>	<b>73.5%</b> Local recur- rence: 75%, alone: 36.1%, most fre- quent me- tastases: live (33.3%)	<b>12.0</b> 1-year- DFS-rate: 49% 3-year- DFS-rate: 22%  <b>p (log- rank)= 0.67</b>	Therapieassoziierte Todesfälle: 0%  Therapieabbruch: 26,5% (recur- rent disease 77%, AE 15%, pa- tient's wish 8%)  AE Grade 3/4: 30,6% / 0%	Nicht analysiert	JPS stage showed a significant value for DFS HR: 0,473 (0,288- 0,775)
<b>Ueno 2009</b> (JSAP-02)  British Journal of Cancer	<b>Gemcitabine</b> (n = 58)  <b>R0</b> (n=47)	<b>22.3</b> (16.1- 30.7)  1-year OS: 78% 2-year OS: 48%  <b>R0: 26.8</b>	<b>76%</b> Local: 23%  Liver: 30%  Peritoneum: 18%	DFS: <b>11.4</b> (8.0–14.5)  <b>R0: 11.4</b>	therapieassoziierte Todesfälle: 1 (1,8%)  Therapieabbruch: 24 %  Weitere: haematological	k.A.	Keine Angaben zur Planung  <b>N0 /N1</b> (=UICC I+II vs. IIIa)  Median OS: N0 / N1: 32.0 / 17.1 HR: (beide für Gemcitabine N0: 0.63 (0.29-1.37) N1: 0.84 (0.53-1.34)  <b>Stage I-II / III-IV</b>  Median OS: (mit/ohne CTX) I-II: / III/IV: 67.8/ 18.3 HR: (beide für CTX) I-II:0.42 (0.15-1.22) II-IV: 0.82 (0.53-1.26)  <b>Weitere:</b> R0 vs. R1

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie mit adjuvanter CTX	OS (Monate, 95 % KI)	Rekurrenz (%, 95 % KI)	PFS/DFS (Monate, 95 % KI)	Toxizität therapieassoziierte Todesfälle, Therapieabbruch, Zurücknahme des Einverständnisses, AE (Grade 3-4), SAE (alle in % der behandelten Patien- ten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektive Festle- gung, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG)
	Therapie ohne adjuvante CTX						
	Ohne Gemcita- bine (n = 60) R0 (n=52)	18.4 (15.1– 25.3) 1-year OS: 75% 2-year OS: 40%  HR 0.77 (0.51 - 1.14) für CTX R0:19.1 HR 0.70 (0.45 - 1.09) für CTX	88% Local: 32% Liver: 30% Peritoneum: 13%	DFS: 5.0 (3.7–8.9) HR 0.60 (0.40 - 0.89) für CTX R0: 5.1 HR 0.58 (0.37- 0.91) für CTX	therapieassoziierte Todesfälle: 0		N0 /N1 (=UICC I+II vs. IIIa) Median OS: (mit/ohne CTX) N0 / N1: 28.4 / 17.3  Stage I-II / III-IV Median OS: (mit/ohne CTX) I-II / III-IV: - / 16.3
Neoptolemos 2010 (ESPAC- 3 Studie)	Fluorouracil + Folinic Acid (n=551)	23.0 (21.1- 25.0) 1-year OS: 78.5% 2-year OS: 48.1%	k.A.	PFS 14.1 (12.5– 15.3)	SAE: 14%	Fragebögen von 51% der Patienten, mean standarized AUC für globales QuolL 43.6 ±20.1	Nur prognost. Vergleiche zwischen Subgruppen, nicht zur Wirkung der Therapien



Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie mit adjuvanter CTX	OS (Monate, 95 % KI)	Rekurrenz (%, 95 % KI)	PFS/DFS (Monate, 95 % KI)	Toxizität therapieassoziierte Todesfälle, Therapieabbruch, Zurücknahme des Einverständnisses, AE (Grade 3-4), SAE (alle in % der behandelten Patien- ten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektive Festle- gung, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG)
	Therapie <i>ohne</i> adjuvante CTX						
	Gemcitabine (n=537)	<b>23.6</b> (21.4– 26.4)  1-year OS: 80.1%  2-year OS: 49.1%  <b>HR 0.94</b> (0.81 - 1.08)  <b>für CTX mit Fluor- ouracil + Folinic Acid</b>	k.A.	<b>14.3</b> (13.5– 15.6)  <b>HR 0.96</b> (0.84 - 1.10)  <b>für CTX mit Fluor- ouracil + Folinic Acid</b>	SAE: 7.5%	Fragebögen von 53% der Patienten  mean standarized AUC für globales QuoL 46.6 ±19.7	

## Referenzen

Neoptolemos J P, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(10): 1073-1081.

Oettle H, Post S, Neuhaus P, 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): 267-277.

Ueno H., Kosuge T, Matsuyama Y, 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): 908-915.

Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, 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): 2448-2456.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Bao, P. Q., R. K. Ramanathan, et al. Phase II study of gemcitabine and erlotinib as adjuvant therapy for patients with resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(4): 1122-1129 (keine Vergleichsgruppe).

Boeck, S., D. P. Ankerst, et al. The role of adjuvant chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Oncology* 2007; 72(5-6): 314-321 (systematischer Review mit Studien vor 2007).

Gansauge, F., M. Ramadani, et al. The clinical efficacy of adjuvant systemic chemotherapy with gemcitabine and NSC-631570 in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(75): 917-920 (keine Vergleichsgruppe).

Hayashibe, A., M. Kameyama, et al. Clinical results on intra-arterial adjuvant chemotherapy for prevention of liver metastasis following curative resection of pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 190-194 (keine Vergleichsgruppe).

Hernandez, J. M., C. A. Morton, et al. The natural history of resected pancreatic cancer without adjuvant chemotherapy. *Am Surg* 2010; 76(5): 480-485 (keine Vergleichsgruppe).

Kocher, H. M. and W. Alrawashdeh Pancreatic cancer. *Clin Evid (Online)* 2010 (Volltext ist noch nicht freigeschaltet).

Matthes, H., W. E. Friedel, et al. Molecular mistletoe therapy: Friend or foe in established antitumor protocols? a multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Current Molecular Medicine* 2010; 10(4): 430-439 (retrospektive Analyse).

Neoptolemos, J. P., D. D. Stocken, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009; 100(2): 246-250 (sekundäre Analyse der Ergebnisse von Oettle 2007 und Regine 2008).

O'Sullivan, A. and H. M. Kocher Pancreatic cancer. *Clin Evid (Online)* 2007 (Suche bis 11/2006).

Sho, M., T. Tanaka, et al. Novel postoperative adjuvant strategy prevents early hepatic recurrence after resection of pancreatic cancer. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2011; 18(2): 235-240 (keine Vergleichsgruppe).

Rudloff, U., A. V. Maker, et al. Randomized Clinical Trials in Pancreatic Adenocarcinoma. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2010; 19(1): 115-150 (keine zusammenfassende Metaanalyse, alle geeigneten Studien eingeschlossen).

Yoshida, S., S. Hazama, et al. Adoptive immunotherapy with MUC1-CTL plus gemcitabine for resected pancreatic cancer. *Biotherapy* 2009; 23(1): 52-57 (keine Vergleichsgruppe).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**4.1.7 Innerhalb welchen Zeitfensters sollte eine adjuvante Therapie nach Operation eingeleitet werden?**

Es wurden keine geeigneten Studien gefunden.

**4.1.13 Gibt es eine Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?**

**Welches ist das bevorzugte Chemotherapieprotokoll in dieser Indikation?**

Insgesamt wurden acht Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden, drei Studien wurden von den Sachverständigen ergänzt. Eingeschlossen wurde zwei randomisierte Studien und drei systematische Reviews, die den Erfolg von preoperativen und neoadjuvanten Therapien zur Behandlung des Pankreaskarzinoms bei initial resektablen und nichtresektablen Patienten untersuchen. Die systematischen Review wurde mit dem Evidenzniveau 2a- beurteilt und die randomisierten Studien mit dem Evidenzniveau 2b- beurteilt. Ausgeschlossen wurden eine Studien ohne Vergleichsgruppe und fünf retrospektive Analysen.

Tabelle 4.1.13a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Einsatz von neoadjuvanten Chemotherapien

Artikel (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention: ad- juvante Chemothera- pie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Vergleichs- Intervention (ohne CTX)	Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Bemerkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
<b>Palmer 2007</b>  Annals of Surgical On- cology	Mono- zentrischer RCT  2-armig  N=50  11/1999- 05/2003  England	Patienten mit potenti- elle resektable Läsio- nen der Pankreas und Erstlinien CTX  Median 66 Jahre (40- 79 Jahre)  Männer/Frauen: 52%/48%  Karnofsky: 70% / 80%/ 90% / 100%: 4% / 10% / 20% / 56%  Zeit von Diagnose bis Randomisierung: Median 14 Tage (7-35 Tage)  Ausschluss bei (Komorbiditäten): previous treatment for pancreatic cancer, malignant pancreatic disease clinically or radiologically in doubt; Karnofsky ≤ 60, GFR ≤ 60 mL/min (Cockcroft formula), Bilirubin ≥ 50 µm/L	First-line CTX  <b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>Cisplatin</b> (25 mg/m <sup>2</sup> ) every 7 days for 43 days + antiemetische Therapie: Dexamethasone (4 mg) und Granisetron (3 mg) + antiinflammatorische Therapie: Diplofloxacin (250 mg 2 x tägl.)	First-line CTX  <b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) every 7 days for 43 days + antie- metische Thera- pie Dexamethasone (4 mg) und Granisetron (3 mg) + anti- inflammatorische Therapie: Dipro- floxacin (250 mg 2 x tägl.)	Median time from diagnosis to randomization: 14 days (7-35)  Exit-CT assesed by the radiologist and the surgeon for resectability at completion of chemotherapy  Median follow-up: 28 Monate (15-58 Monate)	<b>Primärer End- punkt:</b> Resekti- onsrate  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Radiological response (IU- ACC), Toxizität, OS, R0 Resek- tion	Randomisierung mit Stratifikation nach Operator  Verdeckte Therapie- zuweisung: k.A,  Verblindung: nein  ITT-Analyse: ja  4 Patienten haben mit der Therapie nicht begonnen (2/2)  Dosisreduktion auf- grund von Toxizitäten  Studiendesign zu- nächst 3-armig: Gemcitabine gefolgt von Radiotherapie – abgebrochen, auf- grund der Ergebnisse von ESPAC-1 (Radiotherapie hatte keinen signifikanten Einfluss) Studienab- bruch nach einem zweiten geplanten Datenreview durch ein independent data monitoring committee	<b>2b-</b>  Phase II, keine Vergleiche durch- geführt
<b>Ueno 2009 (JSAP-02)</b>  British Jour- nal of Can-	multi-zent- rische RCT  2-armig  N = 119	Patienten mit histolo- gisch bestätigtem invasivem duktalem Pankreas-karzinom, makroskopisch voll- ständiger Resektion ohne frühere RTX	<b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15, Wiederholung nach 4 Wochen, 3 Zyklen),  Start innerhalb 3 bis 10 Wochen nach OP	<b>Nur OP</b>	10% discontinued treatment within 1 cycle, 12% after 2 cycles, 76% completed the scheduled 3 cycles of treat-	<b>Primärer End- punkt:</b> Gesamtüberle- ben (OS)  <b>Sekundäre</b>	Generierung der Zufallsfolge: geringes Risiko (Minimization)  Verdeckte Therapie- zuweisung: geringes Risiko (Fax)	<b>2b</b>  (weites Konfidenz- intervall für OS)

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention: ad- juvante Chemothera- pie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Vergleichs- Intervention (ohne CTX)	Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Bemerkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
cer	04/2002- 03/2005, Follow-up bis 03/2009 Japan	oder CTX Alter: 64 Jahre (36-74 Jahre) Männer/Frauen: 63% / 37% UICC I / II / III / IV: 6% / 17% / 36% / 41% R0/R1: 84% / 16% N0/N1: 31% / 69% Karnovsky: 90 (70- 100) Ausschluss bei (Komorbiditäten): pulmonary fibrosis or interstitial pneumonia; clinically significant pleural effusions; presence of distant metastasis, other concomitant malignant disease; active infec- tion or gastrointestinal ulcers; history of myo- cardial infarction within 3 months; severe mental disorder			ment  Median follow-up 60.4 (40.6–77.1) Mo- nate	<b>Endpunkte:</b> Krankheitsfrei- esÜberleben (DFS), Toxizität- en	Verblindung: nicht möglich, hohes Ri- siko für DFS, Toxizitäten: nur für CTX-Gruppe erfasst Beschreibung von Studienabbrüchen: Ausschluss von 1 CTX-Patienten vor Studienbeginn ITT-Analyse: ja Cross-over nicht vor bestätigtem Relaps möglich Zensierung von 17% der Patienten für OS	
<b>Gillen 2010</b>  Plos Medicine	System. Review  111 Stu- dien mit 56 Phase I-II Studien n=4394	Patienten mit Pan- kreas- und Peripan- kreas-karzinom, initial resektable (31.5% der Studien), nichtresektable (51.4%) oder beiden (17.1%)	Neoadjuvante Radio- chemotherapy, RTX oder CTX one regime (n=79 ) with Gemcitabine 45.6%, 5- FU und orale Analoga 54.4%%, Taxane 3%), Neoadjuvante RTX mit 24-63 Gy) 5 Studien untersuchten	Gab es nicht	k.A.	<b>Primärer End- punkt:</b> Response Kate- gorien (CR, PR, SD, PD) und Prozentsatz von Exploration und Resektion  <b>Sekundäre</b>	Suche in Medline, EMBASE, Kongress- bänden und Studien- registern  Doppeltes Screenen der Literatur doppelte Datenextraktion, Qualitätskriterien beurteilt (GRADE), Datensynthese, Cha-	<b>2a-</b>  Indirekte Ergeb- nisse da RTX mit untersucht wurde. Es gibt keine Phase III Studie, keine Vergleiche zwischen Interven- tionen, keine An-

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention: ad- juvante Chemothera- pie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Vergleichs- Intervention (ohne CTX)	Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Bemerkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
	Suche bis 12/2009  Retro.. (n=33), prosp. (n=78) Studien, davon 15 Phase I Studien, 13 Phase I/II, 28 Phase II, 14 Kohor- ten-stu- dien, 41 Fallserien		Antikörper oder Tyro- kinase inhibitor inhi- bitors  Gefolgt von Restaging und evtl. chirurgischer Exploration,/Resektion  In 104/111 Studien erziel- ten Patienten neoad- juvante RTX			<b>Endpunkte:</b> Toxizität, Morbi- dität, Mortalität, Survival	rakteristik der Primär- studien gegeben, geringes Risiko für Publikationsbias	gabe von Konfidenz-interval- len, hohe Heterogenität zwischen Effekten in den Studien (I <sup>2</sup> >80%) evtl. be- dingt durch zent- rumspez. Variabili- tät, Alter der Pati- enten und Zeitraum der Studie,  Patientengruppen überlappen, Defini- tion der Resektabili- tät fehlt z.T.
<b>Andriulli 2011</b>  Ann Surg Oncol	System. Review  20 Studien n=707  Suche von 1966 bis 10/2010, alle Veröf- fentlichungen 2002- 2010, prosp. Studien	CTX-naive Patien- ten mit prä-OP ge- stageten operablen Pancreas-karzinom (Stage I-II) oder lokal fortgeschritte- ner Erkrankung (Stage III) vor Be- handlung,  average age 63 years, 7 trials enrolled exclusively patients with resectable dis- ease on preopera- tive staging (n =	neoadjuvant/preopera- tive therapy followed by restaging, and surgical exploration/ resection in selected patients,  Prä-OP Gabe von Gemcitabine, evtl. mit anderen zytotoxischen Med. und / oder RTX:  1 single-arm no RTX only Gem, 1 double- arm study, no RTX, Gem alone and + Cis Other trials: combined RTX+Gem as single	7 phase I/II trials, 10 phase II trials, 3 co- hort studies, 3 trials with parallel groups, 17 single-arm trials,	In 12/20 trials the analyses were adjusted for different lengths of fol- low-up of pa- tients, in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and con- trols	<b>Primärer End- punkt:</b> Überleben  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Response Kate- gorien (RE- CIST), Prozent- satz von ope- rierten Patien- ten und R0 Resektionen, Toxizität der adjuvanten und präoper. Thera- pien	Suche in Medline und Referenzlisten  Doppeltes Screenen der Literatur,  Qualitätskriterien beurteilt (Downs and Black Kriterien), Da- tensynthese, Charak- teristik der Primärstu- dien gegeben, Publi- kationsbias ist mög- lich	<b>2a-</b>  Es gibt keine Phase III Studie, keine Vergleiche zwischen Inter- ventionen, the presence of significant heterogeneity might indicate that the evidence is biased, con- founded or incon- sistent. 2 factors could explain at least partly the hetero-

Artikel (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention: ad- juvante Chemothera- pie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Vergleichs- Intervention (ohne CTX)	Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Bemerkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
		345), 13 trials enrolled patients with local- ized unresectable disease prevailed (n= 362) (Einteilung nach current Na- tional Comprehen- sive Cancer Net- work criteria for resectability)	agent (13 arms) or with other cytotoxic agents (7 arms). RTX at a dose from 30 to 50.4 Gy, most pa- tients received a dose of 1.8 Gy per fraction.					geneity: the pa- tients' initial dis- ease stage (re- sectable vs. unresectable) and the study design, (case series studies report more posi- tive events than protocol-based phase I or II stud- ies)
<b>Assifi 2011</b> Surgery	System. Review  14 prosp. Phase II Studien n=536  Suche von 1966 bis 6/2010, alle Veröf- fentlichungen 1993-2010	Patient en mit lokal fortgeschrittenem und unresectablen Pan- creatiskarzinom, Gruppeneinteilung: Patienten mit initial resektablen Tumor n=402) vs. Patien- ten mit borderline oder nichtresktablen Karzinom (n=134) (National Comprehensive Cancer Network criteria for resectability), 14 studies included pancreatic ductal adenocarcinoma	Neoadjuvant chemo- therapy and/or neoadjuvant radiation,  Different combinations of chemotherapeutic agents were used, doses varied between trials. 8 (57%) trials used Gem-based CTX. 6 trials used 5-FU- based regimens (most ended before 2004). 3 trials used Gem monotherapy, 2 trials used Gem +cisplatin, 1 trial used Gem+docetaxel. 3 used 5-FU + mitomycin C (MMC), 1 study uti-	12 einarmige Studien, 2 RCTs		<b>Primärer End- punkt:</b> Resektabilität, Überleben  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Response Kate- gorien (RE- CIST), Toxizität, recurrence	Suche in Medline CENTRAL  Datensynthese, Cha- rakteristik der Primär- studien gegeben, Publikationsbias wurde technisch korrigiert, kann aber nicht ausgeschlossen werden	<b>2a-</b>  Hohe Heteroge- nität zwischen den Studien, Sehr lange Be- handlungs-peri- ode (1986-2006) bedingt hohe Variabilität bei Behandlung, hohe Variabilität bei Definition der Resektabilität (v.a. für border- line tumors, deficiency of margin status data.

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention: ad- juvante Chemothera- pie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Vergleichs- Intervention (ohne CTX)	Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Bemerkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
		distributed in the head, body, and tail. 2/ 14 studies also reported data on periampullary tu- mors (duodenal adenocarcinoma, biliary tract carci- noma).	lized 5-FU+ cisplatin  11 studies with combi- nation therapy, 3 stud- ies with single agents. In 85% of the studies, patients received neo- adjuvant RTX					



**Tabelle 4.1.13b:** Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich des Einsatzes einer neoadjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms. Es gab wurden keine Angaben zur Lebensqualität gefunden.

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie <i>mit</i> Substanz	OS (95 % KI) Median	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI)	Resektionsrate (95%KI)	Toxizität  (alle in % der behandelten Patienten)	Angaben zu Un- tergruppen
	Therapie <i>ohne</i> Substanz						
Palmer 2007  Annals of Surgical On- cology	<b>Gemcitabine + Cisplatin</b>  (n=26)	<b>15,6 Monate</b> (10,1- -)  1-year OS: 61.5%	PR: 1 (3.8%)  SD: 16 (61.5%)	k.A.	<b>70%</b>  R0 resections: 75%  N0 resections: 44%	Therapieassoziierte Todes- fälle: 0 %  Angaben über SAE können nicht eindeutig zugeordnet werden.	.
	<b>Gemcitabine</b>  (n=24)	<b>9,9 Monate</b> (8,5-24,2)  1-year OS: 41.7%	PR: 0%  SD: 16 (66%)	k.A.	<b>38 %</b>  R0 resections: 75%  N0 resections: 25%	Therapieassoziierte Todes- fälle: 0 %  SAE s.o.	
Ueno 2009 <b>(JSAP-02)</b>  British Jour- nal of Cancer	<b>Gemcitabine</b>  R0 (n=47) R1 (n=11)	<b>R0: 26.8 Monate</b>  <b>R1: 18.3 Monate</b>		<b>R0: 11.4 Mo- nate</b>  <b>R1: 9.5 Monate</b>		k.A.	
	<b>Nur OP</b>  R0 (n=52) R1 (n=8)	<b>R0:19.1 Monate</b>  <b>HR 0.70</b> (0.45 - 1.09) <b>für CTX</b>  <b>R1: 17.6 Monate</b>  <b>HR 1.05</b> (0.41-2.72) <b>für CTX</b>		<b>R0: 5.1 Monate</b>  <b>HR 0.58</b> (0.37- 0.91) <b>für CTX</b>  <b>R1: 3.4 Monate</b>  <b>HR 0.39</b> (0.15- 1.06) <b>für CTX</b>			
Gillen 2010  Plos Medicine	<b>Patienten mit neoadjuvanter CTX</b>  (111 Studien, me- dian number of patients 31 (IQR 19-46)	OS (resected): 22.4 Monate (range 9-62) OS (not resected): 9.5 Monate (range 6-21)  1-year OS: 78.9% 2-year OS: 49.2%	CR:3.9% (3.0- 4.9%)  PR:29.1% (24.5-34%)  SD 43.9% (37.9-50%)		50.7% (44.0-57.4%)  R0/resected: 79.6% (74.8-83.9%)	In-hospital mortality: 5.3% (4.1-6.8%)  Perioperativen morbidity: 34.2% (28.3-40.4%)  Grad 3/4 Toxizität: 29.4% (23.1-36.1%)	

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie mit Substanz	OS (95 % KI) Median	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI)	Resektionsrate (95%KI)	Toxizität  (alle in % der behandelten Patienten)	Angaben zu Un- tergruppen
	Therapie ohne Substanz						
	<b>Resektable Patienten vor neoadjuvanter CTX</b>  (35 Studien, median number of patients 32 (IQR 20-50))	OS (resected): 23.3 Monate (range 12-54) OS (not resected): 8.4 Monate (range 6-14)  1-year OS: 77.9% 2-year OS: 47.4%	CR:3.6% (2.0-5.5%)  PR:30.6% (20.7-41.4%)  SD 42.1% (30.5-54.1%)		<b>73.6% (65.9-80.6%)</b>  R0/resected: 82.1% (73.1-89.6%)	In-hospital mortality: 3.9% (2.2-6.0%)  Perioperativen morbidity: 26.7% (20.7-33.3%)  Grad 3/4 Toxizität: 26.3% (15.8-38.3%)	
	<b>Nichtresektable Patienten vor neoadjuvanter CTX</b>  (57 Studien, median number of patients 27 (IQR 18-38))	OS (resected): 20.5 Monate (range 9-62) OS (not resected): 10.2 (6-21)  1-year OS: 79.8% 2-year OS: 50.1 %	CR:4.8% (3.5-6.4%)  PR:30.2% (24.5-36.3%)  SD 41.6% (34.6-48.7%)		<b>33.2% (25.8-41.1%)</b>  R0/resected: 79.2% (72.4-85.2%)	In-hospital mortality: 7.1% (5.1—9.5%)  Perioperativen morbidity: 39.1% (29.5-49.1%)  Grad 3/4 Toxizität: 31.1% (22.0-40.9%)	
	<b>Mono CTX</b>  (44 Studien)		CR: 2.2% (1.3-3.3%)  PR: 25.8% (20.2-31.8%)		Resektable Pat. vor CTX: 80.8% (66.1-92.1%) Nichtresektable Pat. vor CTX: 27.3% (18.1-37.5%)		
<b>Gillen 2010</b>  Plos Medicine	<b>Komb. CTX</b>  (48 Studien)		CR: 5.3% (3.8-7.0%)  PR: 34.7% (28.9-40.9%)		Resektable Pat. vor CTX: 66.2% (57.9-74.0%) Nichtresektable Pat. vor CTX: 33.0% (25.2-41.3%)		
<b>Andriulli 2011</b>  Ann Surg Oncol	<b>Resectable patients</b>  ( 7 trials, n=345)	<b>Median OS 18.8 Monate</b> (range 9-32) (6 trials, n=309) 1-year OS: 91.7% (range 75-100) (6 trials, n=215) 2-year OS: 67.2% (range	<b>CR / PR: 2%</b> (4-23) (6 trials, n=243)  <b>SD/PD: 67%</b> (47-85) / <b>15%</b>		<b>Operated / evaluable: 90%</b> (77-98%) (7 trials, n=327)  <b>Resected / operated: 82%</b> (65-94%)	<b>Treatment related toxicity (grade 3-4): 29%</b> (14-47) (7 trials, n=329)	

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie mit Substanz	OS (95 % KI) Median	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI)	Resektionsrate (95%KI)	Toxizität  (alle in % der behandelten Patienten)	Angaben zu Un- tergruppen
	Therapie ohne Substanz						
		28-97) (6 trials, n=208) <b>Resected patients: Me- dian OS 30.6 Monate</b> (range 26-34) (5 trials, n=181) <b>Not resected patients: Median OS 9.2 Monate</b> (range 7-13) (4 trials, n=82)	(7-25%) (6 trials, n=243 / 7 trials, n=329)		(7 trials, n=327) <b>R0/resected: 89%</b> (83-94%) (7 trials, n=327)		
	<b>Unresectable patients</b> ( 13 trials, n=362)	<b>Median OS 14.0 Monate</b> (range 8-30) (12 trials, n=308)  1-year OS: 86.3% (range 78-100) ( 6 trials, n=38) 2-year OS: 54.2% (range 25-100) ( 5 trials, n=30) <b>Resected patients: Me- dian OS 17.8 Monate</b> (range 10-26) (7 trials, n=43) <b>Not resected patients: Median OS 8.4 Monate</b> (range 4-14) (5 trials, n=78)	<b>CR / PR: 27%</b> (18-38) (13 trials, n=324)  <b>SD/ PD: 40%</b> (26-55) / <b>32%</b> (23-42) (12 trials, n=308)		<b>Operated / evalua- ble: 46%</b> (31-61%) (11 trials, n=267) <b>Resected / oper- ated: 68%</b> (53-82%) (11 trials, n=267) <b>R0/resected: 60%</b> (50-71%) (13 trials, n=324)	<b>Treatment related toxicity (grade 3-4): 33%</b> (19-48) (10 trials, n=243)	
<b>Assifi 2011</b>  Surgery	<b>Resectable pa- tients</b> ( n=402)	<b>Median OS 15.1 Monate</b> (range 9.4-26.5), n=356 <b>Bei resektierten Patien- ten: 23.0 Monate</b> (range 11.7-34), n=357	<b>CR 0.8%</b> (0.0- 2.6%) <b>PR: 9.5%</b> (2.9- 19.4) <b>SD: 73.9%</b> (63.2-83.3) <b>PD: 17.0%</b> (11.9-22.7)	<b>Lokale Rekur- renz: 14.5%</b> (9.6-20.0%) ( 8 trials) <b>Distante Rekurrenz: 44.6%</b> (37.6- 51.7) ( 9 trials)	<b>Resected patients /all: 65.8%</b> (55.4- 75.6) <b>R0 / resected pa- tients: 85.1%</b> (76.8- 91.9) (14 trials)	<b>Neoadjuvant treatment related toxicity (grade 3-4): 37.0%</b> (12.1-66.3)	

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Therapie <i>mit</i> Substanz	OS (95 % KI) Median	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI)	Resektionsrate (95%KI)	Toxizität  (alle in % der behandelten Patienten)	Angaben zu Un- tergruppen
	Therapie <i>ohne</i> Substanz						
			(10 trials)				
	<b>Unresectable /borderline pa- tients</b> ( n=134)	<b>Median OS 11.2 Monate</b> (range 9-19.4), n=134  <b>Bei resektierten Patien- ten: 22.3 Monate</b> (range 18-26.3), n=90	<b>CR 4.0%</b> (0.3- 11.6)  <b>PR: 31.4%</b> (24.2-39.8)  <b>SD:40.9%</b> (32.8-49.3)  <b>PD: 21.8%</b> (10.5-36.5)  (10 trials)	<b>Rekurrenz: 4.4%</b> (2.3-13.4) (p=0.41) ( 8 trials)  <b>Distante Rekurrenz: 46.5%</b> (13.3- 81.6) ( 9 trials)	<b>Resected patients /all:31.6%</b> (14.0- 52.5)  <b>R0 / resected pa- tients: 62.2%</b> (29.9- 89.4) (14 trials)	<b>Neoadjuvant treatment related toxicity (grade 3-4): 46.2%</b> (36.1-56.4)	

## Referenzen

Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. (2011): Neoadjuvant / Preoperative Gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Ann. Surg Oncol*, DOI 10.1245/s10434-011-2110-8.

Assifi MM, Lu X, Eibl G, et al (2011): Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of phase II trials. *Surgery*, DOI 10.1016/j.surg.2011.07.006.

Gillen, S., T. Schuster, et al. (2010). "Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages." *PLoS Medicine* **7**(4).

Palmer, D. H., D. D. Stocken, et al. (2007). "A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin." *Ann Surg Oncol* **14**(7): 2088-2096.

Ueno H., Kosuge T, Matsuyama Y, 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): 908-915.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Artinyan, A., D. A. Anaya, et al. (2011). "Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma." *Cancer* **117**(10): 2044-2049 (retrospektive Studie).

Barugola, G., S. Partelli, et al. (2011). "Outcomes after resection of locally advanced or borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant therapy." *American Journal of Surgery* (retrospektive Studie).

Heinrich, S., B. C. Pestalozzi, et al. (2008). "Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head." *J Clin Oncol* **26**(15): 2526-2531 (keine Vergleichsgruppe, Einschluss in den Review von Andriulli 2011 und Assifi 2011).

McClaine, R. J., A. M. Lowy, et al. (2010). "Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer." *HPB (Oxford)* **12**(1): 73-79 (retrospektive Studie).

Sahora, K., I. Kuehrer, et al. (2011). "NeoGemOx: Gemcitabine and oxaliplatin as neoadjuvant treatment for locally advanced, nonmetastasized pancreatic cancer." *Surgery* **149**(3): 311-320 (retrospektive Studie).

Sahora, K., I. Kuehrer, et al. (2011). "NeoGemTax: gemcitabine and docetaxel as neoadjuvant treatment for locally advanced nonmetastasized pancreatic cancer." *World J Surg* **35**(7): 1580-1589 (retrospektive Studie).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**4.1.16 Wann soll nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie die Reevaluation erfolgen?**

**4.1.17 Mittels welcher diagnostischen Verfahren soll nach neoadjuvanter Therapie reevaluiert werden?**

Es wurde eine geeignete Studie gefunden, die mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt wurde. In drei Studien erhielten weniger als 25 Patienten eine neoadjuvante Therapie und in einer weiteren Studie konnte keine Information zur Reevaluation gefunden werden

Tabelle 4.1.16/17a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zum Reevaluation nach neoadjuvanter Chemotherapie

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention: ad- juvante Chemothera- pie (CTX), Zeitfenster für Therapiestart	Reevaluation	Nach- Verfolgung (Monate)	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Bemerkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
<b>Heinrich 2008</b> JCO	mono- zentrische- Studie 1-armig  N = 28  04/2001- 04/2007,  Schweiz	Patienten mit resektablen Adenokarzinom des Pankreaskopfes ohne Kontraindikation zur OP  Alter: 59 (39-77) Jahre Männer/Frauen: 57/43% Ausschluss von Patients with infiltration of the portal vein (PV), the duodenum, or the stomach (T3) were not considered to have unresectable cancer.	4 bi-weekly cycles of <b>Gemcitabine</b> (1,000mg/m <sup>2</sup> ) + <b>Cisplatin</b> (50mg/m <sup>2</sup> ).	Restaging was performed during the week before surgery (EUS and cePET/CT), Laparoscopy was always performed at the start of PD. Also, CA 19-9 and prealbumin serum levels as well as the QoL were reassessed.	Median follow-up: 16.6 Monate (3.1-58.5 Monate)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Resektionsrate bei Restaging  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Locale Rezurrentrate im 1. Jahr nach der Resktion, OS	Vergleichsgruppe fehlt, ITT Analyse  Pathologic review confirmed that one patient had high-grade dysplasia without invasive cancer and revealed that three patients had cancer of the Ampulla Vateri rather than ductal adenocarcinoma	<b>2b</b>  Phase II, keine Vergleiche durchgeführt

**Tabelle 4.1.16 / 17 b:** Ergebnisse aktueller Studien zum Vergleich des Einsatzes einer neoadjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms.

Artikel (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	Therapie <i>mit</i> Substanz	OS (95 % KI) Median	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI)	Resektionsrate (95%KI)	Toxizität  (alle in % der behandelten Patienten)	Angaben zu Un- tergruppen
	Therapie <i>ohne</i> Substanz						
<b>Heinrich 2008</b> JCO	<b>Gemcitabine + Cisplatin</b>  (ITT, n=28)	<b>26.5 Monate</b> (11.4- 41.5)	<b>Radiologischer Response:</b> PD: 3 (13%) SD: 14 (61%) PR: 1% Nicht messbar: 7 (27%)  <b>Pathologischer Re- sponse:</b> 11 (46%) had minimal tumour response, 13 (54%) had grade 2 tumor response ( 2a:5, 2b: 8)	k.A.	<b>100% laut ce- PET/CT und EUS</b> (2 Pat. mit positive Läsionen in der Leber laut PET/CT)  <b>93% laut Laparosko- pie</b> (2 Pat. mit Peri- toneal-metastasen)  <b>89% wurden ope- riert (PD)</b> (1 nichtresektabler Pat. bei OP ent- deckt)  <b>R0 resections: 80%</b>	1 Therapieabbruch der neoadjuvanten CTX wegen severe persdistent emesis	
	<b>Gemcitabine + Cisplatin</b>  (Patienten mit re- sektierten duktalem Adenokarzinom), n=21)	<b>19.1 Monate</b> ( 15- 23.1)					



Heinrich, S., B. C. Pestalozzi, et al. (2008). "Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head." J Clin Oncol **26**(15): 2526-2531 (beantwortet keine der Fragen, nur Beschreibung der Reevaluation ohne Zeitangaben und Vergleiche).

