

S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom

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

Leitlinie (Kurzversion)

Das ist neu!
Das hat sich geändert!

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie

Familiäres Pankreaskarzinom (S. [24](#)): Hier wird erstmals definiert, welchen Angehörigen von Patient*innen mit familiärem Pankreaskarzinom welche genetischen Untersuchungen zur Abklärung eines erhöhten Karzinomrisikos angeboten werden sollen.

Präoperative Ausbreitungsdiagnostik (S. [30](#)): Bei Vorliegen einer resezierbaren Tumorerkrankung wird empfohlen, präoperativ nach einem 2-phasigen Dünnschicht-CT auch ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung durchzuführen, um so evtl. vorhandene, aber in der CT nicht identifizierbare Lebermetastasen zu detektieren. Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist auch bei resektablem Primärtumor eine Resektion nicht indiziert. Alternativ zur Leber MRT kann ein FDG-PET durchgeführt werden.

Chirurgische Therapie (S. [34](#)):

- Da es bei der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms einen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Fallzahl auf der einen und Letalität auf der anderen Seite gibt, wird in der Leitlinie erstmals eine Mindestfallzahl für Krankenhäuser von ≥ 20 Pankreasresektionen (OPS-Codes: 5-524 und 5-525) pro Jahr empfohlen.
- **Kriterien der Resektabilität** (S. [35](#)): Hinsichtlich der Resektabilität eines Pankreaskarzinoms geht die Leitlinie von der rein anatomischen Definition ab und berücksichtigt jetzt – entsprechend der Empfehlungen der International Association of Pancreatology - auch biologische Faktoren (z.B. ein CA19-9 Wert ≥ 500 IU/ml) sowie konditionale Voraussetzungen, d.h. den ECOG Performance Status der Patient*innen. Um ferner eine optimale und vergleichbare Grundlage für die präoperative anatomische Beurteilung eines Pankreastumors zu schaffen, wird erstmals eine strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierten Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), empfohlen. Zudem wurde die Mindestanzahl zu resezierender Lymphknoten entsprechend der Empfehlungen der UICC auf 12 angepasst (S. [29](#)).

Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie (S. [46](#)):

- Hier wurde die adjuvante Therapie mit modifiziertem FOLFIRINOX bei Patient*innen mit einem ECOG Performance Status von 0-1 aufgenommen. Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit Capecitabin sollte bei einem ECOG von >1 bis 2 zum Einsatz kommen.
- Entsprechend einer Auswertung der ESPAC-3 Studie wird jetzt ein Zeitraum von bis zu 12 Wochen postoperativ als Zeitraum für den Beginn der adjuvanten Therapie wird empfohlen (S. [46](#)).
- **Neoadjuvante Therapien** (S. [47](#)): Patient*innen mit einem borderline resektablen Pankreaskarzinom wird eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie empfohlen. Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätzten Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie erfolgen.

Für die Systemtherapie eines initial als borderline resektabel oder lokal fortgeschritten eingestuftes Pankreaskarzinoms sollten wegen höherer Effektivität Kombinationschemotherapien und zwar FOLFIRINOX oder Gemcitabin plus nab-Paclitaxel zum Einsatz kommen (S. 48). Für beide Entitäten wird deshalb auch empfohlen, nach einer neoadjuvanten Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration durchzuführen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können. Die Patienten sollten dazu in einem Zentrum mit entsprechender Erfahrung (gemessen an der Fallzahl behandelter Patienten) vorgestellt werden (S. 48).

Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms (S. 49):

- In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms soll sich die Wahl des optimalen Therapieregimes nach ECOG-Performance Status, Komorbidität und der Präferenz der Patient*innen richten. Von Kombinationschemotherapien profitieren vor allem Patient*innen mit einem ECOG Performance Status von 0-1. Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patient*innen eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX nicht tolerieren oder nicht präferieren (S. 50). Die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel soll Patient*innen mit einem ECOG Performance Status 0-1, relativ günstigem Komorbiditätsprofil und adäquater Supportivtherapie angeboten werden (S. 51).
- Patient*innen mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 sollten mit einer Monotherapie mit Gemcitabin behandelt werden (S. 50), während bei einem ECOG Performance Status ≥ 3 oder bei schlecht kontrollierter Komorbidität tumorspezifische Therapien Einzelfallentscheidungen sind.
- **Therapie in molekularen Subgruppen (S. 53):** Patient*innen mit metastasiertem Pankreaskarzinom und einer BRCA1/2 Keimbahnmutation profitieren von einer Platin-haltigen Kombinationschemotherapie. Daher sollten Patient*innen, sofern sie grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie in Frage kommen, bzgl. des Vorliegens einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, um sie präferentiell mit einer Platin-basierten Erstlinientherapie zu behandeln. Ferner haben in dieser Patient*innengruppe PARP-Inhibitoren, die in DNA Reparaturmechanismen eingreifen, einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie nach Platin-basierter Vortherapie (S. 52).
- **Immuntherapeutika in der palliativen Therapie (S. 52):** Immuncheckpoint-Inhibitoren sind dann besonders effektiv, wenn eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) im Tumor vorliegt. Die Bestimmung dieser Parameter ist daher die Voraussetzung für eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. Wenn dMMR bzw. eine hochgradige MSI im Tumor vorliegt, können Checkpointinhibitoren nach Ausschöpfen aller therapeutischen Optionen beim Pankreaskarzinom eingesetzt werden.
- **Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie (S. 53):** Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) oder alternativ mit 5-FU und Oxaliplatin nach dem OFF Regime angeboten