#### Ausgeschlossene Studien

Kim, Y. E., M. S. Park, et al. (2009). "Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer." Radiology **250**(3): 758-765 (nur 12 Patienten erhielten .neoadjuvante Therapie)

McClaine, R. J., A. M. Lowy, et al. (2010). "Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer." HPB (Oxford) **12**(1): 73-79 (beantwortet keine der Fragen, nur Beschreibung der Reevaluation ohne Zeitangaben und Vergleiche).

Morgan, D. E., C. N. Waggoner, et al. (2010). "Resectability of pancreatic adenocarcinoma in patients with locally advanced disease downstaged by preoperative therapy: a challenge for MDCT." AJR Am J Roentgenol **194**(3): 615-622 (nur 12 Patienten erhielten .neoadjuvante Therapie).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**4.1.19 Sehen Sie eine Indikation für neue Therapieverfahren wie z.B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms?**

**4.1.20 Sehen Sie eine Indikation für neue Therapieverfahren wie z.B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms?**

Es konnten keine Studien zum Thema gefunden werden.

## Themenkomplex 5:

### 5.1 Palliative Chemotherapie und Strahlentherapie

Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:

**5.1.2 Besteht eine Indikation für eine palliative Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen irresektablen Pankreaskarzinom**

**5.1.3 Welche systemische palliative Behandlung setzen Sie in der First-Line-Therapie ein?**

**Gibt es eine Indikation für eine supportive Therapie unter Therapie mit FOLFIRINOX?**

**Sollte in der palliativen First-Line-Therapie bereits eine Kombinationschemotherapie eingesetzt werden?**

**Ab welchem Schweregrad soll die Therapie mit Gemcitabin/Erlotinib bei Auftreten eines rash fortgeführt werden?**

**Nach welchem Zeitraum soll die Erlotinibtherapie bei ausbleibender rash-Entwicklung abgebrochen werden?**

**Soll bei ausbleibender rash-Entwicklung unter Therapie mit Gemcitabin/Erlotinib die Erlotinib-Dosis gesteigert werden?**

**Wie sollen Patienten, die innerhalb von 4 Wochen keinen rash unter First-line Therapie mit Gemcitabin/Erlotinib entwickeln, weiterbehandelt werden?**

**Gibt es eine Indikation für eine Erlotinib-Monotherapie in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?**

Insgesamt wurden 76 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden 19 RCTs mit 6052 randomisierten Patienten und zwei systematische Reviews, in denen Gemcitabine in beiden Behandlungsarmen verabreicht wurde, zwei RCTs mit 1090 Patienten, in denen Erlotinib zusätzlich zu Gemcitabine verabreicht wurde (zur Untersuchung von Rash), ein RCT zum FOLFIRINOX-Protokoll mit 342 Patienten und ein weiteres RCT mit 73 Patienten. Die systematischen Reviews wurden mit dem Evidenzniveau 1a (Xie 2010) und 1a- (Hu 2011) beurteilt. Elf RCTs wurden mit dem Evidenzniveau 1b beurteilt.

Ausgeschlossen wurden 35 Studien ohne Vergleichsgruppe, neun Reviews, welche nur ältere Studien einschlossen oder keine Metaanalyse enthielten, drei nichtrandomisierte Studien und zwei retrospektive Analysen. Ein elektronisch veröffentlichter systematischer Review (Kocher 2010) und eine Phase II Studie (Ueno 2011) konnten in der Volltextversion nicht bestellt werden.

Tabelle 5.1.2/ 5.1.3a : Studienbeschreibung: Aktuelle Studien in der palliativen First-line Chemotherapie

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
<b>Vergleich von Studien mit Gemcitabine (Gem) in beiden Behandlungsarmen</b>								
<b>Herrmann 2007</b>	Multi- zentrische RCT	Patienten mit inoperablem/ metastasiertem Adenokarzinom der Pankreas ohne frühere CTX Alter: > 18 Jahre Sex (m/w): 54%/46% Karnofsky 90-100/60-80: 53%/47% Schmerzen ja/nein: 67%/33%	Oral <b>Capecitabine</b> (650 mg/m <sup>2</sup> 2x tägl.) vom 1. – 14. Tag alle 3 Wochen + Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) am 1. und 8. Tag alle 3 Wochen	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich 7 Wochen – 1 Woche Pause – wöchentlich 3 Wochen alle 4 Wochen	k.A.	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, ORR, Sicherheit, QoL	Randomisierung: gerin- ges Risiko Stratifizierung: Center, KPS, Schmerzen, dise- ase extent Verdeckte Theapiezuweisung: geringes Risiko (zentral) Verblindung: k. A. Beschreibung von Studi- enabbrüchen: k. A. ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende: unklar, Second- line CTX (choice of indi- vidual investigator) was administered to 179 patients.	<b>1b</b>
<b>Boeck 2008</b>	Multi- zentrische RCT	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem Pankreaskarzinom ohne frühere CTX und RTX Alter 63 Jahre ( 37-75) Sex (m/w): 65/35% stage locally ad-	<b>CapOx-Gruppe:</b> <b>Capecitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) 2x täglich an den Tagen 1-14, gefolgt von 1 Woche Pause und <b>Oxalipla- tin</b> (130 mg/m <sup>2</sup> ) an	<b>CapGEM- Gruppe:</b> <b>Capecitabine</b> (825 mg/m <sup>2</sup> ) 2x täglich an den Tagen 1-14 gefolgt von 7 Tagen Pause	database closed 08/2006 für Finalanalyse	<b>Primärer End- punkt:</b> PFS nach 3 Monaten  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> OS, RR, CA 19-9,	Randomisierung: k.A. Verblindung: open label Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja. Cross-over nach Thera- pieende möglich:	<b>1b-</b> Phase II Studie, deshalb geringe Patientenanzahl und weite Kon- fidenzintervalle)

<sup>75</sup> Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), ECOG/ Karnovsky, advanced vs. metastatic disease, Vortherapien, Ansprechen auf Vortherapien, Komorbidität

<sup>76</sup> Zeitpunkt

bei Diagnose/ Größenzunahme des Tumors/ tumor-bezogenen Symptomen / abh. von Prognose<sup>76</sup>/ andere

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
	Phase II- Studie  07/2002- 05/2004  Deutsch- land	vanced/Metastasen: 18/82% Karnovsky >70/≤70:85/15% Ausschluss bei (Komorbid- itäten): preexisting peripheral neuropathy, dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency or any other malignancy within the past 5 years (except curatively treated basal cell skin cancer or carcinoma in situ of the cervix uteri)	Tag 1  <b>mGemOx-Gruppe:</b> Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1 und 8 und <b>Oxaliplatin</b> (130 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 8  Alle q3wks	und  (1000 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1 und 8		CBR, Toxizität	40% der randomisierten Patienten erhielten se- cond-line Chemotherapie (47% CapOx/ 34% CapGem /38% mGe- mOx)  Zensierung von 7% (PFS) und 14% (OS)	
<b>Cascinu 2008</b>  Lancet Oncol	multi- zentrische RCT  N = 84  05/2005 bis 09/ 2006  Italien	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem Pankreaskarzinom ohne frühere palliative CTX Alter: 62 (38–78) Sex: 61%/39% ECOG 0/I/II: 35.7%/54.8%/9.5 % lokal fortgeschritten/ metasta- sierter Tumor: 28.6%/71.4% Adjuvante Therapie: 3.6%	<b>Cetuximab:</b> initiale Dosis 400 mg/m <sup>2</sup> , danach wöchentlich 250 mg/m <sup>2</sup> (Beobach- tung auf Anaphylaxis und allergische Reaktionen, dann Anpassung der Infusionszeit), dann Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) d 1, 8 + Cis- platin (35 mg/m <sup>2</sup> ) d 1, 8  q d 21	gleiches CTX- regimen mit Gemcitabine und Cisplatin, aber ohne Cetuximab	median fol- low-up time 11.8 Monate (2.5–18.5)	<b>Primärer End- punkt:</b> RR  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, OS und disease control (defined as the proportion of patients whose best response was PR, CR, or stable disease [SD]),	Generierung der Zufalls- folge: Computer pro- gramm Verdeckte Therapiezuweisung: Telefon oder Fax Verblindung: ja ITT-Analyse: ja Zensiert für OS: 35.7 % in cetuximab group und 28.6 % in der non-cetuxi- mab group	<b>1b-</b>  breite Konfidenz- intervalle
<b>Saif 2009</b>  Cancer Journal	Multi- zentrische RCT  2-armig  N = 135, (davon tatsächlich	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem Pankreaskarzinom ohne frühere CTX oder RTX Alter: 62 Jahre (33-85) Sex (m/w): 60%/40% ECOG 0/1/2: 31%/ 58%/10% Stage II / III / IV: 3%/9%/89%	Gem (1000 mg/m <sup>2</sup> ) im ersten Zyklus (35 Tage) an den Tagen 8, 15, 22, dann eine Woche Pause und in allen anderen Zyklen (je 28 Tage) an den Tagen 1, 8, und 15 mit nachfol-	Gem (1000 mg/m <sup>2</sup> ) im ersten Zyklus (35 Tage) an den Tagen 8, 15, 22, dann eine Woche Pause und an den Tagen 1, 8, und 15 mit		<b>Primärere End- punkte:</b> 6- monatiges Überleben  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> RR, PFS, OS,	Generierung der Zufalls- folge: k.A. Verdeckte Therapiezuweisung: k.A. Verblindung: doppelblind Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja	<b>1b-</b>  Weite Konfidenz- intervalle

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
	behandelt n = 133)  1/2003 bis 10/2005  Europa		genden 13 Tagen Pause + <b>LY293111</b> (600 mg) 2x täglich mit einer Woche lead-in-Periode im ersten Zyklus	13 Tagen Pause in jedem weiteren Zyklus (28 Tage) + <b>Plazebo</b> (täg- lich) mit einer Woche lead-in-Periode im ersten Zyklus		Stabilisierung oder Verbesse- rung des ECOG PS und Einnahme von Analgetika	Cross-over nach Thera- pieende möglich	
<b>Afchain 2009 (GERCOR)</b>  Electronic journal of oncology	RCT  (N = 60, davon 57 behandelt)  Frankreich	Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom ohne frühere CTX oder RTX Alter: 66 sex: 61% / 39% PS 0/1/2: 31%/48%/21% Lage des Primärtumors Pan- kreaskopf: 50% Metastasen Leber/Peritoneum/ Lunge/Lymphknoten/Andere: 81%/ 22%/13%/ 15%/ 5% signifikant unterschiedliche Tumor-Differenzierung (S-Ge- mOx: 8% , poorly differentiated vs GemOx: 36%)	S-GemOx): Gem (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 und unmittelbar danach <b>Oxaliplatin</b> (100 mg/m <sup>2</sup> ) Wiederholung aller 2 Wochen bis Fort- schreiten der Krank- heit	Gem (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 + <b>Oxaliplatin</b> (100 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 2 Wiederholung aller 2 Wochen bis Fortschrei- ten der Krank- heit	k.A.	OS, RR, PFS, Toxizität, One-year sur- vival	Generierung der Zufalls- folge: geringes Risiko (Minimisation) Verdeckte Therapiezuweisung: (zentralisiert) Verblindung: ? Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: nein (Aus- schluss von 3 nicht be- handelten/ungeeigneten Patienten) Cross-over nach Thera- pieende möglich: ?	<b>2b-</b>  Phase II, keine Vergleiche durch- geführt , keine ITT Analyse )
<b>Cunning- ham 2009</b>  JCO	Multi- zentrische RCT  N=533  05/2002 -	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem ductalem Adenokarzi- nom oder undifferenziertem Karzinom der Pankreas ohne frühere CTX oder RTX Alter: 63 ( 26-83) Jahre Ge-	Gem: 1,000 mg/m <sup>2</sup> , 3x wöchentlich <b>+Capecitabine</b> :830 mg/m <sup>2</sup> 2x täglich d1- d21, dann 1 Woche Pause q4wks	Gem: 1,000 mg/m <sup>2</sup> , 7x wöchentlich , 1 Woche Pause , dann 3x wö- chentlich in 4 Wochen	k.A.	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, Toxi-	Generierung der Zufalls- folge: Computer-gene- riert Verdeckte Therapiezuweisung: unklar Verblindung: nein (kein	<b>1b</b>

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
	01/2005  UK	schlecht (m/w): 59 / 41% Metastatic disease: 71% performance status (WHO) 0/1/2: 23%/58%/19% Komorbiditäten: no cardiac history; and no known malab- sorption		q4wks		zität, QoL, pain assessment	Placebo) Beschreibung gvon Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: GEM- CAP (n=83) +GEM (n=76) received further post-trial treatment Zensierung von OS: 1%	
<b>Kulke 2009</b>  GALGB 89904  Journal of Clinical Oncology	Multi- zentrische RCT  4-armig  N = 259  01/2001– 12/2003  USA	Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Pankreas Median 60,5 Jahre (31-84) Sex: 63% / 37% ECOG 0/1/2: 30%/59%/11% Metastasiert: 100% Vortherapie mit FU nein/ja: 89%/11% Vorherige Radiotherapie nein/ja: 86%/14% Ausschlusskriterien: cratinine > 1,5 mg/dl; total bilirubin > 1,5 mg/dl; AST > 2,5 x ULN	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) days 1, 8, 15; q 28 days + <b>Cis- platin</b> (50 mg/m <sup>2</sup> ) on days 1, 15 q 28 days (Arm A) Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) on days 1, 8; q 21 days + <b>Docet- axel</b> (40 mg/m <sup>2</sup> ) on days 1, 8 (Arm C) Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) on days 1, 8; q 21 days + <b>Iri- notecan</b> (100 mg/m <sup>2</sup> ) on days 1, 8 (Arm D)	FDR Gemcita- bine (1500 mg/m <sup>2</sup> ) at a rate of 10 mg/m <sup>2</sup> /min on days 1, 8, 15; every 28 days (Arm B)	k.A.	<b>Primärer End- punkt:</b> OS at 6 months  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Toxizität, radio- logic tumor re- sponse, bio- chemical (CA 19-9) response, time to tumor progression (TTP)	Randomisierung: k.A. Verblindung: k. A. Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja (19%) ITT-Analyse: nein Cross-over nach Thera- pieende möglich: ja - second-line chemother- apy after treatment on the study (30%) Zensierung von 21% (OS)	<b>2b-</b>  breite Konfidenz- intervalle, keine ITT Analyse, keine Vergleiche zwi- schen Gruppen
<b>Lissoni 2009</b>  In Vivo	Mono-zent- rischeRCT  2-armig  Italien  N= 48 (mit Pankreas-	Patienten mit messbaren meta- stasierten soliden Tumoren ohne frühere CTX, geringer performance status z.T. Adenokarzinom der Pan- kreas Alle Patienten: metastasiert: 100 % Alter: 65 Jahre (58-79)	bei Pankreaskarzi- nom: <b>Gem</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich <b>und Aloe arbo- rescens</b> (10 ml einer Mischung aus 300 g frischen Aloe-Blät- tern, 500 g Honig und 40 ml 40%igen Alko-	bei Pankreas- karzinom: Gem (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wö- chentlich	N.A.	Nicht festgelegt, berichtet wer- den: RR je Entität  OS /Toxizitätenfür alle Entitäten zusammen	Randomisierung: k.A. Keine Verblindung Studienabbrüche, ITT nicht berichtet	<b>2b-</b>  Wenige Patienten mit Pankreaskarzi- nom, OS wird nur für alle Entitäten gemeinsam berich- tet, Kein Information

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
	karzinom von 240 Patienten Gesamt)	sex: 55,4%/44,6% Karnovsky score: 80 (60-100) Ausschluss (Komorbiditäten): geringer Performance Status (Karnovsky), Hirnmetastasen, doppelte Tumoren	hol) dreimal täglich					zu vorgeplanten Endpunkten und Verzerrungs- potential vorhan- den
<b>Poplin 2009</b>  E6201  Journal of Clinical Oncology	Multi- zentrische RCT  3-armig  N = 832  03/2003- 03/2005  USA	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem Adenokarzinom der Pankreas mit messbarer Erkrankung ohne frühere palliative CTX  Alter 62,7 Jahre (29-96) Sex (m/w): 53% / 47% ECOG 0/1/2: 31%/57%/12% Histology grade – well differentiated/ moderately differentiated/ poorly differenti- ated + undifferentiated/ missing + unknown: 6,5% / 25,5% / 28% / 40%  Prior radiotherapy nein/ja: 92%/8%  Prior adjuvant chemotherapy nein/ja: 95%/5%  Prior surgery nein/ja: 86%/14%  Disease status – locally ad- vanced/ metastatic: 10,5%/89,5%  Ausschluss bei (Komorbid- itäten): another malignancy within the prior 5 years, other active illnesses, symptomatic peripheral neuropathy ≥ grade	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> - FDR 10 mg/m <sup>2</sup> /min) day 1 + <b>Oxaliplatin</b> (100 mg/m <sup>2</sup> ) day 2 every 14 day cycle (GEMOX)	<b>Gem</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) first cycle weekly for 7 weeks/1 week of rest - subsequent cycles: weekly for 3 weeks/1 week of rests  <b>GEM FDR Gemcitabine</b> (1500 mg/m <sup>2</sup> - 10 mg/m <sup>2</sup> /min) days 1, 8, 15 q 28 days		<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Assessment of patient-reported pancreatic can- cer symptoms, PFS, Toxizität, RR	Randomisierung: using a dynamic balancing algo- rithm that stratified for performance status and for locally advanced vs. metastatic disease Verblindung: nein Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja (3,3%) ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: k. A. Zensierung von 4,9% (OS), 5,4% (PFS)	<b>1b</b>



Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
		2						
<b>Spano 2008</b>  Lancet	Multi- zentrische RCT  2-armig  N=103  01/2006- 08/2006  USA, Kanada, Spanien, Italien	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem Adenokarzinom der Pankreas ohne frühere pallia- tive Behandlung  Alter GA/G: 65 (44-81) Jahre / 61 (36-78) Jahre Sex (m/w): 49,5% / 50,5% ECOG ( $\leq 1/2$ ): 91% / 9% locally advanced/metastatic: 43% / 57%  Radiotherapy: 2% Surgery: 21% Chemotherapy: 9%  Ausschluss (Komorbiditäten): treatment with gemcitabine or anti-angiogenic agents; prior cerebrovascular accident, major surgery within the previous 4 weeks, brain metastasis, active second malignancy, uncon- trolled intercurrent illness, urine protein $\geq 500$ mg/24 h, or ongo- ing uncontrolled hypertension; patients with current or antici- pated need for CYP1A2 induc- ers or CYP3A4 inhibitors or inducers	GA  Gem (1000 mg/m <sup>2</sup> ) days 1, 8, 15 of each 28-day cycle + <b>Ax- itinib</b> (5 mg/twice a day) orally, continu- ously – <b>intra-patient dose escalation</b> : 7 mg/twice a day then 10 mg/twice a day if no worse than grade 2 AE occurred for 2 weeks	G  Gem (1000 mg/m <sup>2</sup> ) days 1, 8, 15 of each 28-day cycle	Follow-up: 12 months after randomiza- tion of the last patient	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, 1-year- survival, RR, duration of re- sponse, QoL, Toxizität	Randomisierung: (2:1) to GA or G treatment, Stratifikation: disease extent, ECOG status Therapiezuweisung (zentral): geringes Risiko Verblindung: not blinded Beschreibung von Studi- enabbrüchen: 4% did not receive allocated intervention ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: k. A.	<b>1b-</b>  Weite Konfidenzin- tervalle
<b>Van Cutsem 2009</b>  Journal of Clinical	multi- zentrische RCT	Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom ohne frühere palliative CTX oder RCX f  Alter 62 Jahre (20-85)	Gem (1,000 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich über 7 Wochen+ 1 Woche Pause danach wö- chentlich über 3	Gem + <b>Erlotinib</b> wie in Intervention + <b>Plazebo</b> (5	Keine Infor- mation zum Follow-up	<b>Primärer End- punkt:</b> OS	Generierung der Zufalls- folge: unklar Verdeckte Therapiezuweisung: geringes Risiko	<b>1b</b>

Artikel	Studien-typ	Patienten-merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs-Intervention	Nach-ver-folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensierungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
Oncology	2-armig  N = 607  06/2005 - 09/2006  20 Länder (weltweit)	Sex: 60% / 40% Karnovsky 60 / 70 / 80 / 90 / 100: 4% / 9% / 25% / 39% / 23% Metastasiert: 100% Vortherapien: Antimetabolika: 4% RTX: 2% Komorbiditäten: Ausschluss von Patienten mit CNS metastasen, kardiovaskulären Erkrankungen, nichtheilenden Wunden /Ulcers	Wochen+ 1 Woche Pause)+  <b>Erlotinib</b> (100 mg/Tag täglich)+  <b>Bevacizumab</b> (5 mg/kg) an den Tagen 1, 15, 29, und 43 des 1. Zyklus und an den Tagen 1 und 15 jedes weiteren Zyklus	mg/kg) an den Tagen 1, 15, 29, und 43 des 1. Zyklus und an den Tagen 1 und 15 jedes weiteren Zyklus		<b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, Disease Kontrollrate, Toleranz	(interaktives Voice-Response System) Verblindung: geringes Risiko (placebo-kontrolliert) Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Therapieende möglich: nein 30% (Bev.) und 39% (Plazebo) erhielten Secondline Therapie Zensierung von 25% der Patienten für OS	
<b>Colucci 2010</b> (GIP-1 study)  Journal of Clinical Oncology	multi-zentrische RCT  2-armig  N = 400  04/2002-04/2007  Italien	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom Median 63 Jahre (35-75) Sex: 60% / 40% Karnovsky <80/≥80: 17% / 83% Stage II / III / IV: 4% / 12% / 84% Komorbiditäten: exclusion of patients with brain metastases and other invasive malignancy	Gemcitabine wie im Vergleichsarm+ <b>Cisplatin</b> (25 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1, 8, 15, 29, 36 und 42 (Zyklus 1) danach 1 Woche Pause, danach Gabe beider Substanzen an den Tagen 1, 8, and 15 in Zyklen von 28 Tagen	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ,) an den Tagen 1-7 (Zyklus 1), 1 Woche Pause, danach an den Tagen 1, 8, and 15 in Zyklen von 28 Tagen	<b>mediane Nachverfolgung 38.2 Monate</b>	<b>Primärer Endpunkt: OS</b>  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <b>PFS, RR, Toxizität, clinical benefit (berechnet aus pain, functional impairment and weight loss nach einem Algorithmus aus Burris 1997)</b>	Generierung der Zufallsfolge: geringes Risiko (Minimisierung) Verdeckte Therapiezuweisung: geringes Risiko (zentral, per Telefon) Verblindung: hohes Risiko (nicht möglich für Patienten und behandelnde Ärzte) Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Therapieende möglich: Second-line Therapie nach Entscheidung des Arztes (11.4% ohne Cisplatin erhielten Cisplatin-ba-	<b>1b</b>

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
							sierte 2nd-line CTX)	
<b>Kindler 2010</b> (CALGB 80303) Journal of Clinical Oncology	Multizentri- sche RCT  2-armig  N= 602 (535 wur- den behan- delt)  6/2004 bis 4/2006  USA	nichtoperables Pankreaskarzi- nom ohne frühere palliative CTX Alter: 65 Jahre (26-88) Sex (m/w): 55%/45% ECOG 0/1/2:38%/52%/11% advanced/metastasiert: 16%/85% vorher RTX ja/nein: 11%/89% Komorbiditäten: Ausschluss von Patienten mit vorheriger Therapie, mit Tumorinvasion in benachbarte Organe, heart disease, or CNS disease	Gem (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1, 8, und 15 eines Zyklus (28-Tage) <b>+Bevacizumab</b> (10 mg/kg) an den Tagen 1 und 15 eines jeden Zyklus (nach der Gabe von Gemcita- bine)	Gem (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen  1, 8, und 15 eines Zyklus (28-Tage)+ <b>Placebo</b> (10 mg/kg) an den Tagen 1 und 15 eines jeden Zyklus (nach der Gabe von Gemcitabine)	k.A.	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> RR, PFS, AE	Generierung der Zufalls- folge: k.A. Verdeckte Therapiezuweisung: k.A. Verblindung: (doppel- blind, placebokontrolliert) Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: ja  Nach der geplanten Interim-Analyse im Juni 2006 wurde Verblindung aufgehoben,	<b>1b-</b>  Weite Konfidenz- intervalle
<b>Meyer 2010</b>  Eur J Can- cer.	Multi- zentrisches RCT (Phase Ib/IIa)  3 Arme  N=33  01/2006- 10/2006  UK, Bel- gien	Fortgeschrittenes oder metasta- siertes messbares nichtoperab- les Pankreaskarzinom , frühere CTX oder RTX für Pankreas Ca  Alter: 62 Jahre (41-77) Sex: 50% Karnofsky 70-80%/90-100%: 14/19 cases (42.4%/57.6%) Lokal/Metastasen: 6 cases /26 cases (18.2%/78.8%) Ausschluss von (Komorbiditä- ten): Lebenserwartung < 3 Monate; schwere Infektionen, instabile medizinische Umstände,	<b>a) 120 mg CCK2 receptor antagonist Z-360</b> (ab Tag 2, 2x täglich für 12 Wo- chen, an Tag 8 nur 1 der 2 täglichen Do- sen) + <b>Gem</b> (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) über 7 Wo- chen, 1 Woche Pause, dann 3 Wo- chen Behandlung, 1Woche Pause <b>b) 240 mg CCK2 receptor antagonist Z-360</b> (ab Tag 2, 2x täglich für 12 Wo- chen, an Tag 8 nur 1 der 2 täglichen Do-	<b>Placebo</b> (ab Tag 2, 2x täglich für 12 Wochen, an Tag 8 nur 1 der 2 täglichen Dosen) + <b>GEM</b> (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) über 7 Wo- chen, 1 Woche Pause, dann 3 Wochen Be- handlung, 1Woche Pause)	4 Wochen follow up	<b>primäre End- punkte:</b> Sicher- heit, Pharmako- kinetik  <b>sekundäre Endpunkte:</b> Arzneimittel- wechselwirkung zwischen Z-360 und GEM, Wirk- samkeit über die RR, QuoL	Generierung der Zufalls- folge: unklar Verblin- dung: placebokontrolliert Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: nein (Aus- schluss von 5 Pat., die keine Dosis erhalten haben oder mit fehlender 1. Messung nach Dosis Cross-over nach Thera- pieende möglich:  Zensierung von 60% der Patienten für OS	<b>1b-</b>  sehr Kleine Stich- probengröße, sehr wenige Ereignisse

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
		Myokardialinfarkt, psychiatrische Störungen, OP in letzten 14 Tagen, gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPI)	sen )+ <b>Gem</b> (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) über 7 Wochen, 1 Woche Pause, dann 3 Wochen Behandlung, 1 Woche Pause					
<b>Philip 2010</b> Journal of Clinical Oncology	Multi- zentrisches RCT  N = 745  01/2004 bis 04/2006  USA, Ka- nada	Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreas- karzinom ohne palliative CTX  Alter: 64 Jahre Sex: 53% PS 0 und 1/2 : 87%/13% Lokal/Metastasen: 22 %/79 % Leber-Metastasen: 65 % Radikal. Pankreatektomie: 11% Adjuvante CTX: 6 %  Komorbiditäten: Ausschluss von Patienten mit HIV-1, Hirn- metastasen, vorherige system. Therapie gegen fortgeschrittene Krankheit, Therapie mit EGFR- targeting agents	<b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich (7/8 Zyklen, dann wöchentlich (3/4 Zyklen) <b>+ Cetuximab</b> (initial 400 mg/m <sup>2</sup> in Woche 1), dann 250 mg/m <sup>2</sup> wöchentlich  Prämedikation von Antiemetika + Diphenhydramine (50 mg)	<b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich (7/8 Zyklen, dann wöchentlich (3/4 Zyklen)		<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, Zeit bis Behandlung fehlschlägt, RR, Toxizität	Generierung der Zufallsfolge: dynamic balancing algorithm with stratification based on performance status, extent of disease and prior pancreatectomy  Verdeckte Therapiezuweisung: unklar  Verblindung: nein  Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: unklar Zensierung von 4.4 % (OS)	<b>1b</b>
<b>Xie 2010</b>  Jpn J Clin Oncol  (Einschluss von Her- mann 2007, Cun- ning-ham	System. Review  18 RCTs N=4237  Suche bis 05/2009	Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreas- karzinom, KPS ≥50%, Lebens- erwartung ≥ 12 Wochen ohne frühere CTX, RTX oder andere Tumorthherapie in letzten 6 Monaten	GEM-based cytotoxic doublets CTX: GEM+Capecitabine (3RCTs, n=935) GEM+Cisplatin (7 RCTs, n=958) GEM+5-FU (3RCTs, n=881) GEM+Irinotecan (3RCTs, n=579)	GEM alone	Follow-up rate >95%	<b>Primärer End- punkt:</b> OS	A priori Design, Suche in Medline, EM- BASE, CBMdisc, ASCO, ESMO, ECCO  Doppeltes Screenen der Literatur doppelte Daten- extraktion, Qualitätskrite- rien beurteilt, Datensyn- these, Charakteristik der Primärstudien gegeben, geringes Risiko für Publi-	<b>1a</b>

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
2009, Co- lucci 2009, Kulke 2009, Pop- lin 2009,)			GEM+Oxaliplatin (3 RCTs, n=929)				kationsbias	
<b>Dahan 2011</b> (FFCD 0301)  <b>Gut</b>	multi- zentrische RCT  2-armig  N = 202  08/2003- 05/2006,  Frankreich	Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom der Pankreas, 62/65 Jahre (39-84) Sex: 64% / 36% PS 0 / 1 / 2: 29% / 51% / 18% Metastasiert: 100% Vortherapien: Chemo: 1.5% Radio: 1.5% OP: 25%  Komorbiditäten: Ausschluss von Patienten mit brain metastases, a medical history of malignant tumours	<b>First-line Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich (7/8 Zyklen), danach wöchentlich (3/4 Zyklen) (Klassisches Burris Regime) <b>+ Second line LV5FU2-CDDP:</b> Leucovorin (200 mg/m <sup>2</sup> ) + 5FU (400 mg/m <sup>2</sup> als Bolus, danach 2400 mg/m <sup>2</sup> ) + Cisplatin (50 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 alle 2 Wochen	<b>First-line LV5FU2- CDDP:</b> Leuco- vorin (200 mg/m <sup>2</sup> ) + 5FU (400 mg/m <sup>2</sup> als Bolus, danach 2400 mg/m <sup>2</sup> ) + Cisplatin (50 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 alle 2 Wo- chen <b>+ Second line Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich (7/8 Zyklen), danach wö- chentlich (3/4 Zyklen) (Klassisches Burris Regime)	Mediane Nachverfol- gung: 44 Monate	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, Anteil mit Second-line Therapie, Tole- ranz, QoL	Generierung der Zufalls- folge: geringes Risiko (Minimisation mit Stratifi- zierung) Verdeckte Therapiezuweisung: geringes Risiko (zentral) Verblindung: hohes Risiko (keine Verblin- dung) Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: geplant Zensierung von 5% der Patienten für OS	<b>1b</b>
<b>Hu 2011</b>  Journal of Hematol- ogy & Oncology	System. Review  35 RCTs, n=9979	Patienten mit zytologisch oder histologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem Adenocarcinom der Pankreas	GEM+ <b>other cyto- toxic agents</b> (23 RCTs, 5577 patients) GEM+ fluoropyrimi- dine (6 RCTs, 1829 patients) GEM+ plati- num (11 RCTs, 2379 patients) (Oxaliplatin or Cisplatin) GEM+ camptothecin	Single-agent gemcitabine	1/1965 (Ran- domi-sier- ung)-6/2010 (Veröffent- lichung)	OS, PFS, ORR	A priori Design unklar, Duplicate study selection and data extraction, literature search re- stricted to PubMed, ASCO and ECCO, char- acteristics of included studies, missing risk of bias of included stud- ies, effects measures described as OR (ohne	<b>1a-</b>  Heterogenität zwischen Effektmaßen der Studien nicht durchgehend beschrieben

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
			(4 RCTs, n=839 (Irinotecan or exate- can) GEM+other agents (2 RCTs, 665 patients) GEM+ targeted ther- apy (9 RCTs, 3342 patients) Gemcita- bine doublets + third targeted reagent ( 2 RCTs, 691 patients				Angabe des Zeitpunktes, nicht als HR), fehlende Maße zur Heterogenität No conflict of interes	
<b>Kindler 2011</b>  Lancet Oncol	Multi- zentrisches RCT  2-armig  N= 632  07/2007 - 10/2008  USA, Asien, Europa	Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreasadenokarzinom ohne frühere palliative CTX Alter: 62 Jahre (35-89) Sex: 61%/39% ECOG 0/1: 47%/52% Lokal fortgeschritten/ Metasta- sen: 25%/72% Metastasen in Le- ber/Lunge/Peritoneum: 55%/24%/6% Vorherige adjuvante Therapie: 4% Mean QLQ-30 global health status/QuoL score: 54.2 (22.3)  Adjuvante Therapie ohne Gem, wenn 4 Wochen her (bis Studienbeginn), vorherige RTX war erlaubt Ausschluss bei (Komorbiditä- ten): unkontrollierbarem Blut- hochdruck, venöser Throm-	<b>Axitinib</b> (starting dose 5 mg 2x täg- lich, bei guter Tole- ranz bis zu 10 mg 2x täglich) + <b>Gemcita- bine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1,8 und 15 aller 28 Tage	<b>Placebo + Gemcitabine</b>	median dura- tion with axitinib:2.8 months (range 0.03– 11.0, with gemcita- bine: 2.3 months (range 0.03– 11.1) Median fol- low-up 27 Wochen	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, Dauer Response, Sa- fety, QuoL (Krebs-spezifi- sche Symptome, Schmerzen, Gesundheitssta- tus)-gemessen an Tag 1 eines jeden Zyklus und an Tag 28 nach der letzten Dosis	Randomisierung: zentralisiert Verblindung: doppelblind (Patienten, Untersucher und der trial sponsor) Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: nein Zensierung von 0.3%  01/2009 the independent data monitoring commit- tee : discontinuation of axitinib	<b>1b</b>