werden. Kriterien für das NAPOLI-Regime sind dabei: Karnofsky Performance Status ≥ 70 %, und relativ günstiges Komorbiditätsprofil. Kriterien für OFF sind: ECOG ≤ 2 , periphere Polyneuropathie CTCAE Grad ≤ 2 , und ebenfalls relativ günstiges Komorbiditätsprofil. Auch die Patient*innenpräferenz entscheidet über das einzusetzende Protokoll.

- **Weitere Folgetherapien bei Progress unter Erstlinientherapie** (S. 53): Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX ein Tumorprogress auftritt. Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil sollte als Zweitlinientherapie dann angeboten werden, wenn ein ECOG Performance Status von ≥ 2 oder Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet. Es gibt keine Daten, die den Nutzen einer Drittlinientherapie oder späteren Therapielinie zeigen. In dieser Situation steht die Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen vermehrt im Vordergrund.
- **Rolle der Strahlentherapie** (S. 54): Eine Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie kann Patient*innen bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasierten Pankreaskarzinom zur Verbesserung der lokalen Kontrolle angeboten werden, wenn während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist. Hierzu wurden die radioonkologischen Bestrahlungskonzepte in der Leitlinie festgelegt.

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie	2
1. Informationen zu dieser Kurzversion.....	8
1.1. Herausgeber	8
1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)	8
1.3. Finanzierung der Leitlinie	8
1.4. Kontakt	8
1.5. Zitierweise	8
1.6. Besonderer Hinweis	9
1.7. Redaktioneller Hinweis	9
1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.9. Weitere Dokumente zur Leitlinie	10
1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	11
1.10.1. Koordination und Redaktion.....	11
1.10.2. Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie	11
1.11. Verwendete Abkürzungen	11
2. Einführung	18
2.1. Geltungsbereich und Zweck.....	18
2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen.....	18
2.1.2. Adressaten	18
2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	19
2.2. Grundlagen der Methodik.....	20
2.2.1. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	20
3. Epidemiologie	21
4. Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen.....	22
4.1. Risikofaktoren.....	22
4.2. Medikamentöse Prophylaxe	23
4.3. Screening bei asymptomatischer Bevölkerung.....	24
4.4. Risikogruppen – Identifikation und Überwachung.....	24
5. Diagnostik.....	28
5.1. Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen	28
5.2. Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik	29

5.3.	Histologie, Zytologie und Labordiagnostik	29
5.4.	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik	30
5.5.	Zystische Prozesse	31
5.6.	Therapieevaluation in der palliativen Situation	33
6.	Chirurgische Therapie.....	34
6.1.	Einleitung.....	34
6.2.	Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik	34
6.3.	Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom	35
6.4.	Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen	40
6.5.	Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen.....	41
6.6.	Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe	41
6.7.	Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe.....	41
6.8.	Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom.....	42
6.9.	Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats	43
6.10.	Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats	44
7.	Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms.....	46
7.1.	Adjuvante Therapie	46
7.2.	Neoadjuvante Therapien.....	47
7.3.	Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie.....	48
8.	Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms	49
8.1.	Einführung	49
8.2.	Indikation zur Chemotherapie	49
8.3.	Monochemotherapie.....	50
8.4.	Kombinationstherapien	50
8.5.	Molekularbiologisch gezielte Therapien	51
8.6.	Therapie in molekularen Subgruppen	52
8.7.	Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie	53
8.8.	Rolle der Strahlentherapie	54
9.	Supportive Therapie und Nachsorge	55
9.1.	Schmerztherapie	55
9.2.	Ernährung und Tumorkachexie.....	56

9.3.	Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms	58
9.4.	Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom	60
9.5.	Nachsorge	60
9.6.	Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms	60
10.	Qualitätsindikatoren	61
11.	Anhänge	64
11.1.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	64
11.1.1.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	64
11.1.2.	Patientenbeteiligung	68
11.1.3.	Methodische Begleitung bei der 2. Aktualisierung	68
11.2.	Methodische Erläuterungen	68
11.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford	68
11.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	74
11.2.3.	Statements	76
11.2.4.	Expertenkonsens (EK)	76
12.	Tabellenverzeichnis	77
13.	Literaturverzeichnis	78

1. Informationen zu dieser Kurzversion

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

1.1. Herausgeber

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

1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



1.3. Finanzierung der Leitlinie

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

1.4. Kontakt

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

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

1.5. Zitierweise

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

1.6. Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.7. Redaktioneller Hinweis

Geschlechtsneutrale Formulierung

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

1.8. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF [1] und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des

Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.9. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Inhalte dieser Kurzversion beziehen sich auf die Langversion der S3-Leitlinie exokrines Pankreaskarzinom, welche über folgende Seiten zugänglich ist

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)
- Leitlinienprogramm Onkologie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

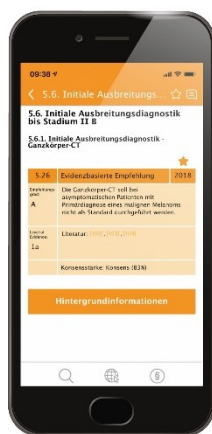
Neben der Lang- und Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente:

- Leitlinienreport zur Erstellung der Leitlinie
- Patientenleitlinie (Laienversion)

Alle diese Dokumente werden ebenfalls auf den oben genannten Homepages abrufbar sein.

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

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



1.10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1. Koordination und Redaktion

- Prof. Dr. med. Thomas Seufferlein, Universitätsklinikum Ulm
- Prof. Dr. med. Julia Mayerle, Universitätsklinikum München
- Leitliniensekretariat
Pia Lorenz, M.Sc., DGVS Berlin

1.10.2. Autoren und beteiligte Organisationen der Leitlinie

Im Anhang [11.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter, die beteiligten Patientenvertreter und methodische Berater aufgeführt.

Darüberhinausgehende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion und dem Leitlinienreport entnommen werden.

Die Autoren der Vorgängerversionen können im Leitlinien-Archiv zu dieser Leitlinie unter dem folgenden Link eingesehen werden: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>.

1.11. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ABO	Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie
ACS-NSQIP	American College of Surgeons Nationales chirurgisches Qualitätsverbesserungsprogramm (Engl.: American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program)
AdP	Arbeitskreis der Pankreatektomierten
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AGSMO	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie
AHC	Arteria hepatica communis
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
ALP	Alkaline phosphatase
AOP	Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Pathologie
APM	Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin
AMS	Arteria mesenterica superior
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie

Abkürzung	Bedeutung
ASCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie (Engl.: American Society of Clinical Oncology)
ASCO-PCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie vorläufige klinische Stellungnahme (Engl.: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion)
ATM	Ataxia- Teleangiectasia Mutated
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BDP	Bundesverband Deutscher Pathologen
BID	Bis in die, zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BR	grenzwertig resektabel (Engl.: borderline resectable)
BRCA 1/2	Brustkrebsgen1/2 (Engl.: Breast Cancer Associated Gene 1/2)
BRPC	Borderline-resezierbarer Bauchspeicheldrüsenkrebs (Engl.: Borderline resectable pancreatic cancer)
CA19-9	Kohlenhydrat-Antigen 19-9 (Engl.: Carbohydrate-Antigen 19-9)
CALGP	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen
CAO-V	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie
CAPS	Internationales Konsortium für Vorsorgeuntersuchungen beim Bauchspeicheldrüsenkrebs (Engl.: International Cancer of the Pancreas Screening Consortium)
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A (Engl.: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A)
CDR	Clinical Decision Rule
CEA	Karziñoembryonales Antigen (Engl.: Carcinoembryonic antigen)
CGS	Clinical Guideline Service
CONKO	Charité Onkologie
CR	Vollständiges Ansprechen (Engl.: Complete Response)
CRM	Zirkumferentieller Resektionsrand (Engl.: Circumferential resection margin)
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

Abkürzung	Bedeutung
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Engl.: Disease-free survival)
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGE-BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC	Ductus hepatocholedochus
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Goup
EGF	Epidermal growth factor
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPCAM	Epitheliales Zelladhäsionsmolekül (Engl.: Epithelial cell adhesion molecule)
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma

Abkürzung	Bedeutung
FANCC/ FANCG	Fanconi-Anämie-Gruppe-C-Protein (Engl.: Fanconi anemia group C protein)
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FDA	Staatliche Überwachungsbehörde der USA für Lebensmittel und Arzneimittel (Engl.: US Food and Drug Administration)
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissionstomographie
FFCD/SFRO	Französische Föderation für Tumorerkrankungen der Verdauungsorgane / Französische Gesellschaft für Radioonkologie (Franz.: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive / Société Française de Radiothérapie Oncologique)
FPC	Familial pancreatic cancer
FU	Fluorouracil
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (Engl.: Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
Gem	Gemcitabin
GERCOR	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie
GfH	Gesellschaft für Humangenetik
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HDR	Homologe Rekombinationsreparatur (Engl.: Homology Directed Repair)
HNPCC	Hereditäres Dickdarm-Karzinom ohne Polyposis
HR	Hazard ratio
IAP	Internationale Vereinigung für Pankreatologie (Engl.: International Association of Pancreatology)
IMEBI	Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IPMN	Intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
ITT	Intention-to-treat Analyse
JPS	Japanische Pankreas-Gesellschaft (Engl.: Japan Pancreas Society)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel