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
		bose, Patienten mit Invasion der anschließenden Hohlorgane, vorherige Behandlung mit VEGF/VEGF-Rezeptor-Inhibitoren, Einnahme thrombolyt. Mittel, diverse Herz-und Lunkenkrankheiten (Hämoptis, ischäm. Herzinfarkt, Venenthrombose, Lungenembolien), peptic ulcer disease, active seizure of gastrointestinal bleeding, Malabsorption, Einnahme von CYP-Inhibitoren/Induktoren						
<b>Richards 2011</b>	Multi- zentrische RCT	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom Alter GE/G 68,3/64,1 Jahre (39,6-86,7) Sex: 60% / 40% ECOG 0/1/2: 40%/52%/8% Prior radiotherapy: 2,3% Prior surgery: 45,4% Stage at baseline IIB/III/IV: 1,5%/9,25%/89,25%	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) days 1, 8, 15 of each 28-day cycle <b>+Enzastaurin</b> (500 mg p.o.) daily (loading-dose 1200 mg - day 1/cycle 1) (GE)	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) days 1, 8, 15 of each 28-day cycle (G)		<b>Primärer Endpunkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, QoL, Toxizität, relationships between bi-omarker expression and clinical outcomes	Randomisierung: (2:1) Verblindung: nein Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Therapieende möglich: k. A. Zensierung von 21,5% (OS)	<b>2b-</b>  Breite Konfidenzintervalle, kein Vergleich beider Gruppen
Invest New Drugs	2-armig  N = 130  12/2005-05/2008  USA	Ausschluss bei (Komorbiditäten): prior chemotherapy, immunotherapy, biological therapy, hormonal therapy for pancreas cancer; endocrine pancreatic tumors or ampullary cancer; documented CNS metastasis; any second primary malignancy; ≥10% weight loss <6 weeks prior to registration; patients unable to swallow tablets						

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
<b>Reni 2011 (PACT-9)</b>  Cancer Chemother Pharmacol	Mono-zent- rischer RCT  2-armig  N=105  07/2005 - 09/2008,  Italien	Patienten mit Stage III/IV Adenokarzinom der Pankreas ohne frühere CTX Alter 60 Jahre (32-74) Sex (m/w): 60%/40% Karnovsky >70/≤70: 90%/10% Stage III / IV: 35% / 66% Komorbiditäten: Ausschluss von Patienten mit adjuvanter CTX oder prior malignancy, wenn nicht seit 5 Jahren dise- ase free	<b>PDXG:</b> <b>Cisplatin</b> (30 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 und 15 + Gem (800 mg/m <sup>2</sup> ) ) an Tag 1 und 15 + <b>Capecitabine</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> pro Tag), an Tagen 1-28, ohne Pause + <b>Docetaxel</b> (25-30 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 und 15  Zyklen wurden alle 28 Tage wiederholt, max. für 6 Monate	<b>PEXG</b> <b>Cisplatin</b> (30 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 und 15 + Gem (800 mg/m <sup>2</sup> ) ) an Tag 1 und 15 + <b>Capecitabine</b> (1,250 mg/m <sup>2</sup> pro Tag), an Tagen 1-28, ohne Pause + <b>Epirubicin</b> (30 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 und 15	follow- up bis 12/2010 (mind. 26 Monate fol- low-up)	<b>Primärer End- punkt:</b> PFS (über 6 Monate)  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> OS, Toxizität, radiological and biochemical RR	Generierung der Zufalls- folge: durch unabh. CRO  Verdeckte Therapiezuweisung: ja (zentral)  Verblindung: nein (nicht Plazebokontrolliert)  Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja  ITT-Analyse: ja  Cross-over nach Thera- pieende möglich: für nach CTX resektable Patienten war OP und nachfolgende CTX mög- lich	<b>2b-</b>  Phase II-Studie, breite Konfidenz- intervalle, kein Vergleich beider Gruppen
<b>Vergleich Gemcitabine (oder keine CTX) mit vs. ohne Erlotonib (Subgruppenanalysen rash)</b>								
<b>Moore 2007</b> (NCIC CTG PA.3)  Journal of Clinical Oncology	multi- zentrische RCT  2-armig  N = 569  10/2001 bis 01/2003  17 Länder weltweit	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metasta- siertem Adenokarzinom der Pankreas Median 63.9 Jahre (36.1-92.4 Jahre) Sex: 52% / 48% ECOG 0/1/2: 30% / 51% / 19% Lokal /metastasiert: 24.3% / 75.7% Vortherapien: RTX: 8.3% CTX: 7.9% OP der Primärtumors: 8.4%	Gem (1,000 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36, und 43 in Zyklus 1 (8 Wochen), danach an Tagen 1, 8 und 15 (4- Wochen Zyklen)+  <b>Erlotonib</b> (100 oder 150 mg/d bis zur Progression oder unkontrollierbarer Toxizität)	Gem (1,000 mg/m <sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, 36, und 43 in Zyklus 1 (8 Wochen), danach an Tagen 1, 8 und 15 (4- Wochen Zyk- len)+  Placebo (100 oder 150 mg/d bis zur Progression	Follow-up bis 06/2005  Initial war der n= 800 (381 Ereignisse) geplant. Wegen Res- ourcen-man- gel n=450, Verlängerung der Follow-up Periode auf 18 Monate, Anz. der	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, Responsedauer, Toxizitäten, QuoL, Korrela- tion der Baseline tissue HER1/EGFR Level mit dem Outcome	Generierung der Zufalls- folge: unklar  Verdeckte Therapiezuweisung: unklar  Verblindung: geringes Risiko (placebokontrol- liert)  Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja  ITT-Analyse: ja  Cross-over nach Thera- pieende möglich: unklar  Zensierung von 15% der	<b>1b</b>



Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
		Komorbiditäten: unklar		oder unkontrol- lierbarer Toxi- zität)	Ereignisse entspricht der Planung.		Patienten für OS	
<b>Wacker 2007 (PA.3)</b>  Clin Can- cer Res.	Multi- zentrisches RCT  N= 521  USA	Patienten mit lokal fortgeschrittenem, unresektab- len oder metastasiertem Pankreaskarzinom  Lokal fortgeschrit- ten/metastasiert: 22.4%/77.6% <b>Patienten mit rash-Entwick- lung (no/grade 1/ grade2):</b> Alter: <65J: 25% / 33% / 41% >65 Jahre: 34% / 40% / 27% sex: w: 28% / 36% / 36% m: 30% / 36% / 34% PS: PS 0 or 1: 26% / 36% / 39% PS 2: 47% / 37% / 16%	<b>Erlotinib</b> (100 oder 150 mg) täglich + Gem  Incidence of rash: 71% von 254  (36% grade 1, 30% grade 2, 5% grade 3).  median time to onset of maximum grade rash was 10 days, 90% experienced rash within 44 days	Placebo + Gem  Incidence of rash: 30% von 245  (20% grade 1, 9% grade 2, 1% grade 3)	Update der Survival data:06/2005  Untersucht wurde die Entwicklung von EGFR inhibitor- related rash	<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, Tumor Response Disease Control (CR+PR+SD),	Auswertung bezieht sich auf ein "rash-evaluable" population was defined for this analysis by including a guarantee time of 28 days of sur- vival to minimize poten- tial reporting bias in occurrence of rash in the group of patients who died early."  Studienabbrüche: 22 patients excluded from the analysis (not treated or died within 28 days on study (7 in the erlotinib plus gem group and 15 in the placebo plus gem group	<b>1b</b>
<b>Vergleich mit vs. ohne FOLFIRINOX-Protokoll</b>								
<b>Conroy 2011</b>  New Eng- land Jour- nal of Medicine	multi- zentrische RCT  2-armig  N = 342  12/2005- 10/2009,	Patienten mit metastasiertem Karzinom der Pankreas Median 61 Jahre (25-76) Sex: 62% / 38% ECOG 0/ 1/ 2: 38% / 62% / 0.3%  endocrine or acinar pancreatic carcinoma, cerebral metasta- ses, a history of another major cancer, chronic diarrhea, a clinically significant history of	<b>FOLFIRINOX:</b> oxali- platin (85 mg/m <sup>2</sup> )+ irinotecan (180 mg/m <sup>2</sup> ) + leucovorin (400 mg/m <sup>2</sup> ) + fluor- ouracil (400 mg/m <sup>2</sup> as a bolus +2400 mg /m <sup>2</sup> continuous infu- sion) alle 2 Wochen, Gesamtbehandlung 6 Monate	Gemcitabine (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich für 7 von 8 Wo- chen, danach für 3 von 4 Wochen  Phase 2-3, wurde als Phase 3 Studie bei Response-	Datenschluss 04/2010  Medianer Follow-up: 26.6 Monate (95%CI 20.5- 44.9)	<b>Phase 2:</b> <b>Primärer End- punkt:</b> Response  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Sicherheit  <b>Phase 3:</b>	Generierung der Zufalls- folge: unklar Verdeckte Therapiezuweisung: geringes Risiko (zentral ) Verblindung: hohes Risiko (nicht möglich für Patienten und behan- delnde Ärzte) Beschreibung von Studi- enabbrüchen: ja	<b>1b</b>

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>75</sup>	Intervention <sup>76</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-ver- folgung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
	Frankreich	cardiac disease		rate >11/40 in der FOLFIRI- NOX fortge- setzt		<b>Primärer End- punkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, Sicherheit, QuOL	ITT-Analyse: ja Cross-over nach Thera- pieende möglich: ja (Second-line Therapie bei 47% (FOLFIRINOX) zu Gemcitabine oder Gemcitabine Komb. Und von Gemcitabine zu FOLFOX: 25% Gemc+Oxal. : 9% FOLFIRINOX: 2.3%) Zensierung von 20% der Patienten für OS	
<b>Vergleich CTX mit vs. ohne andere Substanzen</b>								
<b>Berglund 2010</b>	Phase II  2-armig (cross- over-de- sign)  N = 73 (davon n=28 mit Pankreas- karzinom)  08/2003 – 04/2005  Schweden	Merkmale aller Patienten (N=73): mit fortgeschrittenem oberen GIT-Adenokarzinom (UGIA), Magenkarzinom (n=22), Pankreaskarzinom (n=28) und Gallenblasenkarzi- nom (n=23))  Alter: Median 62 Jahre (range, 40-75) Sex (m/w): 52%/48% WHO 0/1/2: 65 %/31 %/4 % Metastasen: 96%	<b>FLv-DOCE:</b> <b>Docetaxel</b> (45 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1) + <b>5-FU (5- Fluorouracil)/Leuco- vorin</b> (bei Pankreas- karzinom: an den Tagen 1 und 2 je 500 mg/m <sup>2</sup> und Calciumfolinat 60 mg/m <sup>2</sup> )  für 2 Zyklen, dann <b>cross over</b> zur Ver- gleichstherapie für 2 Zyklen 2 Monate = 4Zyklen (2 Zyklen von jedem Therapiearm) q2wks	<b>FL-Irinotecan:</b> <b>5-FU/ Leuco- vorin</b> (bei Pankreas- karzinom: an den Tagen 1 und 2 je 500 mg/m <sup>2</sup> und Calciumfolinat 60 mg/m <sup>2</sup> ) <b>+ Irinotecan</b> (180 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1)  für 2 Zyklen, dann cross over  q2wks		<b>Endpunkte:</b> RR, TTP, OS, QuOL (EORTC QLQ- C30-Fragebö- gen, Anwen- dung von global health sta- tus/QuoL score)	k.A.	<b>2b-</b>  Keine Vergleiche zwischen Interven- tions-gruppe, fehlende Informationen zur Beurteilung des Verzerrungs- potentials

**Tabelle 5.1.2/5.1.3b:** Ergebnisse aktueller Studien zum Einsatz von palliativen First-line Chemotherapien (Gemcitabine in beiden Behandlungsarmen)

Artikel (Autor, Jahr, Studienname , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
<b>Herrmann 2007</b>  Journal of Clinical Oncology	<b>GemCap</b> (n=160)	<b>8,4 Monate</b> (6,3- 9.8) 1-year OS: 32% (25% - 40%)	<b>10,0%</b> (5,7%- 16,0%)	<b>4,3 Monate</b> (3,7-5,3)	Therapieassoziierte To- desfälle: 0,6% SAE: 52%	Reported else- where	Subgroup KPS 90-100: OS 10,1 (8,4-12,5) GemCap OS 7,4 (6,6-8,5) Gem
	<b>Gem</b> (n=159)	<b>7,2 Monate</b> (6,5- 8,3) 1-year OS: 30% (23%-38%) p=0,234	<b>7,8%</b> (4,1%- 13,3%)	<b>3,9 Monate</b> (3,6-5,3) (p=0.103)	Therapieassoziierte To- desfälle : 0,3% SAE: 43%	Reported else- where	
<b>Boeck 2008</b>  Annals Oncol- ogy	<b>CapOx</b> (n=61)	<b>8.1 Monate</b> (6.7- 10.2) 1-year OS: 29% (19-44)	<b>13 %</b> (6- 24)	<b>PFS: 4.2 Monate</b> (2.3-5.6)	therapieassoziierte Todes- fälle: k.A. therapieass. Therapieab- brüche: 20 % grade 3/4 hämatologische Toxizität: 10% grade 3/4 nicht- hämatologische Toxizität: 57 %	k.A	Karnovsky $\geq 90$ %/ $\leq 80$ %: OS : 9.2/7.0 Monate und PFS: 5.6/3.6 Monate  Metastasen: OS: 7.8 Monate (CapOx; 95% CI 5.0–10.1), 8.1 Monate (CapGem; 95% CI 7.1–11.2) 5.6 Monate (mGemOx; 95% CI 4.9–8.8) PFS: 3.6 Monate (95% CI 2.2–5.6) CapOx 5.8 Monate (95% CI 3.0–6.6) CapGem 3.8 months (95% CI 2.6–5.1) mGemOx
	<b>mGemOx</b> (n=63)	<b>6.9 Monate</b> (5.1- 9.0) 1-year OS: 22 % (13-38)	<b>13%</b> (6- 24)	<b>PFS: 3.9 Monate</b> (3.0-5.4)	therapieassoziierte Todes- fälle: k.A. therapieass. Therapieab- brüche: 26 % grade 3/4 hämatologische Toxizität: 40 % grade 3/4 nicht- hämatologische Toxizität: 74%	k.A	
	<b>CapGem</b> (n=60)	<b>9.0 Monate</b> (7.7- 11.5) 1-year OS: 33% (23-47)	<b>25%</b> (15- 37)	<b>PFS: 5.7 Monate</b> (3.6-6.3)	therapieassoziierte Todes- fälle: k.A. therapieass. Therapieab- brüche: 13%	k.A	

Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
					grade 3/4 Toxizität: 35 % grade 3/4 nicht- hämatologische Toxizität: 54 %		
Cascinu 2008 Lancet Oncol- ogy	Cetuximab group (n=40)	7.5 Monate (5.1– 8.8)	17.5% (7.3–32.8)	3.4 Monate (2.4–5.1)	k.A.	k.A.	k.A.
	Non-cetuximab group (n=41)	7.8 Monate (5.3– 15.0)  HR 0.91 [0.54– 1.55]	12.2 % (4.1–26.2)	4.2 Monate (2.6–5.4)  HR 0.96 [0.60–1.52]	k.A.	k.A.	
Saif 2009 Cancer Jour- nal	LY293111 +Gem (n = 67)	7.1 Monate (5.2– 9.2) 6-monthe OS: 58% (46%–69%)	10.5%,	PFS 3.7 Monate (2.5–5.1) nicht signifi- kant	AE: 11.9 % therapieassoziierte Todesfälle: 6%	k.A.	<b>6-monatige Überlebensrate:</b> LY/Placebo: 65% (KI-95% 53%-77%) / 58% (95%-KI 46%-69%) <b>Weitere:</b> Effekt auf den Gesundheitsstatus (Gewichtsverlust, Verschlechterung PFS und Einnahme Analgetika)
	Placebo +Gem (n = 66)	8.3 Monate (6.5– 10.8) 6-monthe OS: 65% (53%–77%)	6.1%	PFS 3.4 Monate (2.2–3.9)	AE: 15.2 % therapieassoziierte Todesfälle: 3 %	k.A.	
Afchain 2009 (GERCOR)  Electronic journal of oncology	S-GemOx (verein- facht) (Gemcitabine und Oxaliplatin) (n= 40)	7.6 Monate	27% (12- 42)	PFS 4.0 Monate	therapieassoziierte Todes- fälle: keine AE (Grad 3/4): 57%	k.A.	The very bad outcome of patients randomized in GemOx arm could at least be in part ex- plained by the high-rate of poorly differentiated tumors
	GemOx (klassisch) (Gemcitabine und Oxaliplatin)  (n = 20)	3.2 Monate	10% (0- 23)	2.5 Monate	therapieassoziierte Todes- fälle: keine AE (Grad 3/4): 40% (nicht statistisch signifikant)	k.A.	k.A.

Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
Cunning- ham 2009-  Journal of Clinical Oncology	<b>GEM-CAP</b> (n=267)	<b>7,1 Monate</b> (6.2 - 7.8) 1-year OS 24.3%	<b>19.1%</b> (14.4 - 23.8)	<b>5.3 Monate</b> (4.5 -5.7) 1-year PFS: 13.9% (9.7- 18.0)	k.A	13,9% beantwor- ten Baseline Frage-bogen, p>0.05	<b>Anzahl der Ereignisse (OS) in Subgruppen:</b>  lokal fortgeschritten/metastasiert: GEM-CAP: 98.8%/100% GEM: 96.1%/100%  Performance status 0/1/2: GEM-CAP: 98.5%/100%/100% GEM: 98.2%/98.8%/100%
	<b>GEM</b> (n=266)	<b>6.2 Monate</b> (5.5 - 7.2) 1-year OS : 22% <b>HR 0.86</b> (0.72 - 1.02) für GEM- CAP	<b>12.4 %</b> (8.4 -16.4)	<b>3.8 Monate</b> (2.9 - 4.8) 1-year PFS: 8.4% (5.1- 11.8) <b>HR 0.78</b> (0.66- 0.93) für GEM- CAP	k.A	15,8% beantwor- teten baseline- Fragebogen	
Kulke 2009  Journal of Clinical Oncology	<b>Gem+ Cisplatin</b> (n=56)	<b>6,7 Monate</b> (5,0- 7,8)	<b>12,5%</b>	<b>4,5</b> (2,6-5,5)	Therapieassoziierte Todesfälle: 3,6%	k. A.	CA 19-9 response rates Arm A/B/C/D: 33% / 42% / 42% / 33%
	<b>Gem+ Docetaxel</b> (n=57)	<b>6,4 Monate</b> (5,1- 7,9)	<b>12,3%</b>	<b>4,1</b> (2,4-4,9)	Therapieassoziierte Todesfälle: 0%	k. A.	
	<b>Gem+ Irinotecan</b> (n=51)	<b>7,1 Monate</b> (5,4- 8,8)	<b>13,7%</b>	<b>4,0</b> (2,5-5,2)	Therapieassoziierte Todesfälle: 2,0%	k. A.	
	<b>FDR Gem</b> (n=43)	<b>6,4 Monate</b> (4,4- 9,9)	<b>14,0%</b>	<b>3,3</b> (2,7-4,6)	Therapieassoziierte Todesfälle: 4,7%	k. A.	
Lissoni 2009  In vivo	<b>Gem + Aloe arbo- rescens</b> (alle Entitäten: n=119 Pankreas: bei n= 18)	1-year OS (alle Entitäten): 70%	17 % (Pankreas karzinom)	k.A.	Asthenie/Erschöpfung bei 26 % (aller Patienten)	Bessere Verträglichkeit der CTX bei zusätzlicher Aloe-Gabe	k.A.
	<b>Gem</b> (alle Entitäten: n=121 Pankreas:	1-year OS (alle Entitäten): 40% p<0.01	7 % (Pan- kreaskarzi- nom)	k.A.	Asthenie/Erschöpfung bei 46 % (aller Patienten)		

Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
	bei n= 20)						
Poplin 2009  Journal of Clinical Oncology	<b>GEMOX</b> (n=272)	<b>5,7 Monate</b> (4,9- 6,5)	<b>9,4%</b>	<b>2,7</b>	Therapieassoziierte Todesfälle: k. A.	k. A.	ECOG 0/1/2 OS: 6.8 / 5,3 / 3,9 Monate
	<b>GEM</b> (n=275)	<b>4,9 Monate</b> (4,5- 5,6)	<b>6%</b>	<b>2,6</b>	SAE: nicht eindeutig zuzu- ordnen	k. A.	PFS: 3,6 / 2,8 / 2,1 Monate
	<b>GEM FDR</b> (n=277)	<b>6,2 Monate</b> (5,4- 6,9)	<b>10,4%</b>	<b>3,5</b>		k. A.	Locally advanced/metastatic disease OS: 9,2 / 5,4 Monate PFS: 5,4 / 2,7 Monate
Spano 2008  Lancet	<b>Gem+Axitinib</b> (n=69)	<b>6,9 Monate</b> (5,3- 10,1) <b>HR 0,71</b> (0,44- 1,13) <b>für GA</b> 1-year-survival: 36,8% (25,7- 47,9)	<b>7%</b> (2,4-16,1)  Stable disease: 55%	<b>4,2 Monate</b> (3,6-10,2) <b>HR 0,79</b> (0,43-1,45) <b>für GA</b>	Grade 5 gastrointestinal bleeding (colon ischemia): 1,5%  <b>Therapieabbruch:</b> 32% (disease progres- sion), 25% (AE)	Mean global QoL score after 3 treat- ment cycles: 57,1 (SD 24-75; n=35)	PS 0-1 only (n=94) HR 0,68 (0,42-1,11) PS 2 only (n=9) HR 1,24 (0,24-6,34) Locally advanced (n=44) HR 0,54 (0,26-1,12) Metastatic (n=59) HR 0,96 (0,52-1,77) Metastatic – PS 0-1 only (n=52) HR 0,77 (0,44-1,13)
	<b>Gem</b> (n=34)	<b>5,6 Monate</b> (3,9- 8,8) <b>1-year-survival:</b> 23,5% (11,5- 38,0)	<b>3%</b> (0,1-15,3)  Stable disease: 44%	<b>3,7 Monate</b> (2,2-6,7)	<b>Therapieabbruch:</b> 48% (disease progres- sion), 3% (AE)	Mean global QoL score after 3 treat- ment cycles: 61,3 (SD 16-86; n=14)	
Van Cutsem 2009  Journal of Clinical Oncology	<b>Bevacizumab + Gem + Erlotinib</b> (n = 306)	<b>7.1 Monate</b> Range: 0.0-19.8 Monate	<b>13.5%</b> (9.8-17.9)	<b>4.6 Monate</b> Range 0.0- 18.3 Mo- nate	therapieassoziierte Todes- fälle: 9% therapieass. Therapieab- brüche:19% AE (Grad 3-5): 74%	k.A.	Keine Angaben zur Planung <b>HR für OS:</b> <b>Altersgruppe:</b> <65 Jahre: 0.89 (0.70-1.12) ≥65 Jahre: 0.87 (0.64-1.17)
	<b>Placebo + Gem + Erlotinib</b> (n = 301)	<b>6.0 Monate</b> Range 0.1-19.5 <b>HR 0.89</b> (0.74 – 1.07) <b>für CTX mit Bev.</b>	<b>8.6%</b> (5.6-12.4)	<b>3.6 Monate</b> Range 0.0- 13.6 Mo- nate <b>HR 0.73</b> (0.61 - 0.86)	therapieassoziierte Todes- fälle: 6% therapieass. Therapieab- brüche:18% AE (Grad 3-5): 70%	k.A.	<b>KPS</b> <80: 0.99 (0.61-1.59) ≥80: 0.86 (0.71-1.06) <b>Weitere:</b> female/male, Rasse, Gelbsucht,

Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
				<b>für CTX mit Bev.</b>			Läsionskategorie, Leberläsionen, Tabakkon- sum, Laborwerte, Auftreten von Hautausschlag während Behandlung (Grade 0-2)  Unterschiede zwischen Gruppen i.Abh. von Lage des Primärtumors, CRP und LDH Werten festgestellt,
Colucci 2010  Journal of Clinical Oncology	<b>Gem+ Cisplatin</b> (n=201)	<b>7.2 Monate</b>	<b>12.9%</b> (9.0-18.3).	<b>3.8 Monate</b>	therapieassoziierte Todes- fälle: 1.6% therapieass. Therapieab- brüche: 20%	45% beantwor- ten Fragebogen, Abnahme zu Baseline um 0.9 Punkte	Exploratorische Subgruppenanalyse  HR in Grafik zeigen alle einen nichtsignifikanten Vorteil für Monotherapie
	<b>Gem</b> (n=199)	<b>8.3 Monate</b> <b>HR 1.10</b> (0.89- 1.35) <b>mit Vorteil für Gemcitabine</b>	<b>10.1 %</b> (6.6-15.0).	<b>3.9 Monate</b> <b>HR 0.97</b> (0.80-1.19) <b>für Komb.</b>	therapieassoziierte Todes- fälle: 1.0% therapieass. Therapieab- brüche: 12%	45% beantwor- ten Fragebogen, Abnahme zu Base- line um 6.2 Punkte mit Vorteil für Mo- notherapie, sign Vorteil bei social functioning und Planung	Subgruppen: Männer / Frauen <65 / ≥65 Jahre, Stage (II-III / IV), Karnovsky (</≥80) und vorangehende OP
Kindler 2010  Journal of Clinical Oncology	<b>Gemcitabine + Bevacizumab</b> (n = 302)	<b>5.8 Monate</b> (4.9 - 6.6)	<b>13%</b>	<b>PFS 3.8 Monate</b> (3.4 - 4.0)	therapieassoziierte Todes- fälle: 1,8 % Zurücknahme des Einver- ständnisses: % therapieass. AE: 19,4 %	k.A.	
	<b>Gemcitabine + Placebo</b> (n = 300)	<b>5.9 Monate</b> (5.1 - 6.9) <b>HR 1.04</b> (0.88 - 1.24).	<b>10%</b>	<b>PFS 2.9 Monate</b> (2.4 - 3.7)	therapieassoziierte Todes- fälle: 0,4 % therapieass. AE: 14,1 %	k.A.	
Meyer 2010  EJC	<b>Z-360 120 mg + GEM</b> (n=9)	1 Patient verstor- ben	0 % SD 62.5%	k.A.	AE -Anzahl: 170 SAE-Anzahl: 13 (1 Patient starb aufgrund SAE)	Klin. Relevante Schmerzen: Ver- bessert: 4/7 Gleich: 2/7 Schlechter: 1/7	

Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
	<b>Z-360 240 mg + GEM</b> (n=12)	6 Patienten ver- storben	0 % SD 25 %	k.A.	AE-Anzahl : 159 SAE-Anzahl: 17(4 Patien- ten starben aufgrund SAE)	Klin. Relevante Schmerzen: Verbessert: 4/8 Gleich: 1/8 Schlechter: 3/8	
	<b>Placebo + GEM</b> (n=12)	4 Patienten ver- storben	0 % SD 60 %	k.A.	AE-Anzahl: 250 (Einzig Grad 3-4 –AE bei 2 Patienten nur in Pla- cebo-Gruppe) SAE-Anzahl: 10 (4 Patien- ten starben aufgrund SAE)	Klin. Relevante Schmerzen: Verbessert: 2/8 Gleich: 2/8 Schlechter: 4/8	
<b>Philip 2010</b>  Journal of Clinical Oncology	<b>Gem + Cetuximab</b> (n = 372)	<b>6.3 Monate</b> <b>HR 1.06</b> (0.91- 1.23)	<b>8%</b>	<b>PFS 3 Mo- nate</b> <b>HR 1.07</b> (0.93-1.24)	AE Grad 4/5: 17 % (Grad 5 bei 7 von 361 Patienten) therapieassoziierte Todes- fälle: 3/361 Patienten (0.8%) therapieass. Therapieab- brüche: <b>79/361 Patienten</b> <b>(22%)</b>	k.A.	
	<b>Gem</b> (n = 371)	<b>5.9 Monate</b>	<b>7%</b>	<b>3.4 Monate</b>	AE Grad 4/5: 11 %(Grad 5 bei 1 von 355 Patienten) therapieass. Therapieab- brüche: 116/355 Patienten (33%)	k.A.	
<b>Xie 2010</b>  Jpn J Clin Oncol	<b>Gem doublets</b> (n=2128)	<b>6 months RR:</b> <b>RR 0.91</b> (0.85- 0.97)					Alle Angaben zeigen das Relative Risiko (RR) für OS, Werte < 1 ergeben einen Vorteil für GEM doublets GEM+Capecitabine (6 months / 1 year): 0.85 (0.73-0.99) / 0.94 (0.87-1.02) GEM+Cisplatin (6 months / 1 year): 0.99 (0.86-1.13) / 0.99 (0.91-1.07) GEM+FU (6 months / 1 year):
	<b>Gem alone</b> (n=2109)	<b>1-year OS: RR</b> <b>0.96</b> (0.93-0.99) <b>beide mit Vorteil</b> <b>für GEM doub- lets</b> bei nichtsign.					



Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
		Heterogenität					0.95 (0.83-1.09) / 0.96 (0.90-1.02) GEM+Irinotecan (6 months / 1 year): 1.03 (0.86-1.22) / 1.00 (0.91-1.10) GEM+Oxaliplatin: (6 months / 1 year): 0.80 (0.70-0.91) / 0.93 (0.87-1.00)
Dahan 2011  Gut	<b>Gem (first-line)+ LV5FU2-CDDP (second-line)</b> (n=100)	<b>8.03 Monate</b> (5.9-9.8)	First-line: 19%  Overall: 22%	<b>3.5 Monate</b> (2.4-4.1)	AE (Grad 3/4): 64% in first-line  AE (Grad 3/4): 80% in first- und second-line	Separate Publika- tion geplant	
	<b>LV5FU2-CDDP (first-line) + Gem (second-line)</b> (n=102)	<b>6.7 Monate (5.4- 8.6)</b> <b>HR 1.03</b> (0.77- 1.37)	First-line: 15%  Overall: 19%	<b>3.4 Monate</b> (2.4-4.4) <b>HR 0.94</b> (0.71-1.25)	AE (Grad 3/4): 79% AE (Grad 3/4): 86% in first- und second-line		
Hu 2011  Journal of Hematology & Oncology	<b>Gem in Kombina- tion</b> (OS: 16 RCTs, n=2172) (PFS: 13 RCTs, n=2099)	<b>OR 1.15</b> (1.03- 1.28) <b>für Komb.</b>	<b>ORR 1.58</b> (1.31- 1.91) <b>für Komb.</b>	<b>PFS: OR</b> <b>1.27</b> (1.14- 1.42) <b>für Komb.</b>	k. A.	k. A.	k. A.
	<b>Gem</b> (OS: 16 RCTs, n=2179) (PFS: 13 RCTs, n=2104)				k. A.	k. A.	
	<b>Gem+ Fluoropyri- midine</b> (OS: 3 RCTs, n=587)	<b>OR 1.33</b> (1.08- 1.64) 1-year OR: 1.08 (0.82-1.43) <b>für Komb.</b>	<b>ORR 1.47</b> (1.04- 2.07) <b>für Komb.</b>	<b>PFS: OR</b> <b>1.53</b> (1.24- 1.88) <b>für Komb.</b>	k. A.	k. A.	
	<b>Gem</b> (OS: 3 RCTs, n=587)				k. A.	k. A.	

Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
	<b>Gem+ Platinum</b> (OS: 9 RCTs, n=887) (PFS: 6 RCTs, n=437) (ORR: 11 RCTs, n=966)	<b>OR 1.16</b> (0.98- 1.38) <b>1-Jahe OS: OR 1.15</b> (0.92-1.44) <b>für Komb.</b>	<b>ORR: 1.48</b> (1.15 - 1.92) <b>für Komb.</b>	<b>PFS: OR 1.29</b> (1.08-1.54) <b>für Komb.</b>	k. A.	k. A.	k. A.
	<b>Gem</b> (OS: 9 RCTs, n=886) (PFS: 6 RCTs, n=436) (ORR: 11 RCTs, n=954)				k. A.	k. A.	
	<b>Gem+ Cislatin</b> (OS: 6 RCTs, n=814) (PFS: 4 RCTs, n=394)	<b>OR: 1.01, p=0.93</b>	<b>ORR: OR 1.38</b> (1.00- 1.91) <b>für Komb.</b>	<b>PFS: OR: 1.19,</b> p=0.17 <b>für Komb.</b>	k. A.	k. A.	k. A.
	<b>Gem</b> (OS: 6 RCTs, n=811) (PFS: 4 RCTs, n=391)						
	<b>Gem+ Camp- totecin</b> (OS: 4 RCTs, n=415) (PFS: 2 RCTs, n=415)	<b>OR 1.03</b> (0.81- 1.32)	<b>ORR: OR 2.03</b> (1.28- 3.23) <b>für Komb.</b>	<b>PFS OR 0.97</b> (0.76- 1.23)	k. A.	k. A.	k. A.

Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS (95 % KI): Medi- ane /HR	RR (95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI): Mediane /HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
	<b>Gem</b> (OS: 4 RCTs, n=424) (PFS: 2 RCTs, n=424)				k. A.	k. A.	
	<b>Gem+ Oxaliplatin</b> (OS: 3 RCTs, n=450) (PFS: 2 RCTs, n=420)	<b>OR 1.33</b> (1.05- 1.69) <b>1-year OR 1.40</b> (1.02-1.93) <b>für Komb.,</b>	k. A.	<b>PFS: OR</b> <b>1.38</b> (1.08- 1.76) <b>für Komb.</b>	k. A.	k. A.	k. A.
	<b>Gem</b> (OS: 3 RCTs, n=450) (PFS: 2 RCTs, n=420)				k. A.	k. A.	
<b>Kindler 2011</b>	<b>Axitinib + Gem</b> (n= 316)	<b>8.5 Monate</b> (6.9- 9.5)	<b>5%</b> (2.5- 8.3)	<b>PFS: 4.4</b> <b>Monate</b> (4.0-5.6)	AE (10.5 %)	Baseline (QLQ- C30 global health status): 54.2 (p>0.05)	k.A.
	<b>Placebo + Gem</b> (n= 316)	<b>8.3 Monate</b> (6.9 – 10.3)  <b>HR 1.01</b> (0.79- 1.31) P=0.544	<b>2%</b> (0.4-4.0)	<b>PFS: 4.4</b> <b>Monate</b> (3.7-5.2) <b>HR 1.01</b> (0.78-1.30) P=0.520	AE (10.7%)	Baseline (QLQ- C30): 57.1 Patients on pla- cebo reported a ≥5-point change from baseline in emotional function- ing, pain, constipa- tion, insomnia, and loss of appetite (all improved) on the QLQ-C30; similar changes in pancre- atic pain, fear of future health, and	

<b>Artikel (Autor, Jahr, Studiename , Journal)</b>	<b>CTX mit vs. ohne Substanz</b>	<b>OS</b> (95 % KI): Medi- ane /HR	<b>RR</b> (95 % KI)	<b>PFS / DFS</b> (95 % KI): Mediane /HR	<b>Toxizität</b> (alle in % der behandelten Patienten)	<b>Lebensqualität</b>	<b>Angaben zu Untergruppen</b> (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
						cachexia (all im- proved) on the QLQ-PAN26 (data not shown)."	
<b>Richards 2011</b>  Invest New Drugs	<b>Gem+ Enzastau- rin</b> (n=86)	<b>5,6 Monate</b> (4,2- 6,9) 6 months OS: 42%, 1-year OS: 19%	<b>8,6%</b> DCR: <b>49,4%</b>	<b>3,4</b> (2,4-4,0)	Therapieassoziierte Todesfälle: k. A. SAE: neutropenia 18,3%, thrombocytopenia 14,6%, fatigue 11,0%	No significant improvements or worsening of scores	Subset analysis - patients with IHC biomarker assessments: no statistically significant differ- ences  <b>GE (n=31)</b> OS 6,9 Monate (4,9-10,8) PFS 3,2 Monate (2,1-5,9)  <b>G (n=14)</b> OS 6,9 Monate (3,1-9,8) PFS 3,6 Monate (2,0-6,2)
	<b>Gem</b> (n=44)	<b>5,1</b> (3,6-8,1) 6 months OS: 44%, 1-year OS: 17%	<b>5,3%</b> DCR: <b>47,4%</b>	<b>3,0</b> (1,9-4,5)	Therapieassoziierte Todesfälle: k. A. SAE: neutropenia 28,2%, thrombocytopenia 25,6%, fatigue 7,7%	No significant improvements or worsening of scores	
<b>Reni 2011</b>  Cancer Chemother Pharmacol	<b>PDXG</b> (n=53)	<b>10.7 Monate</b> 1-year OS: 43% 2-year OS: 24%		<b>7.4 Monate</b> (IQR 3.5- 11.7)	therapieassoziierte Todes- fälle:keiner therapieass. Therapieab- brüche: 1,9% Zurücknahme des Einver- ständnisses: 3,8% therapieass. AE:3,8%	k.A.	PFS nach 6 Monaten: 58 %(95%-KI:45-72%) in beiden Gruppen  99 Patienten (94%) starben aufgrund Progres- sion der Krankheit oder durch therapieassozii- erte Komplikationen
	<b>PEXG</b> (n=52)	<b>11.0 Monate</b> 1-year OS: 46% 2-year OS: 16%		<b>7.6 Monate</b> (IQR 4.2- 10.0)	therapieassoziierte Todes- fälle: 1,9% (grade 5 diarr- hea) therapieass. Therapieab- brüche: % Zurücknahme des Einver- ständnisses: 7,7% therapieass. AE:7,7%	k.A.	

**Tabelle 5.1.2/5.1.3c:** Ergebnisse aktueller Studien zum Einsatz von palliativen First-line Chemotherapien (Studien mit vs. ohne Erlotonib mit Subgruppenanalyse zu rash)

<b>Artikel</b> (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	<b>CTX mit Substanz</b>	<b>OS</b> Median / HR (95 % KI)	<b>RR</b> <b>WHO</b> (95 % KI)	<b>PFS / DFS</b> (Median / HR (95 % KI)	<b>Toxizität</b> (alle in % der behandelten Patienten)	<b>Lebensqualität</b>	<b>Angaben zu Untergruppen</b> (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash-Entwicklung, molekulare Marker)
	<b>Therapie ohne Substanz</b>						
<b>Moore 2007</b>  Journal of Clinical Oncology	<b>Erlotinib und Gemcitabine</b> (n = 285)	<b>6.24 Monate</b>	<b>8.6%</b>	<b>PFS: 3.75 Monate</b>	therapieassoziierte Todesfälle: 2.1% Dosisreduktion: 16% AE (Grad 3-4): 62%	Keine Unterschiede in Gesamt QuoL oder Teilbereichen	Keine Angaben zur Planung <b>HR für OS:</b> <b>Altersgruppe:</b> <65 Jahre: 0.75 (0.58-0.96) ≥65 Jahre: 0.96 (0.74-1.24)
	<b>Placebo und Gemcitabine</b> (n = 284)	<b>5.91 Monate</b> <b>HR 0.82</b> (0.69 – 0.99) <b>für CTX mit Erlotinib</b>	<b>8.0%</b>	<b>3.55 Monate</b> <b>HR 0.77</b> (0.64 – 0.92) <b>für CTX mit Erlotinib</b>	therapieassoziierte Todesfälle: 0% Dosisreduktion: 5% AE (Grad 3-4): 57%	Ausnahme: Diarrhea (Nachteil for Erlotinib-Gruppe)	<b>ECOG</b> 0/1: 0.87 (0.71-1.06) 2: 0.61 (0.41-0.92) <b>Lokal:</b> 0.94 (0.63-1.39) <b>Metast.:</b> 0.79 (0.65-0.97) <b>Weitere:</b> female/male, pain score ≤/ >20, EGFR positiv / negativ Rash (nur Erlotinib-Gruppe, n=282): Keine rash (28%), median OS: 5.3 months, 1-year OS: 16% rash (grade 1) (36%): 5.8, 9% rash (grade 2) (36%): 10.5, 43% HR 0.74 (95%CI 0.56-0.98) mit Vorteil für rash-Patienten
<b>Wacker 2007 Studie PA.3</b>	<b>Erlotinib + Gem</b> (n=261)	<b>HR 0.81</b> (0.67-0.97) für Erlotonib					Rash (n=254 rash-evaluable): 71% Rash Grad 1/2/3: 36%/30%/5% Median time bis max Grad rash: 10 Tage -90 % Rash-Entwicklung innerhalb 44 Tage <b>OS:</b> ohne rash(n=74): 5.4 Monate mit Grad 1(n=92)/≥2(n=88) rash: 5.7/10.8 Monate

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	CTX mit Sub- stanz	OS Median / HR (95 % KI)	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS (Median / HR (95 % KI)	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebens- qualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
	Therapie ohne Sub- stanz						
							Grad 1 vs. ohne rash: HR 0.90 (0.66-1.23) Grad ≥2 vs. ohne rash: HR 0.47 (0.34-0.64), <b>PFS</b> <b>PFS:</b> ohne rash (n=74): 3.1 Monate mit Grad 1(n=92)/≥2(n=88) rash: 3.6/6.5 Monate Grad 1 vs. Ohne rash: HR 0.94 (0.68-1.29) Grad ≥2 vs. Ohne rash: HR 0.46 (0.33- 0.65)
	<b>Placebo + Gem</b> (n=260)						Rash (n=245): 30% Rash Grad 1/2/3: 20%/9%/1% <b>OS</b> (keine) Korrelation no rash vs. rash: HR 0.90 (0.68-1.18), P=0.435 ohne rash: 6.0 Monate mit Grad 1/≥2 rash: 6.3/7.2 Monate

Tabelle 5.1.2/5.1.3d: Ergebnisse aktueller Studien zum Einsatz von palliativen First-line Chemotherapien (Studien mit vs. ohne FOLFIRINOX-Protokoll)

Artikel	CTX mit vs. ohne Substanz	OS Median, HR (95 % KI)	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS Median, HR (95 % KI)	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash-Entwicklung, molekulare Marker)
Conroy 2011  New England Journal of Medicine	<b>FOLFIRINOX</b> (n=171)	<b>11.1 Monate</b> (9.0 - 13.1)	<b>31.6%</b> (24.7–39.1)	<b>6.4 Monate</b> (5.5 - 7.2)	therapieassoziierte Todesfälle: 0.6% therapieass. Therapieabbrüche:3% therapieass. AE (Grad 3-5): >5% Weitere: hämatologische und nichthämatologische	<b>HR</b> für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung <b>0.47</b> (0.30-0.70) <b>für FOLFIRINOX</b>	Planung unklar <b>HR für OS (alle mit Vorteil für FOLFIRINOX):</b> <b>Altersgruppe:</b> <65 Jahre: 0.61 (0.46-0.82) ≥65 Jahre: 0.48 (0.30-0.77) <b>ECOG</b> 0: 0.59 (0.39-0.89) 1: 0.55 (0.40-0.74) <b>Weitere:</b> female/male, Albuminlevel, Lage des primären Tumors, Synchron/metachrone Metastasen, Anz. der Metastasen, Leber- oder Lungenmetastasen, Carbohydratantigenlevel, Biliary stent
	<b>Gemcitabine</b> (n=171)	<b>6.8 Monate</b> (5.5-7.6)  <b>HR 0.57</b> (0.45 - 0.73) <b>für FOLFIRINOX</b>	<b>9.4%</b> (5.4–14.7)	<b>3.3 Monate</b> (2.2-to 3.6) <b>HR 0.47</b> (0.37 - 0.59) <b>für FOLFIRINOX</b>	therapieassoziierte Todesfälle: 0.6% therapieass. Therapieabbrüche:6% therapieass. AE (Grad 3-5): >5%		

Tabelle 5.1.2/5.1.3e: Ergebnisse aktueller Studien zum Einsatz von palliativen First-line Chemotherapien (andere Substanzen)

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	CTX mit vs. ohne Substanz	OS Median, HR (95 % KI)	RR WHO (95 % KI)	PFS /DFS Median, HR (95 % KI)	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebensqualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergeb- nisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash-Entwicklung, molekulare Mar- ker)
<b>Berglund 2010</b>  Med Oncol	<b>FL-Docetaxel first</b> (n= 37; Pankreas Ca= 13)	<b>11.6 Mo- nate</b> (7.1- 12.9) (Pankreas Ca) in beiden Gruppen	Gesamt: 25%	<b>TTP: 5.5 Monate</b> (3.1-6.9) Monate (Pankreas Ca) in bei- den Grup- pen	Therapieassoziierte Todesfälle: 3% Therapieassoziiertes Therapieabbruch: bei 4/72 Patienten Grad 3-4 Toxizität: bei 44/72 Patienten (nach 2 Monaten gaben 59% der Patienten an, dass sie FLv-DOCE als toxischer empfinden, als FLv-IRI (32%). 10% mein- ten Toxizitäten wären gleich.	<b>Bei</b> PC(Zusammenfas- sung QoL): Verbessert: 32% Gleichbleibend: 21% Verschlimmert: 43% Global health: Verbessert: 18% Gleichbleibend: 50% Verschlimmert: 32%)	
	<b>FL-Irinotecan first</b> (n=36, Pankreas Ca n= 15)						



## Referenzen:

- Afchain, P., B. Chibaudel, et al. (2009). "First-line simplified GEMOX (S-GemOx) versus classical GEMOX in metastatic pancreatic cancer (MPA): results of a GERCOR randomized phase II study." *Bull Cancer* 96(5): E18-22.
- Berglund, A., P. Bystrom, et al. (2010). "An explorative randomised phase II study of sequential chemotherapy in advanced upper gastrointestinal cancer." *Medical Oncology* 27(1): 65-72.
- Boeck, S., T. Hoehler, et al. (2008) Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 340-347
- Cascinu, S., R. Berardi, et al. (2008). "Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial." *The Lancet Oncology* 9(1): 39-44.
- Colucci, G., R. Labianca, et al. (2010). "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* 28(10): 1645-1651.
- Conroy, T., F. Desseigne, et al. (2011). "FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer." *N Engl J Med* 364(19): 1817-1825.
- Cunningham, D., I. Chau, et al. (2009) 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* 5513-5518.
- Dahan, L., F. Bonnetain, et al. (2010). "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* 59(11): 1527-1534.
- Herrmann, R., G. Bodoky, et al. (2007) 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* 2212-2217.
- Hu, J., G. Zhao, et al. (2011). "A meta-analysis of gemcitabine containing chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma." *Journal of Hematology and Oncology* 4.
- Kindler, H. L., T. Ioka, et al. (2011). "Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A double-blind randomised phase 3 study." *The Lancet Oncology* 12(3): 256-262.
- Kindler, H. L., D. Niedzwiecki, et al. (2010). "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* 28(22): 3617-3622.
- Kulke, M. H., M. A. Tempero, et al. (2009) 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 5506-5512.
- Lissoni, P., F. Rovelli, et al. (2009). "A randomized study of chemotherapy versus biochemistry with chemotherapy plus aloe arborescens in patients with metastatic cancer." *In Vivo* 23(1): 171-176.
- Meyer, T., M. E. Caplin, et al. (2010) A phase Ib/IIa trial to evaluate the CCK2 receptor antagonist Z-360 in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 526-533.
- Moore, M. J., D. Goldstein, et al. (2007). "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* 25(15): 1960-1966.
- Philip, P. A., J. Benedetti, et al. (2010). "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* 28(22): 3605-3610.

Poplin, E., Y. Feng, et al. (2009) 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* 3778-3785.

Reni, M., S. Cereda, et al. (2011). "A randomized phase II trial of two different 4-drug combinations in advanced pancreatic adenocarcinoma: cisplatin, capecitabine, gemcitabine plus either epirubicin or docetaxel (PEXG or PDXG regimen)." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*: 1-9.

Richards, D. A., P. R. Kuefler, et al. (2011) Gemcitabine plus enzastaurin or single-agent gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a phase II, randomized, noncomparative study. *Investigational new drugs* 144-153

Saif, M. W., H. Oettle, et al. (2009) Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 339-343

Spano, J. P., C. Chodkiewicz, et al. (2008). "Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study." *The Lancet* 371(9630): 2101-2108.

Van Cutsem, E., W. L. Vervenne, et al. (2009). "Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer." *Journal of Clinical Oncology* 27(13): 2231-2237.

Wacker, B., T. Nagrani, et al. (2007). "Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies." *Clin Cancer Res* 13(13): 3913-3921.

Xie, D. R., Q. Yang, et al. (2010). "Gemcitabine-based cytotoxic doublets chemotherapy for advanced pancreatic cancer: updated subgroup meta-analyses of overall survival." *Jpn J Clin Oncol* 40(5): 432-441.

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

- Andersson, B., U. Aho, et al. (2007). "Gemcitabine treatment in pancreatic cancer - Prognostic factors and outcome." *Annals of Gastroenterology* 20(2): 130-137 (keine Vergleichsgruppe).
- Ardavanis, A., P. Kountourakis, et al. (2009). "Biweekly gemcitabine (GEM) in combination with erlotinib (ERL): An active and convenient regimen for advanced pancreatic cancer." *Anticancer Research* 29(12): 5211-5217 (keine Vergleichsgruppe).
- Banu, E., A. Banu, et al. (2007). "Meta-analysis of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer." *Drugs Aging* 24(10): 865-879 (Einschluss von Studien bis 12/2005).
- Burtness, B., L. Thomas, et al. (2007). "Phase II trial of weekly docetaxel/irinotecan combination in advanced pancreatic cancer." *Cancer Journal* 13(4): 257-262 (keine Vergleichsgruppe).
- Bria, E., M. Milella, et al. (2007). "Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials." *Cancer* 110(3): 525-533 (Suche bis 2006).
- Chabot, J. A., W. Y. Tsai, et al. (2010) Pancreatic proteolytic enzyme therapy compared with gemcitabine-based chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2058-2063 (kein RCT).
- Chiorean, E. G., T. Dragovich, et al. (2010). "A phase 2 trial of glufosfamide in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve pancreatic adenocarcinoma." *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 33(2): 111-116 (keine Vergleichsgruppe).
- Correale, P., F. Montagnani, et al. (2008). "Biweekly triple combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, levofoinic acid and 5-fluorouracil (GOLF) is a safe and active treatment for patients with inoperable pancreatic cancer." *J Chemother* 20(1): 119-125 (keine Vergleichsgruppe).
- Dragovich, T., H. Burris, 3rd, et al. (2008). "Gemcitabine plus celecoxib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: results of a phase II trial." *Am J Clin Oncol* 31(2): 157-162 (keine Vergleichsgruppe).
- Endlicher, E., M. Troppmann, et al. (2007). "Irinotecan plus gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer: a phase II study." *Oncology* 72(5-6): 279-284 (keine Vergleichsgruppe).
- Feliu, J., P. Borrega, et al. (2011). "Phase II study of a fixed dose-rate infusion of gemcitabine associated with erlotinib in advanced pancreatic cancer." *Cancer Chemother Pharmacol* 67(1): 215-221(keine Vergleichsgruppe).
- Fujino, Y., T. Ueda, et al. (2007). "Impact of gemcitabine on the survival of patients with stage IV pancreatic cancer." *Pancreas* 34(3): 335-339 (keine Vergleichsgruppe).
- Ghosn, M., F. Farhat, et al. (2007). "FOLFOX-6 combination as the first-line treatment of locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer." *Am J Clin Oncol* 30(1): 15-20 (keine Vergleichsgruppe).
- Goel, A., M. L. Grossbard, et al. (2007). "Pooled efficacy analysis from a phase I-II study of biweekly irinotecan in combination with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in patients with metastatic pancreatic cancer." *Anti-Cancer Drugs* 18(3): 263-271 (keine Vergleichsgruppe).
- Heinemann, V., S. Boeck, et al. (2008). "Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer." *BMC Cancer* 8: 82 (Suche bis 2006).
- Ina, S., M. Tani, et al. (2008). "Phase 2 trial of oral S-1 combined with low-dose cisplatin for unresectable advanced pancreatic cancer." *Anticancer Research* 28(4 C): 2373-2377 (keine Vergleichsgruppe).

Isacoff, W. H., J. K. Bendetti, et al. (2007). "Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, mitomycin, and dipyridamole in locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: SWOG S9700." *J Clin Oncol* 25(13): 1665-1669 (keine Vergleichsgruppe).

Hess, V., S. Pratsch, et al. (2010). "Combining gemcitabine, oxaliplatin and capecitabine (GEMOXEL) for patients with advanced pancreatic carcinoma (APC): a phase I/II trial." *Ann Oncol* 21(12): 2390-2395 (keine Vergleichsgruppe).

Javle, M., J. Yu, et al. (2009). "Bevacizumab combined with gemcitabine and capecitabine for advanced pancreatic cancer: a phase II study." *Br J Cancer* 100(12): 1842-1845 (keine Vergleichsgruppe).

Kim, H., J. H. Park, et al. (2008). "Fixed dose rate infusion of gemcitabine with oral doxifluridine and leucovorin for advanced unresectable pancreatic cancer: A phase II study." *Chemotherapy* 54(1): 54-62 (keine Vergleichsgruppe).

Kocher, H. M. and W. Alrawashdeh (2010). "Pancreatic cancer." *Clin Evid (Online)* 2010 (systematischer Review, konnte nicht bestellt werden).

Kullmann, F., S. Hollerbach, et al. (2009). "Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX-CET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study." *Br J Cancer* 100(7): 1032-1036 (keine Vergleichsgruppe).

Laheru, D., E. Lutz, et al. (2008). "Allogeneic granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor immunotherapy alone or in sequence with cyclophosphamide for metastatic pancreatic cancer: a pilot study of safety, feasibility, and immune activation." *Clin Cancer Res* 14(5): 1455-1463 (kein RCT).

Lee, G. W., H. J. Kim, et al. (2009). "Phase II trial of S-1 in combination with gemcitabine for chemo-naive patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 64(4): 707-713 (keine Vergleichsgruppe).

Li, J., M. Merl, et al. (2010). "Safety and efficacy of single-day GemOx regimen in patients with pancreatobiliary cancer: a single institution experience." *Expert Opin Drug Saf* 9(2): 207-213 (retrospektive Studie).

Liu, L., Y. Cao, et al. (2010). "Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials." *Cancer Chemother Pharmacol* 65(5): 849-861 (weitere Indikation, 2 Primärstudien zum Pankreaskarzinom wurden einbezogen).

Locher, C., E. Fabre-Guillevin, et al. (2008). "Fixed-dose rate gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer: an observational study." *Crit Rev Oncol Hematol* 68(2): 178-182 (keine Vergleichsgruppe).

Mane, J. M., A. Sancho, et al. (2010). "Fixed-dose-rate gemcitabine infusion in patients with advanced pancreatic or biliary tree adenocarcinoma." *Tumori* 96(3): 405-410 (keine Vergleichsgruppe).

Michael, A., M. Hill, et al. (2007). "13-cis-Retinoic Acid in Combination with Gemcitabine in the Treatment of Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer - Report of a Pilot Phase II Study." *Clinical Oncology* 19(2): 150-153 (keine Vergleichsgruppe).

Nakai, Y., H. Isayama, et al. (2011). "Comorbidity, not age, is prognostic in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy." *Crit Rev Oncol Hematol* 78(3): 252-259 (keine Vergleichsgruppe).

Neri, B., G. Cipriani, et al. (2009). "Gemcitabine plus irinotecan as first-line weekly therapy in locally advanced and/or metastatic pancreatic cancer." *Oncology Research* 17(11-12): 559-564 (keine Vergleichsgruppe).

Oh, D. Y., Y. Cha, et al. (2010). "A multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with unresectable pancreatic cancer." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 65(3): 527-536 (keine Vergleichsgruppe).

Oh, D. Y., K. W. Lee, et al. (2011). "A phase II trial of erlotinib in combination with gemcitabine and capecitabine in previously untreated metastatic/recurrent pancreatic cancer: combined analysis with translational research." *Invest New Drugs* (keine Vergleichsgruppe).

Okusaka, T., J. Furuse, et al. (2011). "Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable pancreatic cancer." *Cancer Sci* 102(2): 425-431 (keine Vergleichsgruppe).

O'Sullivan, A. and H. M. Kocher (2007). "Pancreatic cancer." *Clin Evid (Online)* 2007 (Review, keine aktuellen Studien).

Park, B. B., J. O. Park, et al. (2007). "A phase II trial of gemcitabine plus capecitabine for patients with advanced pancreatic adenocarcinoma." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 60(4): 489-494 (keine Vergleichsgruppe).

Pericay Pijaume, C., P. Escudero Emperador, et al. (2011). "Open-label trial on efficacy and security of treatment with gemcitabine and oral modulation with tegafur and levofolinic acid (GEMTG) in patients with advanced pancreatic cancer." *Clinical and Translational Oncology* 13(1): 61-66 (keine Vergleichsgruppe).

Reni, M., S. Cereda, et al. (2007). "Dose-intense PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) in advanced pancreatic adenocarcinoma." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 59(3): 361-367 (keine Vergleichsgruppe).

Roehrig, S., A. Wein, et al. (2010). "Palliative first-line treatment with weekly high-dose 5-fluorouracil as 24h-infusion and gemcitabine in metastatic pancreatic cancer (UICC IV)." *Med Sci Monit* 16(3): CR124-131 (keine Vergleichsgruppe).

Royal, R. E., C. Levy, et al. (2010). "Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma." *J Immunother* 33(8): 828-833 (keine Vergleichsgruppe).

Rudloff, U., A. V. Maker, et al. (2010). "Randomized Clinical Trials in Pancreatic Adenocarcinoma." *Surgical Oncology Clinics of North America* 19(1): 115-150 (keine zusammenfassende Metaanalyse, alle geeigneten Studien eingeschlossen).

Saif, M. W., N. A. Podoltsev, et al. (2010). "Phase II clinical trial of paclitaxel loaded polymeric micelle in patients with advanced pancreatic cancer." *Cancer Investigation* 28(2): 186-194(keine Vergleichsgruppe).

Sultana, A., C. T. Smith, et al. (2007). "Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer." *Journal of Clinical Oncology* 25(18): 2607-2615 (Suche bis 2006).

Sultana, A., C. Tudur Smith, et al. (2008). "Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: Results of secondary end points analyses." *British Journal of Cancer* 99(1): 6-13 (Suche bis 2006).

Sultana, A., S. Shore, et al. (2009). "Randomised Phase I/II trial assessing the safety and efficacy of radiolabelled anti-carcinoembryonic antigen I(131) KAb201 antibodies given intra-arterially or intravenously in patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma." *BMC Cancer* 9: 66 (Frühe Phase I/II Studie zur Dosisfindung).

Taieb, J., T. Lecomte, et al. (2007). "FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: Results of an Association des Gastro-Enterologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study." *Annals of Oncology* 18(3): 498-503 (keine Vergleichsgruppe).

Ueno, H., T. Okusaka, et al. (2007). "Phase II study of combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for patients with metastatic pancreatic cancer." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 37(7): 515-520 (keine Vergleichsgruppe).

Ueno, H., T. Okusaka, et al. (2011). "Multicenter phase II Study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS Therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 41(8): 953-958 (bestellt, nicht erhalten).

Wagner, A. D., P. Buechner-Stedel, et al. (2007). "Gemcitabine, oxaliplatin and weekly high-dose 5-FU as 24-h infusion in chemo-naïve patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: A multicenter phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)." *Annals of Oncology* 18(1): 82-87 (keine Vergleichsgruppe).

Xenidis, N., L. Chelis, et al. (2011). "Docetaxel plus gemcitabine in combination with capecitabine as treatment for inoperable pancreatic cancer: a phase II study." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*: 1-8 (keine Vergleichsgruppe).

Yukisawa, S., H. Ishii, et al. (2011). "Outcomes and tolerability of systemic chemotherapy for pancreatic or biliary cancer patients aged 75 years or older." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 41(1): 76-80 (retrospektive Studie).

**5.1.3.1 Sehen Sie eine Indikation für den Einsatz molekularer Marker zur Therapiesteuerung?**

ja  nein

Falls ja, Indikation:

.....

Begründung (Lit.):

.....

.....

Insgesamt wurden 16 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und eingeschlossen. Zwölf retrospektive Kohortenstudien wurden mit dem Evidenzniveau 2b beurteilt, zwei Studien wurden wegen geringer Fallzahl und daraus folgender geringer Adjustierung für Störgrößen oder Selektionsbias abgestuft (2b-) und weitere zwei Studien wurden aufgrund geringer Fallzahl und fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 beurteilt.

Tabelle 5.1.3.1a: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zum Einsatz molekularer Marker als Prognoseparameter

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
<b>Kuramochi 2008, Cancer chemotherapy and pharmacology</b>	1998-2001, mono-zentrisch, Japan	<p><b>N= 33</b> (und 44 Patienten mit Kolorektal-Krebs und 20 mit fortgeschrittenem Magenkrebs als Kontrollen)</p> <p><b>Indikation:</b> recurrent Pankreaskarzinome</p> <p><b>Alter:</b> 61.5 Jahre (range 37-80)</p> <p><b>Geschlecht (m/w):</b> 63.6%/36.4%</p> <p><b>Behandlungen:</b> All patients received S-1 and cisplatin after confirmation of recurrence. S-1 was given orally twice daily for 21 days, and cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> was given on days 1 and 8, followed by a 2 week period of no treatment. The dose of S-1 was based on body surface area (BSA) as follows: BSA &lt; 1.25 m<sup>2</sup>, 40 mg; BSA &gt; 1.25 but &lt; 1.5 m<sup>2</sup>, 50 mg; and BSA &gt; 1.5 m<sup>2</sup>,</p>	<p><b>serum-CA-19-9</b></p> <p><b>relative mRNA-Konzentration an DPD (Vergleich mit β-Actin)</b></p> <p><b>relative mRNA-Konzentration an TS (Thymidylate synthase)</b></p>	<b>Behandlung mit S-1 und Cisplatin in beiden Gruppen nach operabler Resektion</b> (oral Xuoropyrimidine derivative consisting of Tegafur (FT) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) inhibitor (5-chloro-2,4-dihydropyridine; CDHP))	<p><b>Endpunkte:</b></p> <p><b>Zusammenhang von Tumormarkern wie serum-CA-19, relative mRNA-Konzentration an DPD (Vergleich mit β-Actin), relative mRNA-Konzentration an TS (Thymidylate synthase) mit Tumorresponserate nach S-1-CTX-Therapie</b></p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen geringer Fallzahl und fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>

<sup>77</sup> Autor, Jahr, Studienname, Journal

<sup>78</sup> Studientyp (RCT, ..., prospektiv vs. retrospektiv, welcher Teil war prospektiv?, univariabel vs. multivariabel), mono vs. multizentrisch, Anzahl, Rekrutierungszeit- und land

<sup>79</sup> Indikation, Alter, Geschlecht, Behandlungen, Ausmaß/ Befallsmuster je Gruppe, Waren Einschlusskriterien a priori festgelegt?

<sup>80</sup> Tuschemarkierung/ Aufarbeitung der Resektionsränder und des Resektionspräparats

<sup>81</sup> Gibt es Angaben zum follow-up (z.B. Dauer, Abstand zwischen Untersuchungen, verwendete Untersuchungen)? Ist das Follow-up vollständig, sind Angaben für alle eingeschlossenen Patienten verfügbar? Wenn nicht, für welchen Anteil werden Angaben berichtet?

<sup>82</sup> Gab es eine prospektive Planung, Sind Einschlusskriterien für Patienten prospektiv definiert und repräsentativ? Ist die Nachbeobachtungsperiode ausreichend lang und wird über alle Patienten berichtet? Ist das prognost. Merkmal klar definiert und gemessen? Wurden wichtige Störgrößen in das prognost. Modell aufgenommen? Wurde Behandlung nach Prognosestellung standardisiert durchgeführt?