Abkürzung	Bedeutung
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Lokal fortgeschritten (Engl.: locally advanced)
LAPC	LoLokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom (Engl.: Locally advanced pancreatic cancer)
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LK	Lymphknoten
LNR	Lymph node ratio
LoE	Level of Evidence
MCN	muzinösen zystischen Neoplasie
MLH1	MutL Homolog 1 Gen
MMRd	Mismatch Reparatur Defizienz
MPACT	Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (Akronym einer klinischen Studie)
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-h	Hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-Generation Sequencing
NOD	Neu auftretender Diabetes (Engl.: New Onset Diabetes)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
ORR	Objektive Ansprechrate (Engl: Objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (Engl.: Overall survival)
PALB2	Partner and localizer of BRCA2 gene
PanIN	Intraepitheliale Neoplasie des Pankreas (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)

Abkürzung	Bedeutung
PDAC	duktales Pankreas-Adenokarzinom (Engl.: pancreatic ductal adenocarcinoma)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Engl.: Progression free survival)
PICO	Patient Intervention Comparison Outcome)
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PMS	Mismatch Repair Endonuklease
POPF	Postoperative Pankreasfistel
PR	Partielles Ansprechen (Engl.: Partial response)
PRIO	Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie
PS	Performance Status
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PV	Pfortader (Engl.: Confluens venosum)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
R	Resektabel (resectable)
R0	Resektion im Gesunden
RCT	Randomized controlled trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SGG	Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (Société Suisse de Gastroentérologie)
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPC	Sporadic pancreatic cancer
SR	Systematischer Review
STK11	Serine/Threonin-Kinase 11
TC	Truncus coeliacus

Abkürzung	Bedeutung
TMB	Tumormutationslast (Engl.: Tumor mutational burden)
TNM	Tumor-/Nod[ul]us-/Metastase
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Engl.: Union for International Cancer Control)
US	Ultraschall
USA	United States of America
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VCI	Vena cava inferior
VMS	Vena mesenterica superior
WBC	Zahl weisser Blutkörperchen (white blood count)
WOPN	Walled-off pancreatic necrosis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellungen

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

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

2012/2013 wurden Kapitel zur chirurgischen Therapie, zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie sowie zur palliativen Therapie aktualisiert.

Die Aktualisierung 2020/2021 der Kapitel zu Risikofaktoren/ Screening/ Risikogruppen, zur Diagnostik, zur chirurgischen Therapie, zur adjuvanten und neoadjuvanten Therapie sowie zur palliativen Therapie orientierte sich an den Fragestellungen, die zu Beginn der Aktualisierung von der Leitliniengruppe priorisiert wurden.

2.1.2. Adressaten

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

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

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

Sie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Unterstützung der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Patient*in bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen. Sie entbindet allerdings den Arzt/die Ärztin nicht von seiner/ihrer Verpflichtung, individuell und unter Würdigung der Gesamtsituation des/r Patienten/in

die adäquate Vorgehensweise zu prüfen. Das Abweichen von der Leitlinie sollte im konkreten Fall begründet werden.

Aufgabe vor Ort ist es, jeweils die Behandlungsqualität in der kurativen und palliativen Versorgung kontinuierlich zu sichern. Indem die Leitlinie darlegt, welche Entwicklungen erforderlich sind und welche neuen, auch kostenintensiven Substanzen in der adjuvanten und palliativen Situation eingesetzt werden sollen, richtet sie sich auch an indirekt Betroffene, wie z. B. die Kostenträger und den Medizinischen Dienst der Krankenkassen.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich ab jetzt kontinuierlich im Sinne einer living guideline jährlich aktualisiert werden. Im vorliegenden Aktualisierungsverfahren 2020/2021 wurden folgende Themenkomplexe überarbeitet:

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

Die übrigen Themenkomplexe werden im Rahmen des „living guideline“-Prozesses aktualisiert. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, werden Aktualisierungen gesondert als Amendments publiziert und anschließend in den regulären Überarbeitungsprozess eingearbeitet. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

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

E-Mail: pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad, Level of Evidence) sind im Anhang [11.2](#) dargestellt.

2.2.1. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel für die Aktualisierung der Leitlinie zur Verfügung.