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		60 mg. neoadjuvante Therapie: 0 <b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> recurrent disease (n=33), advanced colorectal cancer (n=44), advanced gastric cancer (n=20)				
<b>Nakai 2008, Oncology</b>	04/2001-07/2006,  mono-zentrisch, Japan	<b>N= 72</b> <b>Indikation:</b> advanced pancreatic cancer, ohne vorherige CTX (Ausschluss von Patienten mit undetectable CA 19-9 level) <b>Alter:</b> 68 Jahre (range, 41–86) <b>Geschlecht:</b> 45.8%/54.2% <b>Behandlungen:</b> single-agent Gemcitabine (1,000 mg/m <sup>2</sup> ) 1x pro Woche, dann eine Woche Pause. Wiederholung bis disease progression  second-line chemotherapy (n=17): S-1 (fluoropyrimidine anticancer drug)/ 5-fluorouracil (n=12 /n=5) <b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> Locally advanced / Metastatic: n=30/n=42; WHO PS 0/1/2/3: 23/38/10/1	<b>serum CA 19-9-level</b>	nur eine Gruppe; CTX mit Gemcitabine	<b>Endpunkte:</b> changes in CA 19-9 levels 4 weeks after treatment initiation on overall survival ( <b>OS</b> ) and time to progression ( <b>TTP</b> )	<b>2b</b>
<b>Akita 2009, Oncogene</b>	01/1992 – 03/2008	<b>N= 68</b> <b>Indikation:</b> Adenokarzinom; All patients had R0 (no residual cancer) resections	RRM1 expression (low/high) und ERCC1 expression (low/high)	the recurrence of disease was observed in 50 patients. Treatment with gemcitabine was	<b>Endpunkte: OS, DFS</b>  <b>The median follow-up period was 16.3 months (range,</b>	<b>2b</b>



Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		<p>(Ausschluss von: intraductal papillary mucinous neoplasms, mucinous cystic adenocarcinomas and medullary adenocarcinomas); None of the patients had received neoadjuvant therapy preoperatively.</p> <p><b>Alter:</b> 60.7±7.8 Jahre (±s.d.)</p> <p><b>Geschlecht:</b> 48.5%/ 51.5%</p> <p><b>Behandlungen:</b> pancreatoduodenectomy (n=54), distal pancreatectomy (n=12), other resections (n=2)</p> <p><b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> Grade poorly, moderately, and well-differentiated: 10, 32 und 26 Patienten; UICC-TNM pT1, pT2 and pT3 : 2, 1 and 65 patients; pN0, pN1 and pM1lym: 29, 33 and 6 patients; stage IA, IB, IIA, IIB and IV: 1, 1, 27, 33 and 6 patients</p>		<p>carried out in 28 patients; 5 patients RRM1 and ERCC1 expression in pancreatic cancer Oncogene received it as adjuvant chemotherapy and 23 patients received it after disease recurrence. Radiation therapy was not carried out during all the follow-up period.</p>	<b>4.3–113)</b>	
<b>Chen 2009, Ann Surg Oncol</b>	2 Phase II klinische Studie (ID98-020 or ID01-341)	<p><b>N=88</b></p> <p><b>Indikation:</b> primäres Adenokarzinom des Pankreaskopfes (localized and pathologically confirmed); keine vorherige Behandlung des Pankreaskarzinoms <b>Alter:</b> 65 Jahre (range 42–</p>	12 SNPs (Genpolymorphismen)	<p>preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy 02/1999 – 08/2004</p> <p>Patients in the ID98-020 trial (n = 45) had received</p>	<b>OS, Disease Progression (Time to Progression/TTP)</b>	<p><b>2b</b></p> <p>There were 55 deaths (62.5%) among the 88 patients</p>

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		83) <b>Geschlecht:</b> 63.6%/36.4% <b>Behandlungen:</b> pancreaticoduodenectomy (PD): n=69; ohne Resektion: n=19 <b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> Diabetes (nein n=66/ja n=22), Tumor size (cm) ≤ 2/>2: 36/52		gemcitabine-based chemoradiotherapy that consisted of weekly <b>gemcitabine</b> (400 mg/m <sup>2</sup> ) for 4 weeks and <b>radiation</b> (30 Gy in ten fractions) for 2 weeks. Patients in the ID01-341 trial (n = 43) had received induction therapy of <b>gemcitabine</b> (750 mg/m <sup>2</sup> /day) and <b>cisplatin</b> (30 mg/m <sup>2</sup> /day) every 2 weeks for 4 weeks and <b>radiation</b> (30 Gy in ten fractions) for 2 weeks.		
<b>Dong 2009</b> J Clin Oncol	retrospektive Studie multi-zentrisch 02/1999-06/2006 USA	<b>Indikation:</b> potentially resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas and had not received any treatment for pancreatic cancer – subset of patients with available DNA sample  N=154 Alter: median 63 Jahre (38-84); 62% männlich  <b>Befallsmuster:</b> tumor size (≤2 cm/>2 cm): 65/89; tumor grade (well to moderate/poor): 89/29; LN metastasis (yes/no): 55/61; R1 margin: 9/116	SNPs were selected if they met at least two of the following three criteria: (1) the minor allele frequency is greater than 5% among white patients, (2) nonsynonymous SNP or SNP occurs at the 3'UTR, 5'UTR, or the splicing site, and (3) SNPs have been associated with cancer risk or clinical outcome in previous investigations.  <b>Association of genotypes with OS:</b> EXO1 R354H, EXO1 P757L, MSH2 G322D, MSH2 IVS12-6T>C, MSH3 P231P, MSH6 G39E,	<b>DNA extraction and genotyping:</b> DNA was extracted from peripheral-blood lymphocytes of 127 patients and from paraffin sections of normal adjacent tissues of 27 patients with resected tumors using Qiagen DNA isolation kits (Valencia, CA). Normal and tumor tissues are expected to have the same genotype for these germline common polymorphic sequence variants.	<b>MST/OS RR</b>  <b>Follow-up:</b> bis 06/2008, median 49,9 Monate	<b>2b</b>  MST could not be calculated for 13 patients with zero to one variant genotype because 10 patients were still alive.  Our study was conducted in a relatively homogenous patient population with an adequate sample size. Although some differences in the clinical outcomes were observed for patients who were enrolled on the two different protocols, this was partially explained by a <b>sampling bias</b> . For patients enrolled in ID98-020 (N=70), DNA was extracted from 50 blood

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		<p><b>Behandlung: ID98-020</b> patients (n=70) received <b>gemcitabine</b> (400 mg/m<sup>2</sup>) weekly for 4 weeks + <b>radiation</b> (30 Gy in 10 fractions) for 2 weeks; <b>ID01-341</b> patients (n=84) received induction therapy of <b>gemcitabine</b> (750 mg/m<sup>2</sup>/d) + <b>cisplatin</b> (30 mg/m<sup>2</sup>/d) every 2 weeks for 4 weeks + <b>radiation</b> (30 Gy in 10 fractions) for 2 weeks with weekly gemcitabine</p> <p><b>Resection:</b> 116 patients (75%)</p>	<p>PMS1 Ex1-4G&gt;C, TREX1 K125Q, TREX1 Ex14-460C&gt;T, TP73 Ex2 + 4G&gt;A</p> <p>No. of at-risk genotypes (0-1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 vs. 5 vs. 6-7)</p> <p>Tumor response to therapy was evaluated by CT before and after completion of the preoperative chemoradiation, and defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors criteria as partial response, stable disease, or progressive disease.</p>	<p>Genotyping used the mass spectroscopy-based MassArray method (Sequenom Inc, San Diego, CA). Twenty percent of the samples were analyzed in duplicate, with 100% concordance in genotype calling. The genes, nucleotide substitutions, function (such as encoding amino acid changes), reference SNP identification numbers, and reported allele frequencies of the 15 SNPs evaluated in this study are summarized (siehe Studie).</p>		<p>samples and 20 paraffin sections from normal adjacent tissue of resected tumors when blood sample was not available, which resulted in a higher tumor resection rate (87%) than the true resection rate of 74% in this trial. To overcome this bias, we have adjusted for this variable (preoperative treatment) in the multivariable models.</p>
<p><b>Farrell 2009, Patienten aus der RTOG9704-Studie, Gastroenterology</b></p>	<p>retrospektive Analyse einer prospektiven Studie, 07/1998-07/2002</p>	<p><b>N=229</b> (davon waren 198 Patienten analysierbar)</p> <p><b>Indikation:</b> Resektierter Tumor (und damit tissue core samples) von Patienten aus der RTOG9704-Studie</p> <p><b>Alter:</b> 61 Jahre</p> <p><b>Geschlecht:</b> 55.7%/44.3%</p> <p><b>Behandlungen:</b> Siehe Intervention in beiden Gruppen</p> <p><b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> T-Stage T1 und T2/T3 und T4: 26%/74%; N-Stage N0/N1: 35.7%/64.3%;</p>	<p>HENT1 (protein human equilibrative nucleoside transporter) expression (low/high vs. no und high vs. no)</p>	<p>(post-OP) adjuvante Therapie: Chemoradiation+Gemcitabine (n=91) vs. Chemoradiation+5-FU (n=107)</p> <p>Herstellung von TMAs (tissue microarrays); 3 TMAs pro Tumor bzw. Patient für Immunohistochemie</p>	<p><b>OS, DFS, Toxizität</b></p>	<p><b>2b</b></p> <p>Possible associations between baseline characteristics and the determination of hENT1 levels were investigated to determine if missing data may have influenced the analysis. Tumor location of head (head vs everything else) was the only baseline characteristic to have a positive statistical association between missing and determined hENT1 in the gemcitabine treatment arm (p=0.02).</p>

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		Resektionsränder negative margins/positive margins/unknown: 39.7%/34.3%/26.3%; KPS <90/≥90: 36.2%/63.8%				
<b>Vormittag 2009, Oncology</b>	retrospektive Analyse multi-zentrisch 2001-2006	<b>N= 84</b> <b>Indikation:</b> inoperable locally advanced or metastatic pancreatic cancer (Only patients with elevated CA 19-9 levels ( 6 37 kU/l) at the start of treatment were included in this analysis) <b>Alter:</b> 61 Jahre (range, 32–84) <b>Geschlecht:</b> 50%/50% <b>Behandlungen: Siehe Intervention in beiden Gruppen</b> <b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> Median CA 19-9 serum level at baseline: 1,532 kU/l (range 38–75,732 kU/l) locally advanced/metastatic: 31%/69%	CA 19-9	palliative first-line chemotherapy: gemcitabine als Monotherapie oder in Kombination mit capecitabine, oxaliplatin ± erlotinib, cisplatin, 5-fluorouracil, tipifarnib oder docetaxel. GEM (n=38), GEM+ capecitabine (n=19), GEM+ oxaliplatin (n=18), GEM+ cisplatin (n=4), GEM+5-fluorouracil (n=2), GEM+ oxaliplatin + erlotinib (n=1), GEM+ docetaxel (n=1), GEM+ tipifarnib (n=1)	<b>Median time to progression (TTP), median overall survival</b>	<b>2b</b>
<b>Wasan 2009, British journal of cancer</b>	retrospektive Analyse einer prospektiven Datenbank (phase II, open-label, multicentre)	<b>N= 95</b> <b>Indikation:</b> histologically/cytologically confirmed, locally advanced (unresectable) or meta-static pancreatic adenocarcinoma, and had not received any prior systemic therapy for ad-	CA 19-9	<b>Gem</b> (1000 mg/m2) an den Tagen 1, 8 und 15 im 4-wöchigen Zyklus <b>+A</b> (axitinib 5 mg) 2x täglich vs. <b>Gem</b> (1000 mg/m2)	<b>OS, PFS</b>	<b>2b-</b> Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde nur eine Stratifizierung nach Baseline CA19-9 Level und Reduktion des CA 19-9 Levels durchgeführt

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
	study)	vanced disease. <b>Alter:</b> 62.5 Jahre (36–78) <b>Geschlecht:</b> 50.5%/49.5% <b>Behandlungen:</b> Siehe Interventionen in beiden Gruppen <b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> ECOG PS ≤1/2: 90%/10% advanced/metastatic: 39%/61%		an den Tagen 1, 8 und 15 im 4-wöchigen Zyklus		
<b>da Cunha Santos 2010, (NCIC CTG PA.3) Cancer</b>	retrospektive Analyse prospektiv gewonnener Daten	<b>N= 146</b> <b>Indikation:</b> advanced pancreatic cancer <b>Alter:</b> 64 Jahre (36.1-92.4) <b>Geschlecht:</b> 45%/55% <b>Behandlungen:</b> first-line treatment Erlotinib+Gem: 53 % Placebo+Gem: 47 % <b>Ausmaß/ Befallsmuster:</b> ECOG 0/1/2: 23%/54%/20% resectable/locally advanced/metastatic: 11%/28%/61%	Analyse von Tumorproben mit EGFR GCN und KRAS Mutations-Status	Gemcitabine in combination with erlotinib or placebo	<b>primärer Endpunkt: OS,</b> <b>sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, response duration, toxicity, and quality of life  <b>median follow-up: 16 Monate (range, 11-17)</b>	<b>2b</b>  The molecular analysis subset has had 93 deaths
<b>Marechal 2010 Cancer</b>	retrospektive Studie  multi-zentrisch  Belgien/Kanada	<b>Indikation:</b> paraffin-embedded tissue specimens from primary ductal adenocarcinomas of the pancreatic head (patients underwent curative (R0) resection)  N=45 Alter: median 58 Jahre (34-	Cytoplasmic staining was used for the evaluation of <b>dCK (deoxycytidine kinase) protein expression.</b> Immunohistochemical results were scored only in invasive adenocarcinoma cells. Staining of dCK protein was assigned a score from 0 to 2	For each patient, 1 representative block of the infiltrating primary carcinoma was selected. Clinicopathologic and treatment data were obtained for each patient from the	<b>OS</b> <b>DFS</b> <b>Toxizität</b>  <b>Follow-up:</b> median 21,9 Monate (3,3-107,4) after surgery  At the last follow-up, 30	<b>2b</b>  Quantitative scoring using light microscopy was performed by a single pathologist (R.L.) who was blinded to clinical characteristics and outcomes.  Limitations of our current study

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		<p>83); 51,1% männlich; ECOG PS: median 0 (0-1)</p> <p><b>Befallsmuster:</b> tumor classification (T1/T2 vs. T3/T4): 12 (26,6%) / 33 (73,4%); LN status (N0/N1): 13 (28,9%) / 32 (71,1%); greatest tumor dimension (&lt;2,5 cm / ≥2,5 cm): 24 (53,3%) / 21 (46,7%); LNR: median 0,2 (0-1)</p> <p><b>Behandlung:</b> Treatment was planned to start within 8 weeks after surgery (median delay between surgery and start of adjuvant radiochemotherapy: 47 Tage (24-74)). 2 cycles of <b>gemcitabine</b> (1000 mg/m<sup>2</sup>) weekly for 3 of 4 weeks on days 1, 8, 15, 29, 36, 43. After a <b>1-week rest</b>, chemoradiation was started: <b>gemcitabine</b> (300 mg/m<sup>2</sup>) weekly for 5 consecutive weeks, <b>administered 4 hours before radiation</b> (40 Gy (n=15) to 50,4 Gy (n=30)) according to trial design (phase 2 studies).</p>	<p>based on staining intensity (no staining = <b>0</b>, weakly positive staining = <b>1</b>, strongly positive staining = <b>2</b>). The percentage of adenocarcinoma cells stained at each intensity level was recorded for each specimen. A final score was determined by multiplying the intensity score and the percentage of the positive cells in the specimen (range: 0-200).</p> <p><b>1) low dCK expression</b> (staining score &lt;140) <b>vs.</b>  <b>2) high dCK expression</b> (staining score ≥140)</p>	<p>medical records.</p> <p>Immunohistochemistry-Methode: siehe Studie</p>	<p>patients had died of disease recurrence, and 15 patients remained alive.</p>	<p>include its retrospective nature and the lack of controls who did not receive gemcitabine. Consequently, the predictive value of dCK in gemcitabine-treated pancreatic carcinoma could not be assessed formally.</p>
<p><b>Okazaki 2010</b></p> <p><b>Clin Cancer Res</b></p>	<p>Einschluss von 154 Pat. aus 2 Phase II-Studien (ID98-020 und ID01-341)</p>	<p><b>Indikation:</b> potentially resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas – subset of patients with available DNA sample</p> <p>N=154  Alter: median 63 Jahre (38-</p>	<p>Different genotypes OS <b>at-risk genotypes:</b> CDA-76AA; dCK-1205TT, DCTD-47CT; hCNT3-69CT/TT; hENT1-549CT/TT; and hENT1-913CC</p> <p>Tumor response to therapy</p>	<p><b>DNA extraction and genotyping:</b> We selected 17 SNPs of the CDA, dCK, RRM1, deoxycytidylate deaminase (DCTD), hCNT1, hCNT2, hCNT3, and</p>	<p><b>MST/OS RR Toxizität</b></p> <p><b>Follow-up:</b> bis 04/2009, median 49,9 Monate</p>	<p><b>2b</b></p>

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
	Mono-zentrisch  02/1999-01/2006  USA	84); 62% männlich  <b>Befallsmuster:</b> tumor size (≤2 cm/>2 cm): 65/89; tumor grade (well to moderate/poor): 88/32; LN metastasis (yes/no): 55/61; R1 margin: 9/116  <b>Behandlung: ID98-020</b> patients (n=70) received <b>gemcitabine</b> (400 mg/m <sup>2</sup> ) weekly for 4 weeks + <b>radiation</b> (30 Gy in 10 fractions) for 2 weeks; <b>ID01-341</b> patients (n=84) received induction therapy of <b>gemcitabine</b> (750 mg/m <sup>2</sup> /d) + <b>cisplatin</b> (30 mg/m <sup>2</sup> /d) every 2 weeks for 4 weeks + <b>radiation</b> (30 Gy in 10 fractions) for 2 weeks with weekly gemcitabine  <b>Curative resection:</b> 107 patients (69%)	was evaluated by CT before and after completion of the preoperative chemoradiation, and defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors criteria as partial response, stable disease, or progressive disease.	hENT1 genes in this exploratory investigation according to the following criteria: (a) the minor allele frequency of the SNP is >10% among Caucasians; (b) coding SNPs including non-synonymous and synonymous SNPs; and (c) SNPs that have been associated with cancer risk or clinical outcome in previous investigations. The genes, nucleotide substitutions, function (such as encoding amino acid changes), reference SNP identification numbers, and reported allele frequencies of the 17 SNPs evaluated in this study are summarized. (Beschreibung der Methode: siehe Studie)		
<b>Richards 2010</b>  <b>Ann Surg</b>	retrospektive Studie  mono-zentrisch  USA	<b>Indikation:</b> PDA specimens from patients who underwent potentially curative pancreatic resection  N=53  <b>Behandlung:</b> gemcitabine (GEM) 24 patients in	Hu protein antigen R ( <b>HuR</b> ) Vascular endothelial growth factor ( <b>VEGF</b> ) Cyclooxygenase-2 ( <b>COX-2</b> )  The percentage of cells staining, cellular localization of staining (nuclear vs. cytoplasmic) and staining inten-	A tissue microarray was constructed from formalin-fixed, paraffin-embedded archival tissue using cutting edge matrix assembly. In brief, a representative tumor area was selected	<b>Survival</b>  <b>Follow-up:</b> k. A.	<b>4</b>  Sehr kleine Fallzahl (OS Analyse wurde für Patienten mit GEM Behandlung durchgeführt: n=24, 7 lebten beim letzten Follow-up)

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		combination with capecitabine or 5-FU (3/24); 21 patients had no adjuvant chemotherapy or no follow-up was confirmed.	sity (strong vs. weak) were scored ( <b>0</b> – no staining, <b>1</b> – weak diffuse staining (or strong staining in less than 30% of tumor cells), <b>2</b> – strong staining in over 30% of tumor cells).  For statistical analysis, the VEGF, COX-2, and HuR scores (0, 1, 2) were <b>dichotomized as low (0-1) versus high (2)</b> .	from H&E stained sections of each tumor by a pathologist (A.K.W.). Each of the 53 PDA specimens was represented in an array block with a 2-mm <sup>2</sup> "tissue spot" (0,3 x 6,6 mm), allowing for the adequate representation of the tumor.		The staining was scored in a blinded manner by a pathologist (A.D.W.) with special interest in pancreatic pathology.
<b>Kim 2011</b> <b>Mol Cancer Ther</b>	retrospektive Studie  mono-zentrisch  2003-2009  Südkorea	<b>Indikation:</b> recurrent or advanced (locally advanced/metastatic) pancreatic ductal adenocarcinoma patients with available formalin-fixed paraffin-embedded tumor blocks  N=136 Alter (≤60 / >60 Jahre): 84 / 52; 73% männlich; ECOG PS (0-1 / 2): 118 (87%) / 18 (13%)  <b>Befallsmuster:</b> tumor differentiation (well to moderate / poor / unknown): 73 / 43 / 20; location of primary tumor: head 61, body 37, tail 35, multiple 3; disease status (locally advanced / metastatic): 24 (18%) / 112 (82%); metastatic sites: liver 64, peritoneal seeding 19, lung 3, multiple sites 26; <b>KRAS genotype</b> (wild type / mutant): 65 / 71	KRAS genotype (wild type vs. mutant)	<b>Tissue samples:</b> All pathologic specimens were cut from formalin-fixed paraffin-embedded tumor blocks from surgical specimens (n=47) or biopsy specimens (metastatic sites or pancreas, n=89), and hematoxylin and eosin-stained sections were reviewed by one pathologist (D.T. Jang). DNA was prepared from these sections following dissection of the tumor resulting in at least 50% tumor cell content. <b>DNA sequencing for KRAS</b> (Beschreibung der Methode: siehe Studie)	<b>Survival Response rate</b>  <b>Follow-up:</b> k. A.	<b>2b-</b>  Tissue availability is a potential limitation of the current retrospective analysis, which is a critical issue in pancreatic cancer research. In this study, about 35% patients underwent previous pancreatectomy, reflecting the availability and adequacy of surgical specimens for biomarker analysis. Therefore the possible <b>selection bias</b> of current study may make definitive conclusions difficult and influence the prognostic and predictive results for KRAS status, which needs to be interpreted with caution and to be prospectively validated.



Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		<p><b>Behandlung:</b> previous pancreatectomy: 47 (35%)</p> <p><b>First-line regimens:</b> gemcitabine + erlotinib 70 (51,5%), gemcitabine 22 (16,2%), gemcitabine + capecitabine 31 (22,8%), gemcitabine + UFT 13 (9,5%) patients</p>				
<p><b>Kondo 2011</b></p> <p><b>J Surg Oncol</b></p>	<p>prospektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p> <p>01/1998-09/2009</p> <p>Japan</p>	<p><b>Indikation:</b> patients with histologically confirmed, pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent surgical resection (R0 or R1)</p> <p><b>Ausschluss:</b> other histological variants (pancreatic adenocarcinoma derived from mucinous cystic neoplasm and intraductal papillary mucinous neoplasm); patients with distant metastasis and peritoneal dissemination; patients who received intra-arterial adjuvant chemotherapy</p> <p>N=106 Alter: median 70 Jahre (43-87); 49% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> tumor location (head vs. body/tail): 70 (66%) / 36 (34%); tumor differentiation (well / moderate / poor): 40 (38%) / 53 (50%) / 13 (12%); R1 resection: 36 (34%); LN metasta-</p>	<p>Intensity of <b>TS (thymidylate synthase)</b> and <b>OPRT (orotate phosphoriboxyltransferase)</b> staining was scored from grade 0 to grade 3 (0 – not stained, 1 – slightly stained, 2 – definite staining or light to moderate intensity, 3 – brightly intense staining) / <b>DPD (dihydeopyrimidine dehydrogenase)</b> (0 – not stained, 1 – faintly stained, 2 – weakly stained compared to islet cells, 3 – stained as strongly as islet cells)</p> <p>For evaluation of TS, DPD, and OPRT expression, if grade 2 or 3 staining was observed in &gt;30% of adenocarcinoma cells = high expression</p>	<p>Tumor resection followed by immunohistochemical analysis of TS, DPD, and OPRT expression (Beschreibung der Methode: siehe Studie)</p>	<p><b>Survival</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 32 Monate (4-155) for all 106 patients</p> <p>All patients were followed regularly in outpatient clinics every 3-6 months by undergoing a blood test, US, or CT. Diagnosis of recurrence was made based on imaging findings. Information on outcomes more than 5 years after surgery was collected by telephone or personal interview. For patients who died, survival time after surgery and the cause of death were recorded.</p>	<p><b>2b</b></p> <p>Immunohistochemical evaluation of TS, DPD, and OPRT expression was confirmed independently by two observers (ND and YM) in a blinded manner.</p>

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		<p>sis: 66 (62%); TNM classification (T1 / T2 / T3): 7 (7%) / 7 (7%) / 92 (86%); stage (IA / IB / IIA / IIB / IV): 4 (5%) / 4 (5%) / 32 (30%) / 55 (52%) / 11 (10%)</p> <p><b>Behandlung:</b> n=72 - <b>S-1(+)</b> group (post-operative adjuvant chemotherapy, started 2 to 6 weeks after surgery; 10 cycles - <b>S-1</b> (50 mg/m<sup>2</sup> for 7 consecutive days) <b>and gemcitabine</b> (700 mg/m<sup>2</sup> on day 1) followed by a 1-week-break n=34 – <b>S-1(-)</b> group</p>				
<b>Ohuchida 2011</b>	retrospektive Studie	<p><b>Indikation:</b> patients who underwent pancreatic resection for pancreatic cancer</p> <p><b>Ausschluss:</b> patients who received combination therapy with gemcitabine and other chemotherapeutic agents (S1)</p> <p>N=90 Alter: median 65 Jahre (36-86); 63,3% männlich</p> <p><b>Befallsmuster:</b> pT category (pT1/pT2/pT3 vs. pT4): 55 / 33; pN category (pN0 / pN1): 26 / 62; histological grade (G1 / G2 / G3): 19 / 33 / 35; residual tumor (R0 / R1): 53 / 34; vessel invasion: 57; lymphatic invasion: 76;</p>	<p>Cell lines and establishment of gemcitabine-resistant cells Propidium iodide assay miRNA expression profiling (Methoden: siehe Studie)</p> <p><b>miR-142-5p</b> (high vs. low) <b>miR-204</b> (high vs. low) <b>miR-125a</b> (high vs. low) <b>miR-34a</b> (high vs. low)</p>	<p><b>Macrodissection:</b> After a review of representative hematoxylin and eosin-stained slides, 4-7 sections (5 µm thick) were cut from FFPE blocks for macrodissection. Adjacent normal tissues, including normal acinar tissues and adipose tissues, in the sections were removed macroscopically with a scalpel. Only the cancerous parts were used for the isolation of miRNA.</p> <p><b>Isolation of miRNA</b></p>	<p><b>OS</b></p> <p><b>Follow-up:</b> median 14,7 Monate (0,5-108)</p>	<p><b>2b</b></p> <p>Zensurierung: 27 Patienten</p>
<b>Ann Surg Oncol</b>	Mono-zentrisch  1992-2008  Japan					

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		neural invasion: 73  <b>Behandlung:</b> adjuvant therapy: 59 patients ( <b>gemcitabine</b> )		<b>Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction</b> (Methoden: siehe Studie)		
<b>Tanaka 2011</b>  <b>Cancer</b>	retrospective Studie  mono-zentrisch  02/1999-2006  USA	<b>Indikation:</b> potentially resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas and had not received any treatment for pancreatic cancer – subset of patients with available DNA sample  N=154 Alter: median 62,8 Jahre (38-80); 62% männlich  <b>Befallsmuster:</b> tumor size (≤2 cm/>2 cm): 65/89; tumor grade (well to moderate/poor): 88/32; LN metastasis (yes/no): 55/61; R1 margin: 7/116  <b>Behandlung:</b> <b>ID98-020</b> patients (n=70) received <b>gemcitabine</b> (400 mg/m <sup>2</sup> ) weekly for 4 weeks + <b>radiation</b> (30 Gy in 10 fractions) for 2 weeks; <b>ID01-341</b> patients (n=84) received induction therapy of <b>gemcitabine</b> (750 mg/m <sup>2</sup> /d) + <b>cisplatin</b> (30 mg/m <sup>2</sup> /d) every 2 weeks for 4 weeks + <b>radiation</b> (30 Gy in 10 fractions) for 2 weeks with weekly gemcitabine	Different genotypes OS <b>genotypes:</b> MDR1 T-55C, MRP1 G36A, MRP2 G40A, MRP2 C-16T, MRP3 C-13T, MRP4 A40G, MRP5 A-2G, BCRP C43A No. of deleterious alleles (MRP2 40GG and MRP5 -2AA): 0 vs. 1-2  Tumor response to therapy was evaluated by CT before and after completion of the preoperative chemoradiation, and defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors criteria as partial response, stable disease, or progressive disease.	<b>DNA extraction and genotyping</b> We selected 8 SNPs of the MDR1, MRP1-5, and BCRP genes according to the following criteria: 1) minor allele frequency of the SNP was greater than 10% among Caucasians, 2) coding SNPs including non-synonymous or synonymous SNPs, and 3) SNPs that have been associated with cancer risk or clinical outcome in prior studies. (Beschreibung der Methode: siehe Studie)	<b>OS</b> <b>RR</b>  <b>Follow-up:</b> median 63,1 Monate, Ende: <b>07/2008</b>	<b>2b</b>  Zensurierung: 43 Patienten

Artikel <sup>77</sup>	Studientyp <sup>78</sup>	Patienten <sup>79</sup>	Prognost. Merkmal und Cut-off <sup>80</sup>	Interventionen in beiden Gruppen	Endpunkte mit Nachverfolgungszeitraum <sup>81</sup>	Verzerrungsrisiko <sup>82</sup> / Evidenzstufe
		<p>After chemoradiation, patients underwent pancreaticoduodenectomy using Whipple procedure.</p> <p><b>Resection:</b> 109 patients (R0), 7 patients (R1), 38 patients could not undergo resection because of disease progression.</p>				

Tabelle 5.1.3.1b: **Studienbeschreibung:** Aktuelle Studien zum Einsatz molekularer Marker als Prognoseparameter

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
Kuramochi 2008	77	Pankreas-karzinom vs. Kolon-Karzinom	33/44	0.0003	median DPD- mRNA-level: 1.38(range 0.21- 4.16)/0.44 (range 0-2.64)			
	53	Pankreas-karzinom vs. Magen-karzinom	33/20	0.0025	median DPD- mRNA-level: 1.38 (range 0.21- 4.16)/0.82 (range 0.17-2.21)			
	32	DPD-mRNA-level bei responder (serum CA19-9 level fell by at least 50%) vs. <b>Non- responder</b> (CA19-9 either decreased by less than 50% or increased)	18/15	0.02	median DPD- mRNA-level: 1.25/2.20			
	97	TS-mRNA-level bei Pankreaskarzinom vs. Magenkarzinom vs. Kolon-Karzinom	33/20/44	0.10	TS-mRNA-level: 2.38 (range 0.04– 6.68)/ 3.26 (range 1.69–10.99)/ 2.47 (0.49–19.23)			
Nakai 2008	68	log CA 19-9_Pre (per liter increase)	17/17/17/17	OS: 0.031 TTP: 0.003	OS/ HR: <b>1.14</b> (1.01–1.30) TTP/HR: <b>1.21</b> (1.07–1.38)	OS/HR: 0.016 TTP/HR: 0.005	OS/HR: <b>1.17</b> (1.01– 1.36) TTP: <b>1.22</b> (1.06– 1.40)	The response rate was 1.4% (0.2– 7.5%), with only 1 patient achieving a partial response (PR). Twenty patients (27.8%, 95% CI, 18.8–39.0%) had stable disease (SD), and 51 patients (70.8%, 95% CI,59.5–80.1%) had

<sup>83</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
	68	<b>Early CA 19-9 re- sponse</b> (Quartile 1/2/3/4)	17/17/17/17	OS: 0.108  TTP: 0.004	OS/HR:  <b>1.01</b> (0.64–1.54)/ <b>0.72</b> (0.45–1.10)/ <b>0.81</b> (0.52–1.22) <b>im Vergleich zum 1.Quartil</b>  TTP/HR:  <b>0.91</b> (0.60–1.35)/ <b>0.78</b> (0.50–1.16)/ <b>0.62</b> (0.40–0.92) <b>im Vergleich zum 1.Quartil</b>	OS/HR: 0.036  TTP/HR: 0.002	<b>OS/HR:</b>  <b>0.98</b> (0.61–1.49)/ <b>0.68</b> (0.40–1.08)/ <b>0.79</b> (0.50–1.21) <b>im Vergleich zum 1.Quartil</b>  TTP/HR:  <b>0.91</b> (0.59–1.34)/ <b>0.71</b> (0.45–1.08)/ <b>0.63</b> (0.41–0.94) <b>im Vergleich zum 1.Quartil</b>	progressive disease (PD). The median TTP and median survival time for all of the patients were 4.5 months (95% CI, 3.4–5.6 months) and 9.9 months (95% CI, 8.2–11.4 months), respectively . Eight patients (11%) were still alive, with a median survival of 18.5 months (range, 9.7–34.0 months).
	68	<b>Late CA 19-9 response</b> (Quartile 1/2/3/4)	17/17/17/17	OS/HR: 0.016  TTP/HR: 0.003	<b>OS/HR:</b>  <b>1.15</b> (0.72–1.77)/ <b>0.69</b> (0.43–1.07)/ <b>0.65</b> (0.39–1.01) <b>im Vergleich zum 1.Quartil</b>  TTP/HR:  <b>1.49</b> (0.96–2.23)/ <b>0.53</b> (0.32–0.83)/ <b>0.58</b> (0.37–0.89) <b>im Vergleich zum 1.Quartil</b>	N..A.	N.A.	
<b>Akita 2009</b>	68	<b>RRM1 expression</b> (low/high)	34/34	<b>OS: 0.022</b>  3-Jahres- OS: .0196  DFS: 0.129	<b>OS/HR:</b> 2.04  <b>3-Jahres-OS:</b> 28.6%/46.3  DFS/HR: 1.55	<b>OS:0.046</b>  DFS: 0.265	<b>OS/HR:</b> 1.89  DFS/HR: 1.39	<b>The median overall survival of all patients was 16.3 months (4.3–113) and the median disease-free sur- vival was 10.3 months (2–106).</b>  (The scores of RRM1 ranged from 116 to 1644 (median 539; mean 546))

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
	68	<b>ERCC1 expression</b> (low/high)  (excision repair cross- complementation group)	34/34	OS: 0.059  3-Jahres- OS: 0.0552  DFS: 0.048	<b>OS/HR 1.78</b>  <b>3-Jahres-OS:</b> 30%/46% (ge- schätzt aus Abb. 3b) <b>3-Jahres- DFS:</b> <b>30.2%/23.1%</b>	OS:0.194  DFS:0.26 5	<b>OS/HR: 1.54</b>  <b>DFS/HR: 1.42</b>	(Scores from ERCC1 ranged from 55 to 1469 (median 382, mean 412))
	68	<b>RRM1/ERCC1</b> (High/High)	19/15	3-Jahres- OS: 0.0066	<b>3-Jahres-OS:</b> 56.7/ 30.5 %			
Chen 2009		<b>MDM2 wild-type geno- type (TT) vs. polymor- phic genotype (TG/GG)</b> -Männer und Frauen	36/52	0.010    TTP: 0.189	OS: 33.4 /16 Monate  <b>HR 2.08 (95% CI</b> 1.17–3.69) <b>für</b> <b>polymorphen</b> <b>Genotyp</b>		<b>HR of 3.64 (95% CI</b> 1.86–7.13)	(Median survival time was 27.3 months for the patients who underwent PD and 9.2 months for the patients who did not undergo PD.)
		<b>MDM2 wild-type geno- type (TT) vs. polymor- phic genotype (TG/GG)</b> - nur bei Männern	25/31	TTP= 0.010	TTP: 15.7/8.8 Monate  <b>HR 2.19 (95% CI</b> 1.18–4.06) <b>mit</b> <b>Vorteil für TT</b>		<b>HR 2.22 (95% CI</b> 1.06–4.65) <b>mit Vor- teil für TT</b>	
		<b>p27 wild-type geno- type (TT) vs. polymor- phic genotype (TG/GG)</b>	56/32	0.05	<b>18.6 vs. 35.3</b> <b>Monate</b>  <b>HR 0.57 (95% CI</b> 0.31–1.00) <b>for</b> <b>the polymorphic</b> <b>genotype.</b>		<b>HR of 0.68 (95% CI</b> 0.36–1.28)	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
		<b>Kombinierte (MDM2+p27): Anzahl der “adverse genoty- pes” (0 (keine)/1/2)</b>	15 / 38 / 35	0.010	<b>mean OS für 0 47.5 Monate</b> (median survival time could not be calculated be- cause of a more than 66% survival rate); <b>median OS (1/2): 22.8 /16.0 Monate</b> <b>HR 2.31</b> (95% CI 0.88– 6.10) <b>für 0 vs. 1 adverse Genoty- pes</b> <b>3.75</b> (95% CI 1.44–9.82) <b>für 0 vs. 2 adverse Genotypes</b>		<b>HR of 2.52</b> (95% CI 0.91–6.95) (1 vs. 0) <b>HR of 4.71</b> (95% CI 1.67–13.26) <b>( 2 vs. 0)</b>	
Chen 2009		<b>p73 wild-type geno- type (GG) vs. polymor- phic genotype (GA/AA)</b>	59 /29	0.021	median TTP: 17.4/10.2 Monate <b>HR 1.79</b> (1.08- 2.99) <b>mit Vorteil für GG</b>		<b>TTP: HR 2.06</b> (1.21- 3.51)	
		<b>p16, wildtype genotype (CC) vs. polymorphic genotypes (CT/TT)</b>	68/20	0.039	median TTP: 16.2 /10.8 Monate <b>HR 1.81</b> (1.02- 3.23) <b>mit Vorteil für CC</b>		<b>TTP: HR 1.83</b> (1.00- 3.39) <b>mit Vorteil für CC</b>	
		<b>Combined the polymorphisms of p73, p16, and MDM2 to-</b>	21 / 39 / 22 / 6	0.008	<b>TTP: HR 1.72</b> (0.88–3.37) / <b>2.14</b> (1.00–4.58) / <b>5.15</b>		<b>TTP: HR</b> <b>2.13</b> (1.04-4.36) / <b>3.18</b> (1.37-7.39) /	



Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
		<b>gether (0 vs. 1/ 0 vs. 2/0 vs. 3)</b>			(1.87–14.2) mit <b>Vorteil für 0</b>		<b>10.09</b> (3.17-32.05)	
<b>Dong 2009</b>	154	<b>EXO1 R354H</b> (GG vs. GA/AA)	47/107	0,050	31,0 / 21,2 Mo- nate	0,155 / 0,032	<b>HR 1,38</b> (0,89-2,15)/ <b>HR 1,78</b> (1,05-3,00) <b>mit Vorteil für GG</b>	<b>HR and OR in multivariate analyses: adjusted for clinical factors / ad- justed for clinical and genetical factors</b>
	154	<b>EXO1 P757L</b> (CC vs. CT/TT)	111/43	<0,001	27,8 / 14,6 Mo- nate	0,003/ 0,093	<b>HR 1,89</b> (1,25-2,87) <b>HR 1,52</b> (0,93-2,47) <b>mit Vorteil für CC</b>	
	154	<b>MSH2 G322D</b> (GG vs. GA/AA)	135/19	0,001	24,5 / 11,0 Monate	0,039/0,0 74	<b>HR 1,86</b> (1,03-3,36) <b>HR 1,92</b> (0,94-3,93) <b>mit Vorteil für GG</b> <b>tumor response OR</b> 3,20 (0,84-12,2)/ 1,45 (0,17-11,8)	<b>HR and OR in multivariate analyses: adjusted for clinical factors / ad- justed for clinical and genetical factors</b>
	154	<b>MSH2 IVS12-6T&gt;C</b> (TT vs. CT/TT)	97/57	0,014	25,5 / 17,6 Monate	0,305/ 0,862	<b>HR 1,22</b> (0,83-1,82)/ <b>HR 1,04</b> (0,66-1,66) <b>mit Vorteil für TT</b> <b>tumor response OR</b> 4,70 (1,51-14,7)/ OR 4,29 (0,96-19,3)	
<b>Dong 2009</b>	154	<b>MSH3 P231P</b> (GG vs. GA/AA)	128/26	0,007	24,3 / 16,6 Monate	0,054 / 0,417	<b>HR 1,60</b> (0,99-2,60) <b>HR 1,38</b> (0,64-2,98) <b>mit Vorteil für GG</b> <b>tumor response OR</b> 3,63 (1,10-12,0) / 3,85 (0,65-22,8)	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
	154	<b>MSH6 G39E</b> (GG vs. GA/AA)	124/30	0,015	25,7 / 17,5 Mo- nate	0,002/ 0,175	<b>HR 2,04</b> (1,29-3,22) <b>HR 1,45</b> (0,85-2,46) <b>mit Vorteil für GG</b>	
	154	<b>PMS1 Ex1-4G&gt;C</b> (GG vs. GC/CC)	98/56	0,030	22,7 / 18,9 Mo- nate	0,141/ 0,066	<b>HR 2,13</b> (0,78-5,86) <b>HR 2,92</b> (0,93-9,11) <b>mit Vorteil für GG</b>	<b>HR and OR in multivariate analyses: adjusted for clinical factors / ad- justed for clinical and genetical factors</b>
	152	<b>TREX1 K125Q</b> (AA vs. AC)	148/4	0,010	22,9 / 10,3 Mo- nate	0,093/ 0,240	<b>HR 2,77</b> (0,84-9,11) <b>HR 2,35</b> (0,57-9,78) <b>mit Vorteil für AA</b>	
	154	<b>TREX1 Ex14-460C&gt;T</b> (TT/CT vs. CC)	113/41	0,002	26,4 / 15,5 Monate	0,026/ 0,003	<b>HR 1,59</b> (1,06-2,38) <b>HR 2,01</b> (1,26-3,19) <b>mit Vorteil für TT/CT</b>  <b>tumor response OR</b> 1,73 (0,58-5,17)/ 5,24 (1,21-22,7)	
<b>Dong 2009</b>	154	<b>TP73 Ex 2 + 4G&gt;A</b> (GG/GA vs. AA)	140/14	<0,001	<b>25,5 / 7,4 Monate</b>	0,005 / 0,010	<b>HR 2,64</b> (1,35-5,18) <b>HR 2,73</b> (1,28-5,84) <b>mit Vorteil für GG/GA</b>  <b>OR tumor response</b> 6,32 (1,79-22,3) /7,34 (1,26-42,6)	
	152	No. of at-risk genotypes (0-1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 vs. 5 vs. 6-7)	15/41/47/23/14/1 2	<0,001	-- / <b>36,2 / 23,9 / 16,3 / 13,0 / 8,3 Monate</b>	0,092 0,002 0,001 0,001	<b>HR</b> <b>2,30</b> (0,87-3,78) / <b>4,55</b> (1,75-11,8) / <b>5,52</b> (2,00-15,3) / <b>6,40</b> (2,19-18,7) /	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
						<0,001	<b>19,3</b> (5,92-63,2) mit <b>Vorteil für 0-1 at- risk genotypes</b>	
	154	No. of at-risk genotypes (0-1 vs. 2 vs. 3-4)					<b>tumor response</b> ORs: 2,88 (0,61-13,6) / 13,5 (3,33-55,0)	<b>HR and OR in multivariate analyses: adjusted for clinical factors / ad- justed for clinical and genetical factors</b>
Farrell 2009	91	<b>hENT1</b> (low/high vs. No) <b>nach GEM-Gabe</b>	39/34 vs. 18	OS: 0.02  DFS: 0.05	<b>OS: HR 0.51</b> (0.29–0.91)  <b>DFS: HR 0.57</b> (0.32–1.00)	OS: 0.004  DFS: 0.003	<b>OS: HR 0.40</b> (0.22– 0.75)  <b>DFS: HR 0.39</b> (0.21– 0.73)	
	107	<b>hENT1</b> (low/high vs. No) <b>nach 5-FU-Gabe</b>	41/40 vs. 26	OS: 0.75  DFS: 0.60	<b>OS: HR 0.93</b> (0.58 - 1.49)  <b>DFS: HR 0.88</b> <b>(0.56- 1.40)</b>	OS: 0.31  DFS:0.18	<b>OS: HR 0.78</b> (0.47- 1.27)  <b>DFS: HR 0.72</b> (0.45- 1.16)	
	52	<b>hENT1</b> (high vs. no) <b>nach GEM-Gabe</b>	34 vs. 18	OS: 0.01  DFS: 0.04	<b>OS: HR 0.42</b> (0.22- 0.81)  <b>DFS: HR 0.51</b> (0.27- 0.97)	OS: 0.04  DFS: 0.003	<b>OS: HR 0.47</b> (0.24- 0.92)  <b>DFS: HR 0.36</b> (0.18- 0.71)	
	66	<b>hENT1</b> (high vs. No) <b>nach 5-FU-Gabe</b>	40 vs. 26	OS: 0.37  DFS: 0.44	<b>OS: HR 0.78</b> (0.46- 1.34)  <b>DFS: HR 0.82</b> (0.49- 1.37)	OS: 0.18  DFS: 0.20	<b>OS: HR 0.68</b> (0.40- 1.19)  <b>DFS: HR 0.71</b> (0.41- 1.21)	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
Vormittag 2009	78	20% increase in serum <b>CA 19-9</b> während des ersten Monats der Be- handlung	22 vs. 66	OS: 0.002 TTP: <0.001	<b>OS: HR 1.056</b> (1.020–1.094) <b>TTP: HR 1.065</b> (1.033–1.098)	OS: 0.286 TTP: 0.026	<b>OS: HR 1.050</b> (0.960–1.150) <b>TTP: HR 1.092</b> (1.01–1.179)	20% increase in serum CA 19-9 in ersten beiden Monaten (n=7): median OS: 4 Monate (IQR 3.2---), TTP: 2 Monate (IQR: 1.8-3.0) 20% increase in serum CA 19-9 nur im ersten Monaten (n=15): median OS: 13 Monate (IQR 7.0-16.0), TTP: 5.5 Monate (IQR: 3.0-7.5)
	78	20% increase in serum <b>CA 19-9</b> während des zweiten Monats der Behandlung	?	OS: 0.102 TTP: <0.001	<b>OS: 1.137</b> (0.975–1.326) <b>TTP: HR 1.339</b> (1.163–1.541)	OS: 0.175 TTP: <0.001	<b>OS HR: 1.115</b> (0.953–1.304) <b>TTP: HR 1.298</b> <b>(1.126–1.496)</b>	20% increase in serum CA 19-9 nur im 2. Monat (n=4): median OS: 8.75 Mo- nate (IQR 3.0-13.5), TTP: 2.75 Monate (IQR: 2.0-7.0) Kein 20% increase in serum CA 19-9 während der ersten 2 Monate: median OS: 12 Monate (IQR 8.0-20.0), TTP: 6.5 Monate (IQR: 4.0-9.0)
Wasan 2009, British jour- nal of cancer	95	baseline CA 19-9 level ≤Median vs. baseline CA 19-9 ≥ Median		<0.0001	<b>12.2 Monate</b> (8.6–16.6)/ <b>5.0 Monate</b> (3.9- 5.7)			
	65	<b>Gem+A</b> baseline CA 19-9 level ≤Median vs. baseline CA 19-9 ≥ Median		<0.0001	<b>12.5 Monate</b> (8.6- 16.6)/ <b>4.9 Monate</b> (3.6- 5.6)			
Wasan 2009, British jour- nal of cancer	30	<b>Gem:</b> baseline CA 19-9 level ≤Median vs. baseline CA 19-9 ≥ Median		0.1109	<b>11.6 Monate</b> (3.8- 14.7)/ <b>5.4 Monate</b> (3.9- 7.7)			
	95	patients achieving a reduction of ≥25% in CA 19-9 levels vs. CA 19-9 reductions < 25 %		OS: 0.1779 PFS: 0.1002	<b>8.8 Monate vs</b> <b>5.2 Monate</b> <b>median PFS: 6.7</b> <b>vs 2.5 Monate</b>			

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
	<b>65</b>	<b>Gem+A:</b>  patients achieving a reduction of ≥Schwellenwert in CA 19-9 levels vs. CA 19-9 reductions <Schwellen- wert		OS: Schwelle 25%/50%: 0.8989/ 0.3392  PFS: Schwelle 25%/50%: 0.6237/ 0.4154	OS: Schwelle 25%/50%: <b>8.6 vs. 9.5 Mo- nate / 9.0 vs. 6.0 Monate</b>  PFS: Schwelle 25%/50%: <b>6.3 vs. 12.2 Mo- nate / 7.6 vs. 5.3 Monate</b>			
	<b>30</b>	<b>Gem:</b>  patients achieving a reduction of ≥Schwellenwert in CA 19-9 levels vs. CA 19-9 reductions <Schwellen- wert		OS: Schwelle 25%/50%: 0.0290/ 0.1828  PFS: Schwelle 25%/50%: <0.0002/ 0.0370	OS: Schwelle 25%/50%: <b>10.3 vs. 4.2 Mo- nate / 9.0 vs. 4.7 Monate</b>  PFS: Schwelle 25%/50%: <b>6.7 vs. 1.8 Mo- nate / 6.7 vs. 2.2 Monate</b>			
<b>da Cunha Santos 2010, Cancer</b>	<b>92</b>	<b>KRAS mutant</b> (Gemcitabine+ placebo vs. Gemcitabine+ erloti- nib)	43 / 49			0.78	<b>7.4 Monate</b> (5.9-9.6)/ <b>6.0 Monate</b> (5.2-7.8)  <b>HR 1.07</b> (0.68-1.66)	<b>rash während Behandlung (Total): 53%</b>  <b>OS:</b> All enrolled patients (Gemcita- bine+ placebo vs. Gemcita- bine+erlotinib); n=284/285; HR 0.82 (0.69-0.99); P= 0.04
	<b>25</b>	<b>KRAS wild type</b> (Gemcitabine+ placebo vs. Gemcitabine+ erloti- nib)	10/15			0.34	<b>median OS : 4.5 Monate</b> (1.9-11.2)/ <b>6.1 Monate</b> (5.2-7.6 )  <b>HR 0.66</b> (0.28-1.57)	<b>median OS</b> für Patienten mit/ohne KRAS-Mutation: 7.36 Monate (5.88- 9.56)/4.48 Monate (1.94-11.24); KRAS mutation status was not prognostic for

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
	50	<b>EGFR high copy num- bers (FISH+)</b> (Gemcita- bine+ placebo vs. Gem- citabine+ erlotinib)	23/27			0.73	<b>median OS: 5.32 Monate</b> (3.12-8.54)/ <b>5.29</b> (5.16-7.59) <b>HR 0.90</b> (0.49-1.65)	OS (HR, 0.68; 95% CI, 0.33-12.42; P 1/4 .30) after adjusting for sex, age, and eth- nicity. Among the patients who received gemcitabine/ placebo  <b>median OS</b> für Patienten mit EGFR- FISH-positiv/negativ: 5.32 Monate (3.12-8.54)/ 6.7 Monate (4.27-8.90); EGFR high GCN was not prognostic for OS (HR, 1.07; 95% CI, 0.58-1.97; P 1/4 .83) after adjusting for sex, age, and ethnicity. The coexistence of both aberrations did not affect OS
	57	<b>EGFR low copy num- bers (FISH-)</b> (Gemcita- bine+ placebo vs. Gem- citabine+ erlotinib)	25/32			0.08	<b>median OS: 6.70 Monate</b> (4.27-8.90)/ <b>8.41 Monate</b> (6.47- 11.47) <b>HR 0.60</b> (0.34-1.07)	
	37	<b>KRAS mutant and EGFR high copy num- bers (FISH+)</b> (Gemcita- bine+ placebo vs. Gem- citabine+ erlotinib)	20/17			0.80	<b>HR 0.91</b> (0.45-1.85)	
<b>da Cunha Santos 2010, Cancer</b>	49	<b>KRAS wild type or EGFR low copy num- bers (FISH-)</b> Gemcita- bine+ placebo vs. Gem- citabine+ erlotinib	28/21			0.11	<b>HR 0.60</b> (0.32-1.13)	
<b>Marechal 2010  Cancer</b>	45	<b>dCK expression</b> (high vs. low)	23/22	0,0008  0,002	<b>Median OS --- / 13,2</b> (5,7-20,7) Monate  <b>HR 3,44</b> (1,60- 7,44)  <b>3-year survival</b> 52,2%±10,4 / 27,1%±9,5	0,004	<b>OS 3,2</b> (1,44-7,13)	<b>3/4 hematologic toxicities: 21%</b>  <b>3/4 nonhematologic toxicities: 7%</b>

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
				0,03	<b>Median DFS</b> 46,8 (38,6-77,5) / 6,3 (2,9-9,6) Monate		<b>DFS 1,00 / 3,48</b> (1,66-7,31)	
				0,0003	HR 3,61 (1,74- 7,51)	0,001		
				0,001				
<b>Okazaki 2010</b> <b>Clin Cancer</b> <b>Res</b>	153	<b>CDA C111T (T145T) –</b> TT vs. CT vs. CC	20/68/65	0,567		0,544	<b>23,8±2,1 / 27,8±6,2 /</b> <b>20,9±1,2 Monate</b>  <b>HR 1,13 (0,76-1,69)</b> <b>für CT vs. TT /CC</b>	
<b>Okazaki 2010</b> <b>Clin Cancer</b> <b>Res</b>	149	<b>CDA A-76C (D27Q) –</b> CC vs. AC vs. AA	20/60/69	0,183		0,193	<b>27,8±12,6 / 27,6±5,0</b> <b>/ 20,4±1,5 Monate</b>  <b>HR 1,30 (0,88-1,93)</b> <b>für CC/AC vs. AA</b>	
	151	<b>dCK C-1205T – CC vs.</b> CT vs. TT	22/72/57	0,449		0,079	<b>28,7±4,0 / 24,3±5,7 /</b> <b>20,7±1,5 Monate</b>  <b>HR 1,44 (0,96-2,17)</b> <b>für CC/CT vs. TT</b>  <b>tumor response OR</b> <b>2,73 (1,15-6,45) für</b> <b>CT/CC vs. TT</b>	
	150	<b>dCK A9846G – AA vs.</b> AG vs. GG	24/71/55	0,583		0,319	<b>31,5±4,1 / 21,5±3,6 /</b> <b>20,9±1,5 Monate</b>  <b>HR 1,33 (0,76-2,32)</b> <b>für AA vs. AG/GG</b>	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
Okazaki 2010  Clin Cancer Res	149	<b>RRM1 G42A</b> (A744A) – AA vs. AG vs. GG	126/20/3	0,069		0,292	<b>23,9±2,6 / 16,1±3,1 / 14,1±2,8 Monate</b>  <b>HR 1,32</b> (0,79-2,21) <b>für AA vs. GG/AG</b>  <b>tumor response</b> OR2,96 (1,23-7,13) für AG/AA vs. AA	
	148	<b>RRM1 A33G</b> (T741T) – GG vs. AG vs. AA	49/51/48	0,908		0,442	<b>26,4±4,8 / 21,2±3,1 / 22,5±2,4 Monate</b>  <b>HR 1,18</b> (0,78-1,79) <b>für GG vs. AG/AA</b>	
	152	<b>RRM1 C-27A</b> (R284R) – CC vs. AC vs. AA	52/52/48	0,911		0,471	<b>22,8±3,8 / 20,7±1,7 / 24,3±4,1 Monate</b>  <b>HR 1,16</b> (0,77-1,76) <b>für AA vs. AC/CC</b>	
Okazaki 2010  Clin Cancer Res	151	<b>DCTD T-47C (V116V)</b> – CC vs. CT vs. TT	12/52/87	0,395		0,148	<b>28,1±10,8 / 17,5±2,2 / 26,4±2,0 Monate</b>  <b>HR 1,35</b> (0,90-2,01) <b>für CC/TT vs. CT</b>	
	151	<b>hCNT1 A-16G (Q456Q)</b> – GG vs. AG vs. AA	125/21/5	0,918		0,425	<b>23,9±2,8 / 21,5±3,8 / 21,7±18,2 Monate</b>  <b>HR 1,24</b> (0,74-2,08) <b>für GG vs. AA/AG</b>	
	151	<b>hCNT1 C-9A (Q237K)</b> – CC vs. AC vs. AA	88/53/10	0,942		0,480	<b>23,9±2,8 / 20,9±3,2 / 13,1±17,8 Monate</b>  <b>HR 1,16</b> (0,77-1,76)	



Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
							<b>für CC vs. AA/AC</b>	
	151	<b>hCNT2 C-38A (S75R)</b> – AA vs. AC vs. CC	56/66/29	0,636		0,852	<b>24,5±2,5 / 18,4±1,7 / 23,8±12,7 Monate</b>  <b>HR 1,04 (0,71-1,53)</b> <b>für AA/CC vs. AC</b>	
<b>Okazaki 2010</b>  <b>Clin Cancer Res</b>	152	<b>hCNT2 C-17T (P22L)</b> – TT vs. CT vs. CC	46/67/39	0,282		0,353	<b>28,1±4,3 / 20,7±4,3 / 18,7±2,9 Monate</b>  <b>HR 1,23 (0,80-1,90)</b> <b>für TT/CT vs. CC</b>	
	153	<b>hCNT3 C-69T (L461L)</b> – CC vs. CT vs. TT	111/36/6	0,565		0,125	<b>24,3±2,7 / 20,4±3,7 / 16,9±7,4 Monate</b>  <b>HR 1,39 (0,91-2,11)</b> <b>für CC vs. CT/TT</b>  <b>tumor response OR</b> <b>3,08 (1,30-7,31) für</b> <b>CT/TT vs. CC</b>	
	148	<b>hCNT3 A25G (T89T)</b> – AA vs. AG vs. GG	78/53/17	0,492		0,883	<b>24,5±2,8 / 19,8±2,6 / 18,4±6,8 Monate</b>  <b>HR 1,03 (0,70-1,52)</b> <b>für AA vs. GG/AG</b>  <b>tumor response OR</b> <b>2,733 (1,21-6,17) für</b> <b>AG/GG vs. AA</b>	
<b>Okazaki 2010</b>  <b>Clin Cancer Res</b>	149	<b>hENT1 A-201G</b> – AA vs. AG vs. GG	56/65/28	0,966		0,258	<b>23,8±5,1 / 20,9±5,1 / 23,9±2,8 Monate</b>  <b>HR 1,27 (0,84-1,91)</b>	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
							für AA/GG vs. AG	
	154	<b>hENT1 T-549C</b> – CC vs. CT vs. TT	86/57/11	0,338		0,142	<b>24,5±3,2 / 18,9±2,2 / 17,5±11,0 Monate</b>  <b>HR 1,32 (0,91-1,92)</b> <b>für CC vs. CT/TT</b>	
	150	<b>hENT1 C913T</b> – TT vs. CT vs. CC	8/68/74	0,175		0,064	<b>26,4±19,0 / 27,9±7,0 / 21,2±1,4 Monate</b>  <b>HR 1,44 (0,98-2,10)</b> <b>für CT/TT vs. CC</b>	
<b>Okazaki 2010</b>  <b>Clin Cancer Res</b>	150	<b>No. of at-risk geno- types (0-1 vs. 2-3 vs. 4- 6)</b>	43/77/30			0,028/ <0,001	<b>31,5±5,4 / 21,4±2,6 / 17,5±1,6 Monate</b>  <b>HR 1,71 (1,06-2,76)</b> <b>für 2-3 vs. 0-2/ 3</b>  <b>3.16 (1,77-5,63) für</b> <b>4-6 vs. 0-1</b>  <b>tumor response</b> <b>OR5,77 (2,23-14,9)</b>	
<b>Richards 2010</b>  <b>Ann Surg</b>	24	<b>GEM group</b>  <b>HuR cytoplasmic ex- pression (low vs. high)</b>	10/14	0,033	<b>22,5 / 45,8 Monate</b>  <b>HR 2,84 (1,04- 7,74)</b>			
<b>Richards 2010</b>  <b>Ann Surg</b>	53	<b>HuR (high vs. low)</b>	27/26	0,005	<b>T-stage 1/2 6 / 16 patients</b>  <b>T-stage 3/4 21 / 10 patients</b>			

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
	53	<b>VEGF</b> (low vs. high)	16/37	1,0	<b>T-stage 1/2 7 / 15 patients</b>  <b>T-stage 3/4 9 / 22 patients</b>			
	53	<b>COX-2</b> (low vs. high)	34/19	0,39	<b>T-stage 1/2 16 / 6 patients</b>  <b>T-stage 3/4 18 / 13 patients</b>			
	52	<b>HuR</b> (high vs. low)	27/25	0,25	<b>N0 8 / 12 pa- tients</b>  <b>N1 19 / 13 pa- tients</b>			
	52	<b>VEGF</b> (low vs. high)	15/37	0,21	<b>N0 8 / 12 pa- tients</b>  <b>N1 7 / 25 pa- tients</b>			
	52	<b>COX-2</b> (low vs. high)	33/19	0,77	<b>N0 12 / 8 pa- tients</b>  <b>N1 21 / 11 pa- tients</b>			
<b>Kim 2011</b>  <b>Mol Cancer Ther</b>	136	<b>KRAS</b> (mutant vs. wild type)	71/65	0,001   0,02   0,06	<b>Median OS 5,8 (5,1-6,5) / 8,0 (5,8-10,2) Monate</b>  <b>HR 1 / 0,562 (0,395-0,800)</b>  <b>Response rate 11,3% / 26,2%</b>  <b>Disease control rate 35,2% /</b>	0,001	<b>1,0 / 0,523 (0,355- 0,770)</b>	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
					52,3%			
	71	<b>Patients treated with erlotinib</b> <b>KRAS</b> (mutant vs. wild type)	40/31	0,002	<b>5,2</b> (3,65-6,75) / <b>9,7</b> (7,55-11,8) <b>Monate</b> <b>Response rate</b> 7,5% / 23,3%	0,002	<b>0,453</b> (0,274-0,750)	
	65	<b>Patients treated with- out erlotinib</b> <b>KRAS</b> (mutant vs. wild type)	30/35	0,121	<b>Median OS 7,0</b> (5,3-8,7) / <b>7,0</b> (5,6-8,4) <b>Monate</b> <b>Response rate</b> 16,1% / 28,0%	0,121	<b>0,676</b> (0,407-1,122)	
<b>Kondo 2011</b> <b>J Surg Oncol</b>	106	<b>TS expression</b> (high vs. low)	68/38	0,834	<b>3-year survival</b> <b>33% / 29%</b>			
	106	<b>DPD expression</b> (high vs. low)	39/67	0,119	<b>3-year survival</b> <b>27% / 35%</b>			
<b>Kondo 2011</b> <b>J Surg Oncol</b>	106	<b>OPRT expression</b> (high vs. low)	70/36	0,638	<b>3-year survival</b> <b>32% / 30%</b>			
	72	<b>S-1(+)</b> patients <b>TS</b> <b>expression</b> (high vs. low)	46/26	0,816	<b>3-year survival</b> <b>45% / 49%</b>			
	72	<b>S-1(+)</b> patients <b>DPD</b> <b>expression</b> (high vs. low)	29/43	0,022	<b>3-year survival</b> <b>35% / 55%</b>	0,037	<b>1,51</b> (1,03-2,23) mit Vorteil für low	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
	72	<b>S-1(+)</b> patients OPRT expression (high vs. low)	49/23	0,618	<b>3-year survival 45% / 50%</b>			
<b>Ohuchida 2011</b>  <b>Ann Surg Oncol</b>	59	<b>Gemcitabine group</b> <b>miR-142-5p</b> (high vs. low)		0,0077	<b>45</b> (23- ---) / <b>16,3</b> (12-23) <b>Monate</b>	0,0340	<b>HR 3,109</b> (1,087- 10,01)	
	30	<b>Non-gemcitabine group</b> <b>miR-142-5p</b> (high vs. low)		0,4880	<b>OS 13,07</b> (4,7-43) / <b>11</b> (7,7- 14,7) <b>Monate</b>			
	59	<b>Gemcitabine group</b> <b>miR-204</b> (high vs. low)		0,0054	<b>OS 33</b> (13,27- ---) / <b>16,3</b> (12-23) <b>Monate</b>			
	30	<b>Non-gemcitabine group</b> <b>miR-204</b> (high vs. low)		0,1527	<b>OS 13,07</b> (8,47-26) / <b>9</b> (4- 14,7) <b>Monate</b>			
<b>Ohuchida 2011</b>  <b>Ann Surg Oncol</b>	59	<b>Gemcitabine group</b> miR-125a (high vs. low)		0,0854	<b>OS 30,17</b> (19---) / <b>14,57</b> (12-31) <b>Monate</b>			
	30	<b>Non-gemcitabine group</b> miR-125a (high vs. low)		0,8990	<b>OS 12</b> (8,47-16,93) / <b>14</b> (3 --) <b>Monate</b>			
	59	<b>Gemcitabine group</b> miR-34a (high vs. low)		0,1754	<b>OS 27</b> (20,87-47,9) / <b>16,3</b> (12---) <b>Monate</b>			
	30	<b>Non-gemcitabine group</b> miR-34a (high vs. low)		0,0127	<b>OS 16,9</b> (9-24,4) / <b>8,5</b> (3- 12) <b>Monate</b>	0,0103	<b>HR 2,920</b> (1,303- 6,295)	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
Tanaka 2011 Cancer	152	<b>MDR1 T-55C</b> – CC vs. CT vs. TT CC vs. TT/CT	45/64/43	0,982	<b>23,8±5,3 / 21,5±3,3 / 21,7±3,4 Monate</b>	0,317	<b>HR 1,24</b> (0,81-1,90) beim Vergleich <b>CC vs. TT/CT</b>	
	154	<b>MRP1 G36A</b> – GG vs. AG vs. AA	81/60/13	0,247	<b>21,5±2,4 / 23,9±9,3 / 21,4±6,1 Monate</b>	0,890	<b>HR 1,03</b> (0,69-1,53) beim Vergleich <b>AA/AG vs. GG</b>	
Tanaka 2011 Cancer	151	<b>MRP2 G40A</b> – GG vs. AG vs. AA	86/55/10	0,172	<b>21,2±2,6 / 31,0±7,1 / 17,5±4,8 Monate</b>  <b>OR histological response 2,45</b> (1,09-5,48) beim Vergleich GG vs. AG/AA	0,040	<b>HR 1,55</b> (1,02-2,36) beim Vergleich <b>AG/AA vs. GG</b>	
	116	<b>MRP2 G40A</b> (resected patients only)				0,015	<b>1,99</b> (1,15-3,45) beim Vergleich <b>AG/AA vs. GG</b>	
	151	<b>MRP2 C-16T</b> – CC vs. CT vs. TT	63/69/19	0,962	<b>23,9±4,2 / 20,7±4,0 / 22,5±2,2 Monate</b>	0,557	<b>HR 1,13</b> (0,75-1,69) beim Vergleich <b>CC vs. TT/CT</b>	
	149	<b>MRP3 C-13T</b> – CC vs. CT vs. TT	89/47/13	0,307	<b>21,4±2,3 / 28,7±7,0 / 23,9±10,9 Monate</b>	0,664	<b>HR 1,10</b> (0,72-1,67) beim Vergleich <b>CT/TT vs. CC</b>	
	152	<b>MRP4 A40G</b> – GG vs. AG vs. AA	54/76/22	0,172	<b>26,4±8,1 / 21,7±2,4 / 14,6±2,6 Monate</b>	0,357	<b>HR 1,29</b> (0,75-2,23) beim Vergleich <b>GG/AG vs. AA</b>	
	152	<b>MRP5 A-2G</b> – AA vs. AG vs. GG	68/62/22	0,017	<b>18,4±3,0 / 31,0±4,2 / 20,7±7,0 Monate</b>	0,013	<b>HR 1,65</b> (1,11-2,45) beim Vergleich <b>AG/GG vs. AA</b>	

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>83</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Patienten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univaria- ter Analyse (OS)		Ergebnisse aus multivaria- ter Analyse (OS)		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	HR(95%KI)/ Median	p-Wert	HR(95%KI) / Me- dian	
Tanaka 2011  Cancer	116	<b>MRP5 A-2G</b> (resected patients only) AG/GG vs. AA				0,011	<b>1,88 (1,16-3,06)</b> beim Vergleich AA vs. AG/GG	
	147	<b>BCRP C43A</b> – CC vs. AC vs. AA	116/27/4	0,960	<b>23,9±3,3 / 21,2±0,8 / 20,4±10,0 Mo- nate</b>	0,834	<b>HR 1,05</b> (0,65-1,72) beim Vergleich AA/AC vs. CC	
	151	<b>No. of deleterious alleles</b> (0 vs. 1-2)	39/112	0,006	<b>34,0±12,0 / 20,7±1,5 Monate</b>  <b>5-year survival 41,3% / 20%</b>	0,002	<b>HR 2,18</b> (1,32-3,60) beim Vergleich (0 vs. 1-2)	

## Referenzen:

### Vollpublikationen:

Akita, H., Z. Zheng, et al. (2009). "Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma." *Oncogene* 28(32): 2903-2909.

Chen, J., D. Li, et al. (2009). "Polymorphisms of p16, p27, p73, and MDM2 modulate response and survival of pancreatic cancer patients treated with preoperative chemoradiation." *Ann Surg Oncol* 16(2): 431-439.

da Cunha Santos, G., N. Dhani, et al. (2010) Molecular predictors of outcome in a phase 3 study of gemcitabine and erlotinib therapy in patients with advanced pancreatic cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study PA.3. *Cancer* 5599-5607.

Dong, X., L. Jiao, et al. (2009). "Significant associations of mismatch repair gene polymorphisms with clinical outcome of pancreatic cancer." *Journal of Clinical Oncology* 27(10): 1592-1599.

Farrell, J. J., H. Elsaleh, et al. (2009). "Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer." *Gastroenterology* 136(1): 187-195.

Kim, S. T., D. H. Lim, et al. (2011). "Impact of KRAS mutations on Clinical Outcomes in Pancreatic Cancer Patients Treated with First-line Gemcitabine-based Chemotherapy." *Mol Cancer Ther*.

Kondo, N., Y. Murakami, et al. (2011). "Prognostic impact of dihydropyrimidine dehydrogenase expression on pancreatic adenocarcinoma patients treated with S-1-based adjuvant chemotherapy after surgical resection." *Journal of Surgical Oncology* 104(2): 146-154.

Kuramochi, H., K. Hayashi, et al. (2008) High intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase mRNA levels in pancreatic cancer associated with a high rate of response to S-1. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 85-89.

Marechal, R., J. R. Mackey, et al. (2010). "Deoxycytidine kinase is associated with prolonged survival after adjuvant gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma." *Cancer* 116(22): 5200-5206.

Nakai, Y., T. Kawabe, et al. (2008). "CA 19-9 response as an early indicator of the effectiveness of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer." *Oncology* 75(1-2): 120-126.

Ohuchida, K., K. Mizumoto, et al. (2011). "MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer." *Annals of Surgical Oncology* 18(8): 2381-2387.

Okazaki, T., M. Javle, et al. (2010). "Single nucleotide polymorphisms of gemcitabine metabolic genes and pancreatic cancer survival and drug toxicity." *Clinical Cancer Research* 16(1): 320-329.

Richards, N. G., D. W. Rittenhouse, et al. (2010). "HuR status is a powerful marker for prognosis and response to gemcitabine-based chemotherapy for resected pancreatic ductal adenocarcinoma patients." *Ann Surg* 252(3): 499-505; discussion 505-496.

Tanaka, M., T. Okazaki, et al. (2011). "Association of multi-drug resistance gene polymorphisms with pancreatic cancer outcome." *Cancer* 117(4): 744-751.

Vormittag, L., A. Gleiss, et al. (2009). "Limited value of CA 19-9 in predicting early treatment failure in patients with advanced pancreatic cancer." *Oncology* 77(2): 140-146.

Wasan, H. S., G. M. Springett, et al. (2009) CA 19-9 as a biomarker in advanced pancreatic cancer patients randomised to gemcitabine plus axitinib or gemcitabine alone. *British journal of cancer* 1162-1167.



**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**5.1.4 Sehen Sie eine Indikation für eine Second-Line-Therapie in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?**

**5.1.5 Welche systemische palliative Behandlung setzen Sie in der Second-Line-Therapie ein?**

Insgesamt wurden 18 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden fünf RCTs, in denen 566 Patienten randomisiert und in der Zweitlinientherapie behandelt wurden. Alle RCTs weisen weite Konfidenzintervalle auf, so dass drei RCTs mit dem Evidenzniveau 1b-beurteilt wurden.

Ausgeschlossen wurden sieben Studien ohne Vergleichsgruppe, ein systematischer Review ohne zusammenfassende Metaanalyse, vier retrospektive Analysen und eine Studie, in welcher nur Informationen zur Erstlinientherapie enthalten sind. Ein elektronisch veröffentlichter systematischer Review (Kocher 2010) und eine Phase II Studie (Ueno 2011) konnten in der Volltextversion nicht bestellt werden.

Tabelle 5.1.4 / 5a: Studienbeschreibung: Aktuelle randomisierte Studien und systematische Reviews zu palliativen Second-line Chemotherapien

Artikel (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention: palliative Chemotherapie (CTX)	Vergleichs-Intervention	Therapiedauer / Nach-Verfolgung	Endpunkte	Verzerrungsrisiko / Bemerkungen	Evidenzstufe (CEBM levels)
<b>Ciuleanu 2009</b>  European Journal of Cancer	Multizentrische RCT  N=303  09/2004 – 08/2006  International (11 Länder)	Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit Progression unter Gemcitabine (first-line-Therapie)  Metastasen: 100% (Leber: 80%)  Alter: 58 (27-80)  Sex: 60%/40%  Karnofsky 100/90/80/70: 15%/27%/41%/17%  Vortherapien: GEM (100%), Radiotherapie (10%), OP (22%)	<b>Glufosfamide</b> (4500 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 eines jeden 3-wöchigen Zyklus  <b>+ BSC</b> (definiert als analgesics, antibiotics, trans-fusions, therapeutic haematopoietic colony-stimulating factors, erythropoietin and other appropriate supportive measures including con-comitant medications without anti-tumour effects. Megestrol acetate for appetite stimulation was permitted.)	<b>Best supportive care (BSC)</b>	Daten bis 01/2007 für OS und PFS    08/2007 alle Patienten hatten Therapie beendet	<b>Primärer Endpunkt:</b> OS    <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, RR, Response-Dauer, OS, serum CA 19-9 response, VAS pain intensity und KPS	Generierung der Zufallsfolge:(1:1) baseline PS als Stratifizierungsfaktor  Verdeckte Therapiezuweisung: k.A.  Verblindung: hohes Risiko (keine Verblindung)  Beschreibung von Studienabbrüchen: ja  ITT-Analyse: ja  Cross-over nach Therapieende möglich:  <b>Zensierung von 36.3% (PFS)</b>	<b>1b-</b>  Weite Konfidenzintervalle
<b>Yoo 2009</b>  British Journal of Cancer	Monozentrische RCT  2-armig  N= 61  01/2007-12/2008  Korea	Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom mit Gemcitabine in der Erstlinientherapie  Alter: 55 Jahre (35-73)  Sex: 72 %/ 28%  ECOG 0/1/2: 17%/ 80%/3%  Vortherapien: OP (34%), palliative Radiotherapie (3%), adjuvante CTX (27%), neoadjuvante CTX (2%)	<b>mFOLFIRI.3</b> (m - modifiziert)  <b>Irinotecan</b> (70 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1 und 3  <b>+ Leucovorin</b> (400 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 + <b>5-FU</b> (2000 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1 und 2  Behandlung aller 2 Wochen	<b>mFOLFOX Oxaliplatin</b> (85 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 + <b>Leucovorin</b> (400 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 + <b>5-FU</b> (2000 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1 and 2  Behandlung aller 2 Wochen	mFOLFIRI: 98 Zyklen (total) mFOLFOX: 93 Zyklen (total)  Median an Zyklen in beiden Therapiearmen: 3 Zyklen (range 1-12 (mFOLFIRI) und 1-10(mFOLFOX))   Median follow-up: 24.4	<b>Primärer Endpunkt:</b> 6-Month OS    <b>Sekundäre Endpunkte:</b> RR, PFS, median OS (nur second-line/first-und second-line), Toxizität	Generierung der Zufallsfolge: (1:1), Stratifizierung über Alter, ECOG PS (0-1 vs. 2) und vorherige overall best response to GEM (non-disease progression vs. Disease progression)  Verdeckte Therapiezuweisung:  Verblindung: nein  Beschreibung von Studienabbrüchen:	<b>2b-</b>  (kein Vergleich zwischen den Interventionsgruppen)

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention: palliative Chemo- therapie (CTX)	Vergleichs- Intervention	Therapie- dauer / Nach- Verfolgung	Endpunkte	Verzerrungsri- siko / Bemerkun- gen	Evidenz- stufe (CEBM levels)
		GEM-first-line Therapie: nur GEM (10%), GEM/CAP (75%), GEM/Erlotinib (10%), GEM/Cisplatin (5%)  Cross-over to alternate protocol: 39% (mFOLFIRI) und 23% (mFOLFOX)  Komorbiditäten: Aus- schluss von Patienten mit Hirnmetastasen, GIT- Blutungen oder – Obstruktionen, schweren Komorbiditäten, Radiotherapie des axialen Skeletts, perip- here Neuropathie ≥ Grad 2			Wochen (0.8- 40.8)		ja  ITT-Analyse: ja (RR), nein (OS, PFS)  Cross-over nach Therapieende mög- lich: ja  Zensierung von 18% zur Analyse	
<b>Astsaturov 2011</b>  American Journal of Clinical On- cology	monozentrische RCT  2-armig  N = 32  10/2004- 12/2006  USA	Patienten mit messba- rem metastasierten Pan- kreaskarzinom mit Pro- gression unter Gemcita- bine  Alter 67/56,5 Jahre  Sex (m/w): 44%/ 56%  PS 0 /1: 37,5% /62,5%  Metastasiert: 100%  Vortherapien: Chemo: 41%, Radio: 41%, OP: 41%  Komorbiditäten: Ausschluss von Patien- ten: with clinically signifi- cant cardiovascular diease, NYHA ≥II, CHF,	<b>Bevacizumab</b> (10 mg/kg i.v.) once every 2 weeks + <b>Docetaxel</b> (35 mg/m <sup>2</sup> i.v.) on days 1, 8, 15 of each 28 day cycle + <b>Dexa- methasone</b> (8 mg) after each Docetaxel dose	<b>Bevacizumab</b> (10 mg/kg i.v.) once every 2 weeks	Bev-Arm: me- dian 2 cycles per patient) Bev+Docetaxel: median 3 cycles per patient Follow up until death of all patients (ca. 500 days).	<b>Primärer Endpunkt:</b> PFS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> OS, Toxizität, RR	Generierung der Zufallsfolge: gerin- ges Risiko Verdeckte Therapie- zuweisung: geringes Risiko (zentral) Verblindung: hohes Risiko (keine Verblindung) Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Therapieende mög- lich: k.A.	<b>2b-</b> (kleine Stu- die, fehlende Konfidenz- intervalle)

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention: palliative Chemo- therapie (CTX)	Vergleichs- Intervention	Therapie- dauer / Nach- Verfolgung	Endpunkte	Verzerrungsri- siko / Bemerkun- gen	Evidenz- stufe (CEBM levels)
		ventricular dysrhythmia; clinically significant pe- ripheral vascular dis- ease, history of transient ischemic attack or stroke, any brain metastases or bleeding diathesis or coagulopa- thy					The study was stopped according to the early stopping rule for futility.	
<b>Dahan 2011</b> (FFCD 0301)  Gut	multizentrische RCT  2-armig  N = 202 (Erst- linientherapie) N=124 (Zweitlinien- therapie)  08/2003- 05/2006,  Frankreich	Patienten mit histolo- gisch oder zytologisch bestätigtem metastasier- tem Pankreaskarzinom, mind. einer messbaren Metastase  Alter 62/65 Jahre (39-84) Sex: 64% / 36% PS 0 / 1 / 2: 29% / 47% / 18% Metastasiert: 100% Vortherapien: Chemo: 1.5%, Radio: 1.5%, OP: 25% Komorbiditäten: Aus- schluss von Patienten mit brain metastases, a medical history of malign- ant tumours	<b>First-line</b> <b>LV5FU2-CDDP:</b> Leucovorin (200 mg/m <sup>2</sup> ) + 5FU (400 mg/m <sup>2</sup> als Bolus, da- nach 2400 mg/m <sup>2</sup> ) + Cisplatin (50 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 alle 2 Wo- chen <b>+ Second line Gemci- tabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich (7/8 Zyk- len), danach wöchent- lich (3/4 Zyklen) (Klassisches Burris Regime)	<b>First-line</b> <b>Gemcitabine</b> (1000 mg/m <sup>2</sup> ) wöchentlich (7/8 Zyklen), danach wö- chentlich (3/4 Zyklen) (Klassisches Burris Regime) <b>+ Second line</b> <b>LV5FU2- CDDP:</b> Leucovorin (200 mg/m <sup>2</sup> ) + 5FU (400 mg/m <sup>2</sup> als Bolus, danach 2400 mg/m <sup>2</sup> ) + Cisplatin (50 mg/m <sup>2</sup> ) an Tag 1 alle 2 Wochen	Mediane Nach- verfolgung 44 Monate (ab Beginn der First-line Thera- pie)	<b>Primärer Endpunkt:</b> OS  <b>Sekundäre Endpunkte:</b> PFS, Anteil mit Second- line Therapie, Toleranz, QoL	Generierung der Zufallsfolge: gerin- ges Risiko (Minimisation mit Stratifizierung) Verdeckte Therapie- zuweisung: geringes Risiko (zentral) Verblindung: hohes Risiko (keine Verblindung) Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Therapieende mög- lich: ja	<b>2b-</b> Indirekte Ergebnisse, Studien-be- schreibung bezieht sich auf first-line Therapie  Für Patienten mit Zweit- linientherapie werden End- punkte be- schrieben (in Tabelle 5.1.4/5b)
<b>Pelzer 2011</b> ( <b>CONKO- 003</b> )  European	Multizentrisches RCT  N= 46	Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (inoperabel) und Progression (bestätigt)	<b>OFF:</b> <b>Oxaliplatin</b> (85 mg/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 8 und 22 (Gabe vor den anderen Substan-	<b>BSC:</b> <b>Best support- ive care</b> (ac- cording to cur- rent palliative	k.A.	<b>Primärer Endpunkt:</b> OS (ab se- cond-line)	Generierung der Zufallsfolge: (1:1- Randomisierung), Stratifizierung je nach Dauer der first-	1b-

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	Studientyp	Patienten- merkmale	Intervention: palliative Chemo- therapie (CTX)	Vergleichs- Intervention	Therapie- dauer / Nach- Verfolgung	Endpunkte	Verzerrungsri- siko / Bemerkun- gen	Evidenz- stufe (CEBM levels)
Journal of Cancer	12/2002 – 12/2003 (mit low recruitment)  Deutschland	durch CT und/oder MRI; histologisch) unter Gemcitabine (first-line- Therapie) ohne frühere RTX Alter: 61 Jahre (34-80) Sex: 65%/35% Median Karnofsky PS von 80 (70-100%) M0/M1: 26 %/ 74% Median PFS in first-line- Therapie: 4.6 Monate Firstline GEM: 100% Komorbiditäten: Aus- schluss von Patienten mit konkurr. medizini- scher Behandlung, schweren Herz- Krankheiten, sensori- scher/motorischer Neuropathie > Grad 2, unkontrollierbaren Schmerzen	zen) + <b>Folinic acid</b> (200 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>5- Fluorouracil</b> (2 g/m <sup>2</sup> ) an den Tagen 1,8,15 und 22 (1 Zyklus =6 Wochen) <b>+ BSC</b> Nach einer Pause von 3 Wochen (von Tag 23 bis 42) wurde der nächste Zyklus begon- nen (am Tag 43=Tag1 des nächsten Zyklus) Patienten erhielten prophylaktisch Antiemetika (Ali- zapride, Dexam- ethason)	care guidelines) (included ade- quate pain management, therapy of infec- tion, biliary- stent interven- tion if needed, social supply and on demand psycho-onco- logically inter- vention and nutrition consul- tation/interven- tion.)		<b>Sekundäre Endpunkte:</b> OS (ab first- und second- line)	line-Therapie, KPS (70-80 %, 90-100%) und Stage (M0/M1) Verdeckte Therapie- zuweisung: k.A. Verblindung: hohes Risiko (keine Verblindung) Beschreibung von Studienabbrüchen: ja ITT-Analyse: ja Cross-over nach Therapieende Geplant war der Einschluss von 165 Patienten, nach Einschluss von 46 Patienten wurde die Studie wegen gerin- ger Rekrutierungsra- ten beendet	

Tabelle 5.1.4 / 5b: Ergebnisse aktueller randomisierter Studien und systematischer Reviews zu palliativen Second-line Chemotherapien

Artikel	CTX mit Substanz	OS (95 % KI)	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI) Median / HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebens- qualität	Angaben zu Untergruppen
	CTX ohne Substanz	Median / HR					
Ciuleanu 2009  European Journal of Cancer	<b>Glufosamide + BSC</b> (n=148)	<b>105 Tage</b> (range 5– 875) <b>HR 0.85</b> (0.66–1.08) für Komb.	<b>RR: 2%</b>  Stable disease or better: 31%	<b>46 Tage</b> (range 1+ - 351) <b>HR 0.76</b> (0.57–1.02), Richtung unklar	AE: 44.7% SAE: 16% Tod durch AE: 5 Patienten (3.4%)	k. A.	HR für OS war auch für Sub- gruppe mit base- line KPS>80 nicht signifikant
	<b>BSC</b> (n = 155)	<b>84 Tage</b> (range 2+ - 761)	<b>RR: 0.6%</b> Stable disease or better: 19%	<b>43 Tage</b> (range 1+ - 372)	AE: 30.3% SAE: 10% Tod durch AE: 6 Patiente (4.1%) Zurücknahme des Einverständnisses: 14% (v.a. wegen Unzufriedenheit mit Behandlungs- arm)	k. A.	k. A.
Yoo 2009  British Journal of Cancer	<b>mFOLFIRI.3</b> (n=31)	Nur second-line: <b>16.6 Wochen</b> (12.5-20.6) First-und second-line: 47.1 Wochen (39.0- 55.2)	RR not ascer- tained  Stable disease: 7% (23,11-40)	Second-line: <b>8.3 Wochen</b> (6.9-9.6) First-und second-line: <b>34.9 Wochen</b> (30.8- 38.9)	Zurücknahme des Einverständnisses: 3 % AE Grad 3/4: 38% therapieassoziierte Todesfälle:1 Patient (3%)	k. A.	k. A.
	<b>mFOLFOX</b> (n=30)	Nur second-line: <b>14.9 Wochen</b> (8.0-21.8) First-und second-line: 47.1 Wochen (36.0- 58.3)	<b>7%</b> (1-22%)  Stable dise- ase:3% (10.3-26)	Second-line: <b>6.0 Wochen</b> (5.1-6.9) First-und second-line: <b>37.0 Wochen</b> (32.0- 42.0)	Therapieabbruch: 3% AE Grad 3/4: 38% therapieassoziierte Todesfälle: 1 Patient (3%)	k. A.	k. A.
Astsaturov 2011  American Journal of Clinical Oncol- ogy	<b>Bevacizumab + Docetaxel</b> (n=16)	<b>125 Tage</b>	stable disease at 2 months: 50%  - at 4 months: 19%	<b>48 Tage</b>	SAE: 50%	k. A.	k. A.
	<b>Bevacizumab</b> (n=16)	<b>Median:165 Tage</b>	stable disease at 2 months: 25%, at 4 months: 12,5%	<b>43 Tage</b>	SAE: 44%	k. A.	

Artikel	CTX mit Substanz	OS (95 % KI) Median / HR	RR WHO (%, 95 % KI)	PFS / DFS (95 % KI) Median / HR	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebens- qualität	Angaben zu Untergruppen
	CTX ohne Substanz						
Dahan 2011 Gut	LV5FU2-CDDP + Gemcitabine (n=69)	k. A.	10%	First-und second-line: <b>5.03 Monate</b> (4.3-5.9) Nur Patienten mit 2ndline Therapie ab Rand.: <b>6.03 Monate</b> (5.1-9.9)	AE (Grad 3/4): 69% Second-line CTX was stopped due to disease progression: 64%	Separate Publikation geplant	k. A.
	Gemcitabine + LV5FU2-CDDP (n=55)	k. A.	7%	First-und second-line: <b>5.8 Monate</b> (4.3-7.8) HR 0.93 (0.70-1.22) Nur Patienten mit 2ndline Therapieab Rand. : <b>8.8 Monate</b> (6.0-9.8) (stratified log-rank p=0.03)	AE (Grad 3/4): 74% Second-line CTX was stopped due to disease progression:62%	k. A.	
Pelzer 2011 Europ Journal of Cancer	OFF (n= 23)	Second-line OS (ab first-line Progression): <b>4.82 Monate</b> (4.29- 5.35) First-und second-line: <b>9.1 Monate</b> (7.0-11.2)	0 %	k. A.	Keine Grad 4-Toxizität Grad 3- Toxizität: 13% (3/23)	k. A.	OS von first-und second-line- Therapie: 9.09 Monate (6.97- 11.21) HR 0.50 (0.27- 0.95)  PFS in first-line: 4.75 Monate
	BSC (n=23)	Second-line OS (ab first-line Progression):: <b>2.30 Monate</b> (1.76- 2.83) <b>HR 0.45</b> (0.24-0.83) <b>mit Vorteil für OFF</b> First-und second-line: <b>7.9 Monate</b> (4.9-10.8)	0%		<b>Keine Grad 4-Toxizität</b>  <b>Grad 3- Toxizität: 13% (3/23)</b>		<b>OS von first-und second-line- Therapie : 7.90</b> (4.95-10.84) <b>PFS in first-line:</b> 4.57 Monate

## Referenzen

Astsaturov, I. A., N. J. Meropol, et al. (2011). "Phase II and coagulation cascade biomarker study of bevacizumab with or without docetaxel in patients with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma." *Am J Clin Oncol* 34(1): 70-75.

Ciuleanu, T. E., A. V. Pavlovsky, et al. (2009). "A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine." *European Journal of Cancer* 45(9): 1589-1596.

Dahan, L., F. Bonnetain, et al. (2010). "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* 59(11): 1527-1534.

Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, 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):1676-81.

Yoo, C., J. Y. Hwang, et al. (2009) A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *British journal of cancer* 1658-1663

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Berglund, A., P. Bystrom, et al. (2010). "An explorative randomised phase II study of sequential chemotherapy in advanced upper gastrointestinal cancer." *Medical Oncology* 27(1): 65-72 (nur first-line Therapien in Palliativsituation).

Gebbia, V., E. Maiello, et al. (2007). "Second-line chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma: a multicenter survey of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale on the activity and safety of the FOLFOX4 regimen in clinical practice." *Ann Oncol* 18 Suppl 6: vi124-127 (retrospektive Analyse).

Gounaris, I., K. Zaki, et al. (2010). "Options for the treatment of gemcitabine-resistant advanced pancreatic cancer." *JOP* 11(2): 113-123 (keine Metzaanalyse, Studien wurden eingeschlossen) .

Herrmann, C., U. Abel, et al. (2007). "Short time to progression under first-line chemotherapy is a negative prognostic factor for time to progression and residual survival under second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer." *Oncology* 73(5-6): 335-339 (retrospektive Analyse).

Ignatiadis, M., A. Polyzos, et al. (2007). "A multicenter phase II study of docetaxel in combination with gefitinib in gemcitabine-pretreated patients with advanced/metastatic pancreatic cancer." *Oncology* 71(3-4): 159-163 (keine Vergleichsgruppe).

Klapdor, R., M. Bahlo, et al. (2007). "Reflections on treatment strategies for palliative chemotherapy of pancreatic cancer." *Anticancer Res* 27(4A): 1789-1794 (keine Vergleichsgruppe).

Kulke, M. H., L. S. Blaszowsky, et al. (2007). "Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer." *J Clin Oncol* 25(30): 4787-4792 (keine Vergleichsgruppe).

Morizane, C., T. Okusaka, et al. (2009). "A phase II study of S-1 in gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer." *Cancer Chemother Pharmacol* 63(2): 313-319 (keine Vergleichsgruppe).

Nakachi, K., J. Furuse, et al. (2007). "Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer." *Jpn J Clin Oncol* 37(2): 114-120 (retrospektive Analyse).

Ko, A. H., A. P. Venook, et al. (2010). "A phase II study of bevacizumab plus erlotinib for gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer." *Cancer Chemother Pharmacol* 66(6): 1051-1057 (keine Vergleichsgruppe).



Lim, K. H., T. Y. Kim, et al. (2011). "Efficacy of infusional 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (iFAM) in the treatment of patients with gemcitabine-pretreated pancreatic cancer and analysis of prognostic factors in a salvage setting." *Cancer Chemother Pharmacol.* (keine Vergleichsgruppe).

Nakai, Y., H. Isayama, et al. (2010). "Impact of S-1 in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer in Japan." *Jpn J Clin Oncol* 40(8): 774-780 (retrospektive Analyse).

O'Reilly, E. M., D. Niedzwiecki, et al. (2010). "A Cancer and Leukemia Group B phase II study of sunitinib malate in patients with previously treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (CALGB 80603)." *Oncologist* 15(12): 1310-1319 (keine Vergleichsgruppe).

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**5.1.6 Führen Sie eine systemische palliative Behandlung in der Third-Line-Situation durch?**

Insgesamt wurde eine Studie zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden und mit dem Evidenzniveau 4 beurteilt.

Tabelle 5.1.6 a : Studienbeschreibung: Aktuelle Studien in der palliativen Third-line Chemotherapie

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>84</sup>	Intervention <sup>85</sup> :	Vergleichs- Intervention	Nach-verfol- gung / Bem.	Endpunkte	Verzerrungsrisiko einschließlich Zensie- rungsrate für OS	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
<b>Klapdor 2007</b>  Anticancer Research	Patienten- aufnahme bis 2004	<b>N=69</b> <b>Indikation:</b> non-resectable exokrines Pankreaskarzinom (n=43), mit/ohne Lebermetasta- sen (n=27/16), Tumor-recur- rence (n=26), mit/ohne distant metastasis (n=18/8) <b>Alter:</b> 60 (31-77) Jahre <b>Geschlecht (m/w):</b> 55%/45% <b>G1/G2/G3:</b> 3%/66%/31% <b>advanced vs. metastatic dise- ase:</b> Anzahl Siehe Indikation (ohne %-Angabe) <b>Vortherapien:</b> <b>Ansprechen auf Vorthera- pien,</b> <b>Komorbidity</b>	Anzahl effektiver Be- handlungen = 1 oder >1 <b>second-line (n=50):</b> 5FU/FA (n=30), GEM + Mitomycin C (n=12), GEM + 5FU/FA (n=1), GEM mono (n=2), Fu/FA (n=1), Capecita- bine (n=1), 5FU+ Irino- tecan (n=1), Taxotere (n=2) <b>third-line (n=47):</b> 5FU/FA (n=14), 5FU/FA+ Irinotecan (n=6), 5FU/FA+Oxaliplatin (n=7), Irinotecan (n=3), GEM mono (n=3), GEM + MitomycinC (n=6) <b>fourthline (n=15):</b> 5FU/FA (n=1), 5FU/FA + Oxaliplatin (n=3), 5FU/FA + Irinotecan (n=2), 5FU/FA + GEM (n=1), Irinotecan (n=2), GEM (n=2), GEM + MitomycinC (n=3), Cetuximab + GEM (n=1)	Anzahl effektiver Behandlungen = 0 <b>first-line (n=69):</b> Gemcitabine- Monotherapie (n=53), Kombina- tion aus GEM + Mitomycin C (n=14), GEM + Pemetrexed (n=2)	every 4 weeks	<b>OS, CR, PR, MR, SD</b>	Zensierung von n=5 patients (still alive)	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analy- sen mit Korrektur von Störgrößen

<sup>84</sup> Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), ECOG/ Karnovsky, advanced vs. metastatic disease, Vortherapien, Ansprechen auf Vortherapien, Komorbidity

<sup>85</sup> Zeitpunkt

bei Diagnose/ Größenzunahme des Tumors/ tumor-bezogenen Symptomen / abh. von Prognose<sup>85</sup>/ andere

Tabelle 5.1.6b: Ergebnisse aktueller Studien zum Einsatz von palliativen Third-line Chemotherapien

Artikel (Autor, Jahr, Studiename, Journal)	CTX mit Sub- stanz	OS Median / HR (95 % KI)	RR WHO (95 % KI)	PFS / DFS (Median / HR (95 % KI)	Toxizität (alle in % der behandelten Patienten)	Lebens- qualität	Angaben zu Untergruppen (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash- Entwicklung, molekulare Marker)
	Therapie ohne Sub- stanz						
Klapdor 2007	Anzahl effekti- ver Behandlun- gen = 1 (n=22)	10 Monate	Angaben für Erst- und Zweit- linien- therapie	k.A.	k.A.	k.A.	Möglichkeit einer second-line-/third-line-Therapie bei 73%/68% in case of follow-up by serial tu- mour marker determinations (monthly) as well as bi-monthly cimaging methods
	Anzahl effekti- ver Behandlun- gen >1 (n=38)	23 Monate					
	Anzahl effekti- ver Behandlun- gen = 0 (n=9)	5 Monate					

### Referenzen

Klapdor, R., M. Bahlo, et al. (2007). "Reflections on treatment strategies for palliative chemotherapy of pancreatic cancer." Anticancer Res **27**(4A): 1789-1794.

**Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Fragen:**

**5.1.7 Erlauben die bisherigen Daten Ihrer Meinung nach das Festlegen einer therapeutischen Reihenfolge (Priorisierung) genannter Substanzen/Schemata für die palliative Chemotherapie?**

Es konnten keine Studien zum Thema gefunden werden.

**5.1.12 Wie soll eine singuläre Lebermetastase behandelt werden?**

Insgesamt wurden 9 Studien zum Thema auf der Grundlage des Titel- und Abstractscreenings gefunden. Eingeschlossen wurden 6 prognostische Studien, von denen eine Studie mit dem Evidenzniveau 2b- beurteilt wurden (Abwertung wegen indirekter Evidenz). Fünf Studien wurden aufgrund fehlender Adjustierung für prognostische relevante Störgrößen mit dem Evidenzniveau 4 bewertet.

Ausgeschlossen wurde eine Studie ohne Vergleichsgruppen, eine sehr kleine und eine radiologische Studie.

Tabelle 5.1.12 a : Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Behandlung von singulären Lebermetastasen

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention	Vergleichs- Intervention	Endpunkte / Nach- verfolgung	Evidenzniveau (mit Begründung) / Verzerrungsrisiko
Gleisner 2007 Cancer	data were collected prospectively in a database that was approved by the Institutional Review Board.	<p><b>N= 22</b> (Interventionsgruppe)</p> <p><b>Indikation:</b> histologically confirmed adenocarcinoma of the periampullary region or pancreatic adenocarcinoma who were treated with curative intent (complete extirpation of all measurable disease)</p> <p><b>Alter:</b> 65 Jahre (range, 53–82)</p> <p><b>Geschlecht (m/w):</b> 45.5 %/55.5%</p> <p><b>ECOG/ Karnovsky: N.A.</b></p> <p><b>advanced vs. metastatic disease:</b> n= 19 patients (86.4%) had lymph node metastasis associated with their primary tumor.</p> <p>With regard to the extent of metastatic disease within the liver, the majority of patients (n = 20 patients; 90.9%) had a solitary hepatic lesion, and 2 patients had 2 lesions each.</p> <p><b>100% Lebermetastasen</b></p> <p><b>Vortherapien:</b> Pancreaticoduodenectomy /Distal pancreatectomy: n=15 (68.2%)/n= 7 (31.8%)</p> <p>adjuvant chemotherapy : 31.8%</p> <p><b>Ansprechen auf Vortherapien,</b></p> <p><b>Komorbidität:</b> Patients with extrahepatic metastatic disease, including those with serosal implants or peritoneal disease, were not included in the study. In addition, patients with primary cystadenocarcinomas or neuroendocrine tumors were excluded from consideration.</p>	<p>01/ 1995 - 04/2005</p> <p>simultaneous resection of the primary periampullary/pancreatic malignancy in conjunction with simultaneous hepatic resection for synchronous liver metastasis: n= 22 (1.4%)</p> <p>concomitant hepatic resection: 100% (von 22)</p> <p>nonanatomic resection: n = 20; 90%</p> <p>anatomic resection: n= 2; 9%</p> <p>wedge resection: n=20 (90%),</p> <p>a segmentectomy : n=1 (4.5%)</p> <p>a hemihepatectomy : n=1 (4.5%)</p>	<p>Kontrolle 1: patients with no evidence of hepatic metastases who underwent resection of their primary tumor (eg, "resection controls")</p> <p>Kontrolle 2: patients with histologically proven liver metastases who underwent standard surgical palliation (eg, "palliative controls").</p>	<p>perioperative complication rate, Morbidität, Mortalität, Zeit bis recurrence, median OS,</p>	<p><b>4</b></p> <p>Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen</p>
Michalski 2008 Digestive	Systemat. .Review  2 case re-	<p>Patienten mit einer Resektion von Lebermetastasen bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom</p>	<p>Use of an aggressive surgical approach, for the most part with major or segmental</p>		<p>Overall mortality and morbidity</p>	<p><b>4</b></p> <p>A priori Design, unabh. Suche in verschiedenen Datenbanken</p>

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention	Vergleichs- Intervention	Endpunkte / Nach- verfolgung	Evidenzniveau (mit Begründung) / Verzerrungsrisiko
Surgery	ports 18 case series with <10 patients 3 case se- ries with ≥10 Patienten  n= 103  Suche 01/1066- 05/2008		hepatic resection as primary treatment mo- dality			durch 3 Autoren, Liste der gefundenen Studien ist verfüg- bar, eine Studie (Shrikhande 2007) nach 2007 veröffentlicht, Studien werden beschrieben, keine Qualitätsbeurteilung, Heterogenität wird über Studiendesign, Größe , grade or Staging, OP Methode und adjuvante Therapie beschrie- ben, Angabe von Ranges für Outcome, keine Vergleichsgruppen
<b>Nikfarjam 2009</b>  J Gastrointest Surg	Patients were identi- fied from a prospective operative registry with internal review board ap- proval.	<b>N= 105</b> <b>Indikation:</b> Periapillary cancer (Pancreas /Ampullary/ Biliary /Duodenum): 44 (42%)/ 8 (8%)/ 2 (2%)/ 3 (3%) IPMN/Neuroendocrine tumor/ Ampul- lary,duodenal adenoma/ Cystadenoma/ Chronic pancreatitis /GIST /Sarcoma /Cancer metastases /Others: 10 (10%) /6 (6%) /8 (8%) /5 (5%) / 5 (5%) / 3 (3%) /3 (3%) /3 (3%) /5 (5%) <b>Alter:</b> 68 Jahre (22–88) <b>Geschlecht (m/w):</b> 49%/51% <b>Vortherapien:</b> k.A. <b>Komorbidität:</b> k.A.	01/ 2002 bis 11/ 2007 multivisceral resection (MVR) that involves pancreaticoduodenec- tomy (MVR-PD)	pancreaticodu- denectomy (PD) alone	<b>Morbidität, Mortalität</b>  Dauer surgical inten- sive care unit (SICU), overall length of stay, complica- tions, and readmissions	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen  Keine Endpunkt-Daten für Patienten mit Pancreaskarzi- nom (nur PD vs. MVR-PD).
<b>De Jong 2010</b>  Ann Surg	dual-center Kohorten- studie, Data were prospec- tively col- lected	<b>N=126</b> <b>Indikation:</b> Lebermetastasen bei neuroendocrine carcinoma (34.9%), pancre- atic ductal adenocarcinoma (33.4%), distal cholangiocarcinoma (8.7%), ampullary carci- noma (7.1%), duodenal carcinoma (4.0%), or other (11.9%). <b>Alter:</b> 56 Jahre (range, 31–84)	04/1970 bis 04/2008 Patienten erhielten simultaneous liver- directed therapy after pancreaticoduodenec- tomy  Liver-directed therapies	Patienten erhiel- ten staged liver- directed therapy after pancreati- coduodenectomy	perioperative and long- term outcomes: Morbid- ität, Mortalität, median OS	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen

Artikel	Studien-typ	Patienten-merkmale	Intervention	Vergleichs-Intervention	Endpunkte / Nach-verfolgung	Evidenzniveau (mit Begründung) / Verzerrungsrisiko
		<p><b>Geschlecht (m/w):</b> 58.8%/43.2%</p> <p><b>ECOG/ Karnovsky,</b></p> <p><b>metastatic disease:</b> 100 % Lebermetastasen, locoregional nodal metastases associated with their primary tumor (71.4%).</p> <p><b>Vortherapien,</b></p> <p><b>Ansprechen auf Vortherapien,</b></p> <p><b>Komorbidität</b></p>	<p>included hepatic resection alone (45.2%), hepatic resection plus ablation (11.1%), ablation alone (7.9%), transarterial chemoembolization (9.5%), and whole-liver irradiation (22.2%).</p>			
<p><b>Schmelzle 2010</b></p> <p>Langen-beck's Archives of Surgery</p>	<p>Retro-spektive Studie</p> <p>mono-zentrisch</p> <p>Deutschland</p>	<p><b>N=44</b></p> <p><b>Indikation:</b> Lebermetastasen (ohne colorectale, neuroendokrine und sarcoma-Metastasen)</p> <p><b>Alter:</b> 59 Jahre (range 30-76)</p> <p><b>Geschlecht (m/w):</b> 54.5%/45.5%</p> <p><b>ECOG/ Karnovsky:</b> k.A.</p> <p><b>metastatic disease:</b> 100%</p> <p><b>Vortherapien,</b></p> <p><b>Ansprechen auf Vortherapien,</b></p> <p><b>Komorbiditäten:</b> Patients with metastases from sarcoma (n=6) and endocrine tumors (n=2) were excluded, so as to the medical records of 44 patients with liver metastases from NCNNNS were finally analyzed. Patients with direct invasion of the liver by peritoneal implants or by the primary tumor were excluded. Unresectable tumors, peripheral diffuse metastatic disease, or diffuse hepatic involvements of all liver lobes were contraindications for a surgical approach. The goal was complete R0 resection of the tumors. Further contraindications were liver cirrhosis CHILD B/C and other concomitant comorbidities, which indicate that the resection would not be tolerated by the patient.</p>	<p>hepatische Resektion: von 01/2000 bis 12/2008</p>	<p>Primär-Resektion</p>	<p>DFS, Survival</p>	<p><b>2b-</b></p> <p>Indirekte Evidenz da Patienten mit Lebermetastasen und verschiedenen Tumoren zusammengefasst wurden</p>

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale	Intervention	Vergleichs- Intervention	Endpunkte / Nach- verfolgung	Evidenzniveau (mit Begründung) / Verzerrungsrisiko
<b>Shrikhande 2007</b>  Ann Surg Oncol	Retro-spec- tive Study  Mono-zen- trische Studie  10/2001- 7/2005  Deutsch- land	N=316 (n=29 mit M1),  Alter 65 Jahre (Interquartile Range/IQR 60-74),  38 % Männer,  <b>Indikation:</b> Patients with R0/R1 pancreatic resections for PDAC (duktales Adenokarzinom des Pankreas)  <b>metastatic disease:</b> n=29, Metastasen (Metastasen bei n=14 bereits vor OP vermutet und bei n=15 retrospektiv/histopathologisch diagnostiziert)  <b>Lebermetastasen:</b> n=11 (3 von 18 mit Pancreaticoduodenectomy (PD) hatten singuläre Lebermetastasen)  <b>Metastasen in aortocavalen Lymphknoten:</b> n=11  <b>metastatic peritoneal nodules:</b> n=5 von 18 mit PD (colonic mesentery n = 2 and peritoneum lining the abdominal wall n = 3)  <b>Vorthera-pien:</b> neoadjuvante Radiochemotherapie (n=1 von 29)  <b>Ansprechen auf Vorthera-pien:</b> k.A.	Pankreasresektion mit Resektion der Metastasen (interaortocavale Lymphknotendissektion , Leberresektion und/oder Multiorgan-Resektion)	Pankreasresektion ohne Resektion der Metastasen (n=118) und R0/R1 M0- Patienten (n=287)	Mortalität und Morbidität im Krankenhaus, median OS,  Ende des follow-up für alle Patienten: 12/2005; median follow-up: 8.5 Monate (IQR 7.1-11.6 Monate, range 4.7-25.9)	<b>4</b>  Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen



Tabelle 5.1.12b: Ergebnisse aktueller Studien zur Behandlung von singulären Lebermetastasen

<b>Artikel</b> (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	<b>Prognos-tische Merkmale</b>	<b>OS</b> Median / HR (95 % KI)	<b>RR WHO</b> (95 % KI)	<b>PFS / DFS</b> (Median / HR (95 % KI)	<b>Toxizität</b> (alle in % der behandelten Patienten)	<b>Lebens-qualität</b>	<b>Angaben zu Untergruppen und Analysen</b> (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash-Entwicklung, molekulare Marker)
<b>Gleisner 2007</b> Cancer	<b>cases</b> (n=22)	<b>180 Monate</b> 1-,3,-5 Jah-res-ÜL-Rate: 13.3%, 6.7%, N.A.	k.A.	k.A.	Morbidität: n= 10 (45.5 %) Mortalität: n= 2 (9.1 %)	k.A.	Es wurden ausschließlich univariate Analysen durchgeführt.
	<b>resected con-trols</b> (n=66)	<b>429 Monate</b> 1-,3,-5 Jahres-ÜL-Rate: 58.9 %,21.4%, 12.8%	k.A.	k.A.	Morbidität: n= 31 (46.7%) Mortalität: n= 3 (4.5 %)	k.A.	
	<b>palliative con-trols</b> (n=66)	<b>170 Monate</b> 1-,3,-5 Jahres-ÜL-Rate: 9.2%, 0%, 0%	k.A.	k.A.	Morbidität: n= 11 (16.7%) Mortalität: n= 2 (3%)	k.A.	
<b>Michalski 2008</b>	<b>18 trials with n&lt;10, n=103</b>	<b>Morbidity: 8-38%</b>			<b>Intra- and perioperative mortality: 0-20%</b>		
	<b>3 trials with n≥10</b>	<b>5.8-11.4 Monate</b> <b>30 day mor-tality:</b> 0/4.3/9.1% <b>Morbidity:</b> 0/24.1/26%					
<b>Nikfarjam 2009</b> J Gastrointest Surg	<b>MVR-PD</b> (n= 19)	k.A.	k.A.	k.A.	Komplikationen/overall complication rate (beide Gruppen): n=63 von 105 (60%) operative times: 9.5	k.A.	Es wurden ausschließlich univariate Analysen durchgeführt.