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

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

3. Epidemiologie

Über 95 % der Pankreaskarzinome sind Adenokarzinome und entstehen durch maligne Entartung des exokrinen Anteils des Pankreas. Nach derzeitigem Wissensstand entsteht das exokrine Pankreaskarzinom aus prämaligen Vorstufen des Epithels im Pankreasgang (sogenannten PanINs für Pancreatic Intraepithelial Neoplasia). Darüber hinaus gibt es zystische Tumoren, die ebenfalls aus den Gangzellen hervorgehen oder azinäre Tumoren, die von den sekretproduzierenden Parenchymzellen des Pankreas ausgehen. Seltener sind endokrine Tumoren, die sich von den endokrinen Zellen der Langerhans-Inseln ableiten.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 18.400 Menschen [2] am dukalen Pankreaskarzinom (www.gekid.de). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Das Pankreaskarzinom nimmt bei Männern den 10. Platz [3] und bei Frauen den 6. Platz [3] in der Statistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland ein. Die meisten Betroffenen erkranken im höheren Lebensalter: Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72, für Frauen bei 76 Jahren [2]. Aufgrund der schlechten Prognose versterben fast ebensoviele Personen am Pankreaskarzinom, wie erkranken: mit ca. 18.000 Verstorbenen im Jahr 2016 ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache. 7,2 % aller Krebstodesfälle bei Männern und für 8,6 % der Krebstodesfälle bei Frauen [2]. Damit liegt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms sehr nahe bei der jährlichen Mortalitätsrate und ein Langzeitüberleben ist die Ausnahme. Entsprechend ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Pankreaskarzinom mit 9 % bei Männern und Frauen neben dem Mesotheliom die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen in Deutschland [2]. Ursächlich dafür sind u. a. die späte Diagnosestellung, die daraus folgende geringe kurative Resektionsrate und die frühe und aggressive Metastasierung.

4. Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen

4.1. Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.1.	Eine spezifische Diätempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann derzeit nicht gegeben werden. Zur Risikoreduktion des Pankreaskarzinoms sollten aktuelle Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beachtet werden.	C*	2b	[4-12]
4.2.	Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang.	C*	3	[5, 13, 14]
4.3.	Eine erhöhte Aufnahme von Hülsenfrüchten zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	C*	2b	[15, 16]
4.4.	Ein Vorteil durch erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme zur Reduktion des Risikos eines Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht eindeutig belegt.	C*	2b	[4, 5, 17-20]
4.5.	Eine Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrung ist möglicherweise förderlich zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	D*	3	[5, 21]
4.6.	Fettreduktion in der Nahrung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	B*	2b	[5, 8, 21, 22]
4.7.	Eine cholesterinarme Ernährung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	B*	2b	[10, 23]
4.8.	Eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei.	B*	2b	[5, 8, 10, 24]
4.9.	Ein Zusammenhang zwischen bevorzugter Aufnahme von weißem Fleisch und Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht beschrieben werden.	B*	2b	[8, 24]
4.10.	Der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen kann mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sein.	C*	3	[24-26]
4.11.	Eine vermehrte Aufnahme von Fisch zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos sollte nicht empfohlen werden.	B*	2b	[6, 8, 10, 27]
4.12.	Eine allgemeine Empfehlung zur Reduktion der Zuckerzufuhr kann nicht ausgesprochen werden.	B*	2b	[26, 28-30]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.13.	Eine erhöhte Aufnahme von Milch und Milchprodukten führt nicht zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.	B*	2b	[8, 13]
4.14.	Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden.	C*	3	[31-36]
4.15.	Ein allgemeiner Verzicht auf Kaffee kann nicht empfohlen werden.	B*	2b	[31, 32, 37-42]
4.16.	Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.	B*	2b	[5, 40, 43, 44]
4.17.	Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert.	B*	2b	[45-47]
4.18.	Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert, deshalb wird eine Vermeidung von Übergewicht empfohlen.	A*	2a	[48-54]
4.19.	Eine allgemeine Empfehlung zur Förderung der Bewegung vor dem Hintergrund der Gewichtsregulierung kann gegeben werden.	C*	2b	[49, 50, 53, 55, 56]
4.20.	Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen.	A*	2b	[41, 52, 57-65]
4.21.	Der Kontakt mit Pestiziden, Herbiziden und Fungiziden könnte möglicherweise das Pankreaskarzinomrisiko erhöhen. Weitere potenzielle Risikofaktoren können chlorierte Kohlenwasserstoffe, Chrom und Chromverbindungen, elektromagnetische Felder und Kraftstoffdämpfe sein.	C*	2b-3	[66-75]

4.2. Medikamentöse Prophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.22.	Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt.	B*	2a	[76-79]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

4.3. Screening bei asymptomatischer Bevölkerung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.23.	Ein Screening asymptomatischer Personen mit CA19-9 zur Frühdiagnose sollte nicht durchgeführt werden.	B	4 ²⁰¹¹	[80-82]
4.24.	Bildgebende Screeninguntersuchungen der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.	0	4 ²⁰¹¹	[80, 82]
4.25.	Molekularbiologische Screeningmethoden wie z. B. die Mutationsanalyse zum Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.			EK

4.4. Risikogruppen – Identifikation und Überwachung

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.26.	Unabhängig vom Status pathogener Genvarianten liegt bei einem Individuum ein deutlich erhöhtes Risiko vor, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken: wenn bei zwei Blutsverwandten, die erstgradig miteinander verwandt sind und von denen mindestens einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist, ein Pankreaskarzinom aufgetreten ist. wenn zwei oder mehr Blutsverwandte auf derselben Seite der Familie an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, von denen einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist.	0	2b ²⁰⁰⁹	[83-85]
4.27.	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	D*	5 ²⁰⁰⁹	
4.28.	Familienangehörige mit mindestens zwei erstgradig Verwandten (unabhängig vom Alter der Erkrankten) mit Pankreaskarzinom, haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.	0	2b ²⁰⁰⁹	[86]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.29.	<p>Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden:</p> <p>Mitglieder von Familien mit einer bekannten, pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom prädisponiert (Tabelle 1).</p> <p>Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte, hereditäre Syndrome erfüllen (Tabelle 1).</p> <p>Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen, mit einem gemäß Empfehlung 4.26. familiär erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom.</p>	A	5 ²⁰¹¹	[87]
4.30.	<p>Eine Reihe von Genen wurden mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom assoziiert (Tabelle 1). Bis auf Fälle, in denen eine genetische Diagnose zuvor bei einem Familienmitglied gestellt wurde, sollten bei den in Empfehlung 4.29 aufgeführten Individuen genetische Keimbahn-Untersuchungen mit einem Multigen-Panel durchgeführt werden, der die Gene enthält, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.</p>	B	5 ²⁰¹¹	[87]

Tabelle 1: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO] [87-89]

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
4.31.	Patienten mit zystischer Fibrose haben wahrscheinlich kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	ST	3	
4.32.	Patienten mit von-Hippel-Lindau-Syndrom und Fanconi-Anämie haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom, während Patienten mit Neurofibromatose kein erhöhtes Risiko aufweisen.	ST	4	[90, 91]
4.33.	Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen zur Pankreaskarzinomrisikoreduktion auch auf die Angehörigen der oben genannten Pankreaskarzinompatienten mit hereditären Erkrankungen angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen davon abweichender Maßnahmen (siehe auch Empfehlung 4.27.: FPC). Diese Empfehlungen gelten ausdrücklich nur in Bezug auf das Pankreaskarzinomrisiko und berühren anders lautende Empfehlungen zur Risikoreduktion und zu Screening-/ und Überwachungsuntersuchungen der jeweiligen erblichen Erkrankung nicht.	0	5 ²⁰¹¹	
4.34.	Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.	0	2b	[92, 93].
4.35.	Bildgebende Untersuchungen können zur Überwachung von Patienten mit hereditärer Pankreatitis derzeit nicht empfohlen werden.	C*	3b	[94-97]
4.36.	Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.	0	2b	[98-102]
4.37.	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom auf.	0	2b	[52, 103-113]
4.38.	Die genetische Beratung bei Patienten mit genetischen Syndromen und ihren Angehörigen erfolgt entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer.	A*		

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

5. Diagnostik

5.1. Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.1.	Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.	C [*]	3	

Tabelle 2: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen

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

[¥] Neu aufgetretene Schmerzen, die lokalisiert/gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen und nachts wahrnehmbar sind, bedürfen altersunabhängig individuell einer weiteren Abklärung. Bei hohem Verdachtslevel ggf. auch bei negativer Sonographie komplementär CT oder Endosonographie einsetzen.
^{¥¥} Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.2.	Ein neu aufgetretener oder bestehender Diabetes mellitus Typ 2 bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms sollte keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	B [*]	2b	[106, 109, 113]
5.3.	Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	B [*]	2b	[114-116]
5.4.	Eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie sollte in bestimmten Fällen (Patienten > 50 Jahre mit erstmaliger „idiopathischer“ Pankreatitis) zusätzliche Maßnahmen zum Ausschluss eines Pankreaskarzinoms auslösen.	B [*]	4 ²⁰⁰⁹	[115, 117, 118]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

5.2. Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.5.	Zur Klärung eines Tumorverdachtes sind unterschiedliche Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP geeignet.	B*	2b	[119, 120]
5.6.	Diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Detektion des Pankreaskarzinoms sind die Oberbauchsonographie, die Endosonographie, die Multidetektor-CT, sowie die MRT in Kombination mit der MRCP.	B*	3	