<b>Artikel</b> (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	<b>Prognos-tische Merkmale</b>	<b>OS</b> Median / HR (95 % KI)	<b>RR WHO</b> (95 % KI)	<b>PFS / DFS</b> (Median / HR (95 % KI)	<b>Toxizität</b> (alle in % der behandelten Patienten)	<b>Lebens-qualität</b>	<b>Angaben zu Untergruppen und Analysen</b> (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash-Entwicklung, molekulare Marker)
					Stunden number of days in SICU: 2 Tage (1–4)		
	<b>PD</b> (n=86)	k.A.	k.A.	k.A.	operative times: 8 h; (p=0.002) number of days in SICU: 1 Tag (1–6); (p<0.001) median length of stay (beide Gruppen) : 7 Tage (6–34). There were 34 (32%) readmissions overall for one or more complica- tions.	k.A.	
<b>De Jong 2010</b> Ann Surg	<b>single liver-directed procedure</b> n= 103 (81.7 %)	<b>99.0 Monate</b>	k.A.	k.A.	overall complication rate simultaneous pancreati- coduodenectomy plus liver-directed therapy / pa- tients who underwent a staged approach: 26.3% / 40.6% , P = 0.02 Grade 1 /2/3a/3b /4/5: 2 (1.6%) /17 (13.5%) /13 (10.3%) / 5 (4.0%) / 3 (2.4%) /3 (2.4%) major complications (Cla- vien grade ≥ 3) : 55.8% overall morbidity bei initial liver-directed therapy : 34.1%	k.A.	Es wurden ausschließlich univariate Analysen durchgeführt.
	<b>2 or more liver-directed procedures :</b> n=14 (11.1%) or n=9 (7.2 %)	<b>59.2 Monate</b> (p=0.05).	k.A.	k.A.			The overall median length of stay following liver directed therapy was 11 days (range, 5–35). The median length of stay for patients who underwent a simultaneous pancreaticoduodenectomy plus liver-directed therapy was 11 days (range, 6–38) compared with 10 days (range, 5–53) for patients who underwent pancreati- coduodenectomy alone followed by staged liver-directed therapy at a later date (P □= 0.61).

<b>Artikel</b> (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	<b>Prognos-tische Merkmale</b>	<b>OS</b> Median / HR (95 % KI)	<b>RR WHO</b> (95 % KI)	<b>PFS / DFS</b> (Median / HR (95 % KI)	<b>Toxizität</b> (alle in % der behandelten Patienten)	<b>Lebens-qualität</b>	<b>Angaben zu Untergruppen und Analysen</b> (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash-Entwicklung, molekulare Marker)
<b>Schmelzle 2010</b> Langenbeck's Archives of Surgery	Leberresektion	mean OS: <b>21 Monate</b> (range 1-87) 2-/3-/5-Jahres-ÜL-Rate:52%/29%/20%	k.A.	k.A.	peri-OP Komplikationen (ja/nein): 16%/84% Todesfälle: n=3	k.A.	<b>Alter ≥60 Jahre vs. &lt; 60 Jahre:</b> n= 23/21 (52%/48%), 5-Jahres-OS: 14%/33%, mean OS: 18/23 Monate
	initiale Resektion des Primärtumors	mean OS: <b>50 Monate</b> (range 2-152) 2-/3-/5-Jahres-ÜL-Rate:74%/70%/62% <b>HR Survival Interval ≥18 Monate vs. &lt; 18 Monate</b> <b>0.230</b> (0.061-0.869); P=0.030	k.A.	k.A.		k.A.	
<b>Shrikhande 2007</b> Ann Surg Oncol	<b>M1 intraaortocaval vs. M1 liver vs. M1 peritoneum</b> n=11/11/8	<b>27</b> (9,6-27) / <b>11,4</b> (7,8-16,5) / <b>12,9</b> (7,2-20,5) <b>Monate;</b> P=0,145			<b>Komplikationen (M1 vs. M0): n=29 vs. 287,</b>  Aufenthalt im Krankenhaus: 12 Tage (IQR 9-15) vs. 12 Tage (IQR 10-14) Tage,  Komplikationsrate post-OP: 24.1% vs. 24.4%,  Relaparotomy: 6.3% vs. 6.9%,		
	<b>R0/R1 M1</b> n=29	<b>13,8</b> (11,4-20,5) <b>Monate</b> 1-year OS					

<b>Artikel</b> (Autor, Jahr, Studienname, Journal)	<b>Prognos-tische Merkmale</b>	<b>OS</b> Median / HR (95 % KI)	<b>RR WHO</b> (95 % KI)	<b>PFS / DFS</b> (Median / HR (95 % KI)	<b>Toxizität</b> (alle in % der behandelten Patienten)	<b>Lebens-qualität</b>	<b>Angaben zu Untergruppen und Analysen</b> (prospektiv / retrospektiv, Gruppen, Ergebnisse für UICC Stadium, Altersgruppen, ECOG, rash-Entwicklung, molekulare Marker)
		58,9% (34,8-76,7)			30-Tages und im Krankenhaus-Mortalität: 0 vs. 4.2%		
	<b>R0/R1 M1 (liver metastases) vs. M1 (liver metastases) without resection (exploration/by-pass)</b> n=11/118	<b>11,4</b> (7,8-16,5) vs. <b>5,9</b> (5,4-7,6) <b>Monate;</b> P=0,0384					

## Referenzen

Gleisner, A. L., L. Assumpcao, et al. (2007). "Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?" Cancer **110**(11): 2484-2492.

De Jong, M. C., M. B. Farnell, et al. (2010). "Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis." Ann Surg **252**(1): 142-148.

Michalski, C. W., M. Erkan, et al. (2008). "Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review." Dig Surg **25**(6): 473-480.

Nikfarjam, M., M. Seimbey, et al. (2009). "Additional organ resection combined with pancreaticoduodenectomy does not increase postoperative morbidity and mortality." J Gastrointest Surg **13**(5): 915-921.

Schmelzle, M., C. F. Eisenberger, et al. (2010). "Non-colorectal, non-neuroendocrine, and non-sarcoma metastases of the liver: Resection as a promising tool in the palliative management." Langenbeck's Archives of Surgery **395**(3): 227-234.

Shrikhande, S. V., J. Kleeff, et al. (2007). "Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **14**(1): 118-127.

## Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Cianni, R., C. Urigo, et al. (2010). "Radioembolisation using yttrium 90 (Y-90) in patients affected by unresectable hepatic metastases." Radiol Med **115**(4): 619-633 (keine Vergleichsgruppen, 5 Patienten hatten Pankreaskarzinom).

Dunschede, F., L. Will, et al. (2010). "Treatment of metachronous and simultaneous liver metastases of pancreatic cancer." Eur Surg Res **44**(3-4): 209-213 (Fallzahl kleiner 25).

Evans, K. A., M. G. Richardson, et al. (2010). "Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres." Journal of Vascular and Interventional Radiology **21**(10): 1521-1526. (radiologische Studie).

Nachfolgende Evidenztafel bezieht sich auf folgende Frage:

### 5.1.13 Wie soll ein maligner Aszites behandelt werden?

Tabelle 5.1.13 a: Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Behandlung des malignen Aszites

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>86</sup>	Intervention <sup>87</sup> :	Vergleichs- Intervention	Endpunkte	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
Yonemori 2007  Hepato- gastro-ente- rology	Retrospek- tiv  monozen- trisch  11/1991- 04/2003  Japan	<b>N=28</b> <b>Indikation:</b> cytologisch bestätigter maligner Ascites ohne vorherige CTX <b>Alter:</b> 62 Jahre (39-73) <b>Geschlecht (m/w):</b> 68%/32% <b>ECOG 0/1/2:</b> 46.4%/50%/3.6% <b>advanced vs. metastatic dis- ease:</b> Primärläsion (93%), Lebermetastasen (35.7%), Lymphknotenmetastasen (35.7%), Lungenmetastasen (10.7%), other site of disease (7.1%) <b>Vortherapien:</b> nicht erlaubt <b>Ansprechen auf Vorthera- pien:</b> entfällt <b>Komorbidität:</b> k.A.	Behandlung mit FP-Therapie (5-Fluorouracil + Cisplatin) <b>5-Fluorouracil (500 mg/m<sup>2</sup>):</b> an 5 aufeinanderfolgenden Tagen <b>Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>):</b> am ersten Tag eines jeden Zyklus 1 Zyklus= 4 Wochen	keine	<b>Tumorrespon- serate, objektive Verbesserung des Ascites, median TTP, median OS; median follow- up:</b> 3 Monate (range 0.43- 11.7)	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen
Garofalo 2009  Ann Surg	Einarmige Beobach- tungs- studie	<b>N= 28</b> <b>Indikation:</b> Patienten mit Ascites ohne Abmilderung der Ascites nach systemischer CTX und	28 (14.21%) patients underwent intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for the palliation of ascites with a videolaparoscopic technique (wenn nötig wurde eine viscerolyse vor CTX durchgeführt)	keine		<b>4</b> Keine Vergleichsintervention

<sup>86</sup> Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), ECOG/ Karnovsky, advanced vs. metastatic disease, Vortherapien, Ansprechen auf Vortherapien, Komorbidität

<sup>87</sup> Zeitpunkt

bei Diagnose/ Größenzunahme des Tumors/ tumor-bezogenen Symptomen / abh. von Prognose<sup>87</sup>/ andere

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>86</sup>	Intervention <sup>87</sup> :	Vergleichs- Intervention	Endpunkte	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
Oncol	2000-2008  Italien	nach anderen Therapien (albumin infusions, diuretics at high dosages repeated paracentesis) <b>Alter, Geschlecht (m/w): k.A.</b> <b>ECOG/ Karnovsky: k.A.</b> <b>advanced vs. metastatic disease:</b> at the origin of malignant ascites there were 10 cases of gastric cancer, 7 colon cancer, 5 breast lobular cancer, 5 ovarian cancer, and 1 peritoneal mesothelioma	hyperthermic intraperitoneal CTX: <b>Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) und Doxorubicin (15 mg/m<sup>2</sup>)</b> bei Ascites wegen ovarian cancer, peritoneal mesothelioma, oder breast cancer <b>Mitomycin (12.5 mg/m<sup>2</sup>)</b> bei Ascites wegen rectal colon und stomach cancer, The volume of perfusate used was 2000 mL mit <b>Peritoneal-Dialyse-Lösung</b> aus 1.5% Dextrose. <b>Fresh frozen plasma</b> (1200 mL) was infused during perfusion. <b>Furosemide</b> was administered along with intravenous fluids to maintain a 400-mL/h diuresis.			
<b>White 2011</b>  American Surgeon	Systemat. Review  19 Studien  N=353  Suche 1980-2009	<b>Patienten mit maligner Ascitis</b> bei Ovarialkarzinom (16.1%), <b>Pankreaskarzinom (7.9%)</b> , Kolorektalkarzinom (6.7%) und Brustkrebs (6.7%) oder unspez. Indikation (39.6%)	Denver type shunt	keine	Primäre und sekundäre Durchlässigkeit, Überleben	<b>4</b> Keine Vergleichsintervention Suche nur in Medline, Studien zwischen 1980 und 2007)

Tabelle 5.1.13b: Ergebnisse aktueller Studien zur Behandlung des malignen Ascites

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>88</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Pati- enten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	OS / HR (95%CI)	p-Wert	HR	
Yonemori, 2007	28	objektive Ascites- Verbesserung (ja/nein)	10/18	0.002	median OS: 6.5 Mo- nate/2.2 Monate			<b>Alle untersuchten Patienten (n=28)</b> <b>objektive Ascites-Verbesserung:</b> 35.7% (95% CI 18.0-53.4), aber kein komplettes Verschwinden des Ascites <b>mediane Dauer bis Verbesserung des Ascites:</b> 4.1 Monate <b>median TTP:</b> 1.7 Monate <b>OS:</b> 2.7 Monate Kein Patient war 1 Jahr nach Beginn der Therapie noch am Leben.
	28	distant metastasis (ja/nein)	11/17	0.002	objektive Ascites- Verbesserung: 0%/58.8%			
		ECOG 0 vs. 1-2	13/15	0.433	objektive Ascites- Verbesserung: 46.2%/26.7%			
Garofalo 2009	28	palliative intraperi- toneal hyperther- mic CTX	28		OS: 152 Tage (range 21-796),  intraoperative oder postoperative Komplikationen: keine  Mortalität: keine			komplettes Verschwinden der Ascites innerhalb von 9 Tagen nach der laparoskopischen Perfusion, post-OP Steigerung des <b>Karnowski-Index</b> um 20 Punkte <b>longest survival times</b> bei 3 von 5 Fällen mit breast lobular can- cer (807, 736, and 216 days), <b>shortest survival times</b> bei Ascites-Fällen wegen gastric cancer. <b>complete resolution of ascites:</b> bei 26 von 28 Patienten (one patient died in the 21st postoperative day free from ascites.) In one case, a CT scan 1 year later showed a small, clinically undetected, ascetic accumulation in the pelvis. In 2 cases of concomitant neoplastic intestinal occlusion, a laparoscopic ileos- tomy was performed before beginning the hyperthermic intraperito- neal chemotherapy.
		Es ex. keine Vergleichs	0					

<sup>88</sup> Gesamtanzahl der Patienten



Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>88</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Pati- enten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	OS / HR (95%CI)	p-Wert	HR	
		therapie						
<b>White 2011</b>	341	<b>Patienten mit Denver PV shunts</b>	341		<b>3.04 ± 1.69 Monate</b>  <b>No device-related mortality</b>			Primary shunt patency 86.6 days Shunt replacement or revision: 5.3% / 7% Complications: 38.4%±16,2 (disseminated intravascular coagula- tion: 9.3%, infection: 4.5%, pulmonary edema: 7.1%, pulmonary embolus: 6.7%) patients dying with functional stent: 74.2% ± 19.7 Effective palliation: 75.3% ± 15.4 (no or reduced diuretic require- ment and minimal need for paracentesis or shunt revision) Hematologic dissemination at autopsy (n=133): 1.5%

### Referenzen

Garofalo, A. and M. Valle (2009). "Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis." Cancer J **15**(3): 190-195.

White, M. A., S. C. Agle, et al. (2011). "Denver peritoneovenous shunts for the management of malignant ascites: A review of the literature in the post LeVeen era." American Surgeon **77**(8): 1070-1075.

Yonemori, K., T. Okusaka, et al. (2007). "FP therapy for controlling malignant ascites in advanced pancreatic cancer patients." Hepatogastroenterology **54**(80): 2383-2386.

### Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Shukuya, T., H. Yasui, et al. (2010). "Weekly Paclitaxel after failure of gemcitabine in pancreatic cancer patients with malignant ascites: a retrospective study." Jpn J Clin Oncol **40**(12): 1135-1138 (Studie zu klein).

Shrikhande, S. V., J. Kleeff, et al. (2007). "Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **14**(1): 118-127. (keine Daten zu maligner Ascites)

Nachfolgende Evidenztabelle bezieht sich auf folgende Frage:

### 5.1.14 Wie soll eine Peritonealkarzinose behandelt werden?

Tabelle 5.1.14 a : Studienbeschreibung: Aktuelle Studien zur Behandlung einer Peritonealkarzinose

Artikel	Studien-typ	Patienten-merkmale <sup>89</sup>	Intervention <sup>90</sup> :	Vergleichs-Intervention	Endpunkte	Evidenzniveau (mit Begründung) / Bemerkungen
Shrikhande 2007  Ann Surg Oncol	Retro-spective Study  Mono-zentrische Studie  10/2001-7/2005  Deutschland	N=316 (n=29 mit M1 (metastatic disease), Alter 65 Jahre (Interquartile Range/IQR 60-74), 38 % Männer,  <b>Indikation:</b> Patients with R0/R1 pancreatic resections for PDAC (duktales Pankreas-Adenokarzinom)  <b>metastatic disease:</b> bei n=29 mit 100% Metastasen (Metastasen bei n=14 bereits vor OP vermutet und bei n=15 retrospektiv/histopathologisch diagnostiziert); <b>Lebermetastasen:</b> n=11 (3 von 18 mit Pancreaticoduodenectomy (PD) hatten singuläre Lebermetastasen); <b>Metastasen in aortocavalen Lymphknoten:</b> n=11; <b>metastatic peritoneal nodules:</b> n=5 von 18 mit PD (colonic mesentery n = 2; and peritoneum lining the abdominal wall n = 3)  <b>Vortherapien:</b> PD (n=18), distale Pankreatektomie (n=9), Totale Pankreatektomie (n=2) neoadjuvante Radiochemotherapie (n=1 von 29); adjuvante Therapie (n=23 von 29), davon Radiochemo (n=1), GEM (n=13), Fluorouracil (n=6), experimentelle Tumor-Impfung (n=2); keine adjuvante Therapie (n=6)  <b>Ansprechen auf Vortherapien: k.A.</b>	Pankreasresektion mit Resektion der Metastasen (interaortocavale Lymphknotendissektion, Leberresektion und/oder multiorganische Resektion)	Pankreasresektion ohne Resektion der Metastasen (n=118) und R0/R1 M0-Patienten (n=287)	Mortalität und Morbidität im Krankenhaus, median OS,  Ende des follow-up für alle Patienten: 12/2005; median follow-up: 8.5 Monate (IQR 7.1-11.6 Monate, range 4.7-25.9)	<b>4</b> Wegen fehlender multivariater Analysen mit Korrektur von Störgrößen

<sup>89</sup> Indikation, Alter, Geschlecht (m/w), ECOG/ Karnovsky, advanced vs. metastatic disease, Vortherapien, Ansprechen auf Vortherapien, Komorbidität

<sup>90</sup> Zeitpunkt bei Diagnose/ Größenzunahme des Tumors/ tumor-bezogenen Symptomen / abh. von Prognose<sup>90</sup>/ andere

Artikel	Studien- typ	Patienten- merkmale <sup>89</sup>	Intervention <sup>90</sup> :	Vergleichs- Intervention	Endpunkte	Evidenzniveau (mit Begrün- dung) / Bemerkungen
		<b>Komorbidität: k.A.</b>				
<b>Garofalo 2009</b>	Einarmige Beobach- tungsstudie  2000-2008  Italien	<b>N= 197</b> <b>Indikation:</b> Peritonealkarzinomatose (peritoneal sur- face malignancies)  (In 70 cases, the peritoneal surface malignancy was due to ovarian tumor, in 40 due to gastric tumor, in 35 due to a recurrent colorectal neoplasm, in 14 due to a pseudomyxoma peritonei, in 10 due to mesothelioma, in 6 due to neoplasm of the uterine cervix, in 6 due to abdominal sarcomatosis, in 5 due to recurrent pan- creas neoplasm, in 1 due to peritoneal carcinomatosis to prostate neoplasm, in 1 due to intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor, and in 9 due to the carcinomatosis was secondary to a primary breast tumor )	diagnostic VLS (videolapa- roscopy) procedures 08/ 2000 bis 09/ 2008	keine	Staging, Morbi- dität/Komplikatio- nen, Motalität, ob diagnostic VLS (videolapa- roscopy) prakti- kabel ist	<b>4</b> Keine Vergleichsintervention  Laparoscopy für Staging peri- tonealer Carcinomatosis-keine Behandlungsmethode, sondern zur nur zur Diagnostik

Tabelle 5.1.14 b: Ergebnisse aktueller Studien zur Behandlung einer Peritonealkarzinose

Artikel (Autor, Jahr)	n <sup>91</sup>	Prognost. Merkmal	Anzahl der Pati- enten mit prog. Merkmal	Ergebnisse aus univariater Analyse		Ergebnisse aus mul- tivarier Analyse		Nebenwirkungen durch Sektion des Tumors therapieassoziierte Todesfälle und Komplikationen (alle in % der behandelten Patienten)
				p-Wert	OS / HR (95%CI)	p-Wert	HR	
<b>Shrikhande 2007</b>	29	<b>M1 in- traaorto- caval vs. M1 liver vs. M1 perito- neum</b>	9/11/9	P=0,145	<b>OS: 27</b> (95%CI 9,6- 27) / <b>11,4</b> (95%CI 7,8- 16,5) / <b>12,9</b> (95%CI 7,2-20,5) <b>Monate</b>			<b>Komplikationen (M1 vs. M0): n=29/287,</b> Aufenthalt im Krankenhaus: 12 Tage (IQR 9-15)/12 (IQR 10-14) Tage, Komplikationsrate post-OP: 24.1%/24.4%, Relaparotomy: 6.3%/ 6.9%, 30-Tages und im Krankenhaus-Mortalität: 0/4.2%
<b>Garofalo 2009</b>	<b>Video- laparos- copy (n=197)</b>	<b>Mortalität:</b> keine						<b>Morbidität/Komplikationen:</b> 4 von 197 (2.08%), davon 1.04 % intraoperativ The mean time needed for a diagnostic and staging VLS procedure was 30 minutes (range: 15/45 minutes). Full laparoscopic PCI assessment in 196 of 197 (99.49%) cases achieved. 4 von 197 (2.03%) cases were understaged before the routine use of laparoscopic ultrasound  Two trocars were sufficient in 184 of 197cases. There was no mortality and no port site metastasis.
	<b>kein Ver- gleich</b>							

<sup>91</sup> Gesamtanzahl der Patienten

Referenzen

Garofalo, A. and M. Valle (2009). "Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis." Cancer J **15**(3): 190-195.

Shrikhande, S. V., J. Kleeff, et al. (2007). "Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma." Ann Surg Oncol **14**(1): 118-127.

**5.1.15 Sehen Sie eine Indikation für neue Therapieverfahren wie z.B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?**

ja  nein

Falls ja, für welches Verfahren:

.....

Indikation:

.....

Begründung (Lit.):

.....

Es wurden alle auf Grundlage des Titel- und Abstractscreenings identifizierten Studien aufgrund geringer Fallzahlen (3 Studien) und fehlender Vergleichsgruppe (eine Studie) ausgeschlossen.

Ausgeschlossene Studien (mit Gründen)

Bakshandeh-Bath, A., A. S. Stoltz, et al. (2009). "Preclinical and clinical aspects of carboplatin and gemcitabine combined with whole-body hyperthermia for pancreatic adenocarcinoma." Anticancer Res **29**(8): 3069-3077 (Studie zu klein).

Evans, K. A., M. G. Richardson, et al. (2010). "Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres." Journal of Vascular and Interventional Radiology **21**(10): 1521-1526 (Studie zu klein).

Cianni, R., C. Urigo, et al. (2010). "Radioembolisation using yttrium 90 (Y-90) in patients affected by unresectable hepatic metastases." Radiol Med **115**(4): 619-633 (Keine Vergleichsgruppe).

Sultana, A., S. Shore, et al. (2009). "Randomised Phase I/II trial assessing the safety and efficacy of radiolabelled anti-carcinoembryonic antigen I(131) KAb201 antibodies given intra-arterially or intravenously in patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma." BMC Cancer **9**: 66 (Studie zu klein).

<sup>i</sup> Cox-Regression (proportional hazards-Modell)

<sup>ii</sup> Cox-Regression (proportional hazards-Modell)

## 6. Anhang

### 6.1. Recherchestrategie nach aggregierter Evidenz bzw. Primärstudien in PubMed und Embase

Tabelle 6.1: Recherchestrategie am 30. und 31. August 2011 nach aggregierter Evidenz und Primärstudien in PubMed und Embase

Suchebene 1: alle Arbeitsgruppen: pancreatic cancer | pancreatic neoplasm | pancreatic carcinoma | ductal adenocarcinoma of the pancreas; AG-spezifische Suchebenen 2–5: Arbeitsgruppe

Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5	Anzahl PubMed	Anzahl Embase
<b>AG I: Chirurgische Therapie</b>					
staging   diagnosis   diagnostic   preoperative	laparoscopy			386	490
staging   diagnosis   diagnostic   preoperative	laparoscopy	cytology   lavage   rinsing   irrigation		153	28
cholestasis   jaundice   biliary obstruction   bile duct obstruction	preoperative   curative	endoscopic retrograde cholangiography   endoscopic retrograde cholangiopancreatography   ERCP   endoscopic drainage   drainage		57	117
surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	extrapancreatic manifestation   extrapancreatic tumor mass   metastasis   metastases		302	459
surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	lymph node metastasis   lymph node metastases   lymph node infiltration   lymphadenectomy   lymph node excision   lymph node dissection		127	168
surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	celiac trunk infiltration   celiac trunk encasement   celiac trunk adjacent   celiac trunk adherence   celiac trunk contact   celiac trunk abutment   celiac artery infiltration   celiac artery encasement   celiac artery adjacent   celiac artery adherence   celiac artery contact   celiac artery abutment   celiac trunk involvement		8	18
surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	superior mesenteric artery infiltration   superior mesenteric artery encasement   superior mesenteric artery adjacent   superior mesenteric artery adherence   superior mesenteric artery contact   superior mesenteric artery abutment   superior mesenteric artery attachment		12	15

surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	portal vein infiltration   portal vein encasement   portal vein adjacent   portal vein adherence   portal vein contact   portal vein abutment   portal vein attachment		17	20
surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	superior mesenteric vein infiltration   superior mesenteric vein encasement   superior mesenteric vein adjacent   superior mesenteric vein adherence   superior mesenteric vein contact   superior mesenteric vein abutment   superior mesenteric vein attachment		13	15
surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	blood vessel infiltration   blood vessel encasement   blood vessel adjacent   blood vessel adherence   blood vessel contact   blood vessel abutment   vascular surgical procedure   vascular surgical methods		103	39
surgery   operation   resection   surgical procedure	resectability   resectable   curative	borderline		56	101
tumor of the head   head	surgery   operation   resection   surgical procedure   pancreaticoduodenectomy   whipple			899	1608
tumor of the head   head	pylorus preserving pancreaticoduodenectomy   ppWhipple			109	143
surgery   operation   resection   surgical procedure	infiltration of the liver   infiltration of the duodenum   infiltration of the kidney   infiltration of the spleen   infiltration of the colon   infiltration of the stomach   contact to the liver   contact to the duodenum   contact to the kidney   contact to the spleen   contact to the colon   contact to the stomach   adherence to liver   adherence to duodenum   adherence to kidney   adherence to spleen   adherence to colon   adherence to stomach			82	48
surgery   operation   resection   surgical procedure	lymphadenectomy   lymph node resection   lymph node excision   lymph node dissection			441	316
surgery   operation   resection   surgical procedure   intraoperative finding	distant metastasis   distant metastases   metastasis   metastases			1590	3133



laparoscopic surgery   laparoscopic operation   laparoscopic resection				466	306
<b>AG II: Chirurgische Therapie / Pathologie</b>					
surgery   operation   resection   surgical procedure	resection margin   margin   curative			744	959
surgery   operation   resection   surgical procedure	labelling of the resection margin   marking of the resection margin   inking of the resection margin   indian ink   pathologic procedure   pathologic processing			256	1
surgery   operation   resection   surgical procedure   intraoperative	instantaneous section   frozen section   resection margins			204	156
surgery   operation   resection   surgical procedure	resection margin   margin   R0 resection   curative			835	1118
surgery   operation   resection   surgical procedure	pathologic report   report on pathologic findings   pathologic information   histopathology report			802	3
<b>AG III: Adjuvante und neoadjuvante Therapie</b>					
chemotherapy	adjuvant			590	1131
chemotherapy	adjuvant	age   patient age   old age   elderly   advanced in years		309	466
chemotherapy	adjuvant	karnofsky   karnofsky index   ECOG   ECOG performance status   comorbidity   general condition		18	56
chemotherapy	adjuvant	regime   scheme   protocol   substance		196	156
chemotherapy	adjuvant	duration   length   period   cycles   number of cycles		65	290
chemotherapy	adjuvant	toxicity   change of substance   change of drug   change of combination   change of scheme   change of regime   change of protocol		81	275
chemotherapy	additive   R1 resection   in addition   additionally			439	583
chemotherapy	adjuvant	time span   time period   period   time after surgery   time after operation   time after resection		103	220
chemotherapy	neoadjuvant   preoperative			279	427
chemotherapy	neoadjuvant   preoperative	regime   scheme   protocol   substance   drug   combination		194	420
chemotherapy	neoadjuvant   preoperative	reevaluation   restaging   surgery   resection		244	409

adjuvant	SIRT   selective internal radiotherapy   hyperthermia   proton radiation			10	9
neoadjuvant   preoperative	SIRT   selective internal radiotherapy   hyperthermia   proton radiation			10	3
<b>AG IV: Palliative Therapie</b>					
advanced   locally advanced	chemotherapy	palliative		239	209
chemotherapy	palliative	regime   scheme   protocol   drug   substance   combination   first line therapy   first line treatment		478	412
FOLFIRINOX	supportive therapy   treatment   antibiotic therapy   antibiotic prophylaxis   G-CSF   GM-CSF   EPO   erythropoietin			11	4
chemotherapy	palliative	first line	combination therapy   scheme   regime   protocol	10	28
gemcitabine	erlotinib	rash   skin rash   exanthema   skin reaction   degree		21	192
erlotinib   EGF receptor inhibitor	palliative			19	105
chemotherapy	palliative	molecular marker   biomarker   tumor marker		29	61
chemotherapy	palliative	second line		15	16
chemotherapy	palliative	second line	regime   scheme   protocol   substance   drug   combination	14	16
chemotherapy	palliative	third line		4	3
chemotherapy	palliative	regime   scheme   protocol   drug   substance   combination	order   sequence   prioritization	10	28
liver metastasis   liver metastases	surgery   resection   chemotherapy   radiation   radiotherapy   TACE   transarterial chemoembolization   PEI   percutaneous ethanol injection   RFTA   radiofrequency thermal ablation   treatment			752	1115
malignant ascites   ascites	treatment   chemotherapy   intraperitoneal chemotherapy			104	158
peritoneal carcinomatosis   peritoneal dissemination	treatment   chemotherapy   intraperitoneal chemotherapy			157	57
palliative	SIRT   selective internal radiotherapy   hyperthermia   proton radiation			2	7

---

## 6.2 Recherchestrategie nach aggregierter Evidenz bzw. Primärstudien in Cochrane

Gesucht wurde am 31. August 2011 nach aggregierter Evidenz bzw. Primärstudien in folgenden Cochrane-Datenbanken:

Cochrane Database of Systematic Reviews:	15
Cochrane Database of other Reviews:	35
Cochrane Database of Technology Assessments:	10
Cochrane Central Register of Controlled Trials:	187

Verwendet wurde folgende Suchstrategie:

(pancreatic or pancreas) and (cancer or carcinoma or adenocarcinoma or neoplasm)