5.3. Histologie, Zytologie und Labordiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.7.	Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei V. a. ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert.	D*	5	
5.8.	Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA19-9 Untersuchung durchgeführt werden.	C*	2a	[121-124]
5.9.	Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte primär die Resektion erfolgen. Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie kann dann durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden, wie z. B. Metastasenverdacht bei einem anderen Malignom in der Vorgeschichte.	B*	2	[125-127]
5.10.	Sollte aufgrund differentialdiagnostischer Erwägungen dennoch eine Biopsie durchgeführt werden, so werden vorzugsweise solche Raumforderungen biopsiert, deren Punktion mit dem geringsten Komplikationsrisiko behaftet ist.	D*	5	
5.11.	Vor der Durchführung einer spezifischen palliativen Therapie ist eine biopsische Diagnosesicherung obligat, unabhängig davon, ob es sich um ein lokal fortgeschrittenes, inoperables oder um ein metastasiertes Pankreaskarzinom handelt.	B*	2a	[128]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.12.	Es wird die am besten und bei möglichst geringem Risiko zugängliche Läsion punktiert, unabhängig davon, ob es sich um den Primärtumor oder eine Metastase handelt.	D*	5	

5.4. Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.13.	Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektor-CT und die Endosonographie zu bevorzugen.	A	1 ²⁰¹¹	[129]
5.14.	Die Endosonographie als hochwertiges diagnostisches Verfahren kann zur lokalen Beurteilung eines Pankreaskarzinoms herangezogen werden.	0	1 ²⁰¹¹	[130, 131]
5.15.	Eine kontrastmittelgestützte Computertomographie der Lunge und des Abdomens/Beckens soll erfolgen, wenn eine Evaluation der Tumorausbreitung notwendig ist und keine Kontraindikationen für ein CT vorliegen.			EK
5.16.	Patienten mit einem resezierbaren Pankreaskarzinom sollten präoperativ nach einem 2-phasigen Dünnschicht-CT ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung erhalten.	B	3 und 4 ²⁰¹¹	LoE 3: [132] LoE 4: [133-136]
5.17.	Alternativ sollten sie ein FDG-PET CT erhalten um das Vorliegen einer Fernmetastasierung mit höherer Sicherheit auszuschließen.	B	1 und 2 ²⁰¹¹	Literatur: LoE 1:[137] LoE 2: [138]
5.18.	Die ERCP, die MRCP und die Skelettszintigraphie sollten nicht zur Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden.			EK

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Tabelle 3: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms [139].

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.19.	Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen.	D*	3 ²⁰⁰⁹	[140, 141]

5.5. Zystische Prozesse

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.20.	Von allen schnittbildenden Verfahren sollte das MRT mit MRCP zur Differentialdiagnostik einer zystischen Läsion des Pankreas bevorzugt eingesetzt werden.	B	5 ²⁰¹¹	[142]
5.21.	Für die weitere differentialdiagnostische Eingrenzung sollte bei Diagnosestellung einer Läsion > 1 cm oder bei diagnostischer Unsicherheit zusätzlich zur Schnittbildgebung eine Endosonographie erfolgen.	B	5 ²⁰¹¹	[142]
5.22.	Eine endosonographische Punktion zur Gewinnung von Zellen bzw. Zystenflüssigkeit und differentialdiagnostischen Eingrenzung der Läsion (Histo- bzw. zytopathologische Analyse, Bestimmung von Lipase/Amylase und CEA, molekularpathologische Analyse) kann erfolgen.	0	5 ²⁰¹¹	[142]
5.23.	Wird bei der Erstdiagnose einer zystischen Läsion oder im Verlauf klinisch oder bildgebend der Verdacht auf eine interventionsbedürftige Läsion gestellt, so sollte zur Risikoeinschätzung und/oder Interventionsplanung eine Endosonographie erfolgen.	B	5 ²⁰¹¹	[142]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.24.	Eine Endosonographie bei zystischer Pankreasläsion sollte erfolgen, um morphologische Charakteristika zu identifizieren, die helfen das Risiko für eine maligne Entartung besser zu beurteilen.	B	5 ²⁰¹¹	[142]
5.25.	Bei Diagnose einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) sollen die therapeutischen Entscheidungen in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien [142] und/oder die internationalen Leitlinien [143] erfolgen.	A	5 ²⁰¹¹	[142, 143]

Tabelle 4: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN

Größe der Läsion	Empfohlenes Prozedere
< 1 cm	MRT/CT/EUS nach 2 Jahren
> 1–2 cm ohne Malignitätskriterien*	Bildgebung 6 Monate nach Erstdiagnose, wenn konstant Kontrolle nach 2 Jahren
> 2-3 cm ohne Malignitätskriterien*	Bildgebung 6 Monate nach Erstdiagnose, wenn konstant Kontrolle nach 1 Jahr
> 1–3 cm mit Verdacht auf invasives Wachstum	Resektion

*Die Malignitätskriterien umfassen wandständige Knoten mit einer Größe ≥ 10 mm und eine Gangweite von ≥ 10 mm, zystische Seitenastdilataion > 30 mm, höhergradige Dysplasien in der Zytologie

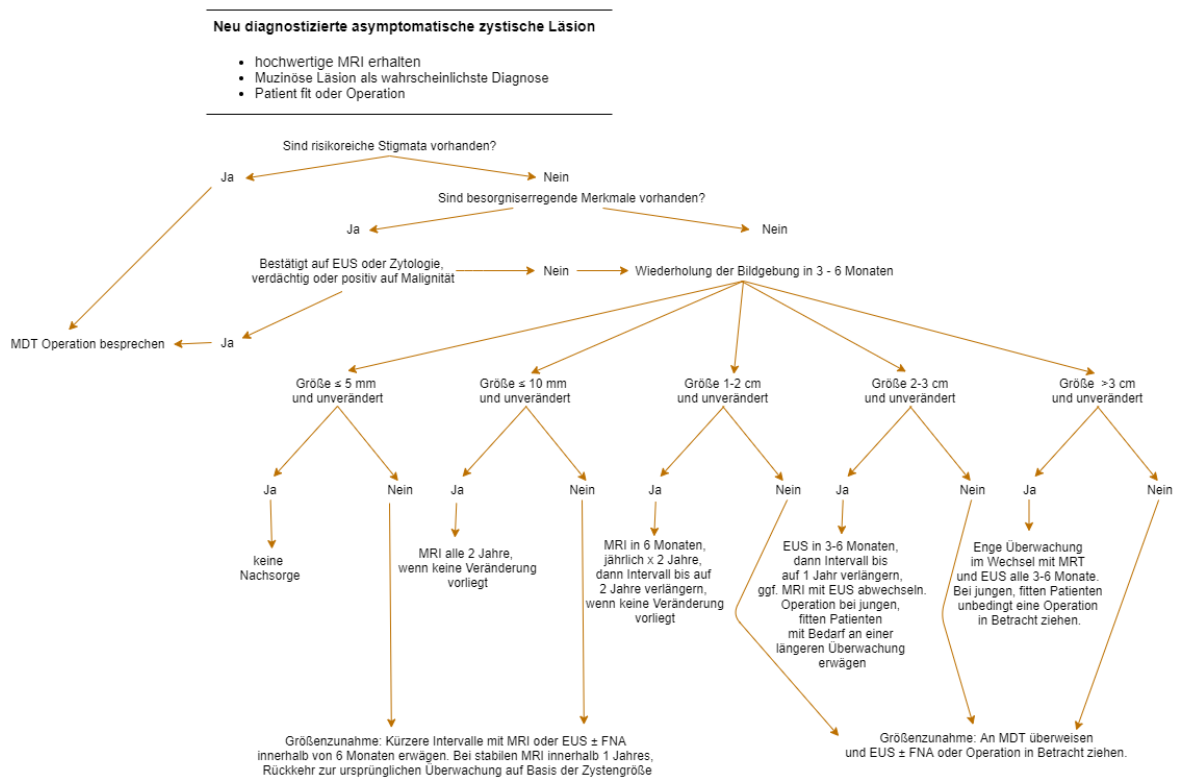


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas (Modifiziert nach [144])

5.6. Therapieevaluation in der palliativen Situation

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
5.26.	Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte prinzipiell mit der Oberbauchsonographie durchgeführt werden. Die Computertomographie sollte nur dann eingesetzt werden, wenn dieses in Studiensituationen erforderlich ist (RECIST-Kriterien) bzw. wenn die Oberbauchsonographie keine Aussage zum Verlauf erlaubt.	D*		

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

6. Chirurgische Therapie

6.1. Einleitung

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.1.	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	0	1b	[145]
6.2.	Eine ausschließliche Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Strahlentherapie sollen bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	EK		
6.3.	Operative Eingriffe beim Pankreaskarzinom sollten in einem Krankenhaus mit ≥ 20 Pankreasresektionen (OPS-Codes: 5-524 und 5-525) pro Jahr durchgeführt werden.	B	4 ²⁰¹¹	[193-207]

6.2. Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.4.	Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.	B	1b	[146-151]
6.5.	Eine präoperative Galleableitung kann erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.	EK		
6.6.	Die Staging-Laparoskopie kann bei als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen fakultativ eingesetzt werden, insbesondere bei klinischem V. a. Peritonealkarzinose oder bei Vorliegen von signifikantem Aszites.	0	1b	[140, 141, 152-161]]
6.7.	Bei fehlendem Nachweis von Peritonealmetastasen in einer diagnostischen Laparoskopie sollte keine Spülung zur Zytologiegewinnung durchgeführt werden.	B	1b	[162, 163]

6.3. Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.8.	Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	A	1a	[164-176]
6.9.	Das Alter des Patienten per se sollte kein Kriterium darstellen, von der Resektion eines Pankreaskarzinoms abzusehen.	B	1 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1 : [177-179] LoE 4 : [180-192]
6.10.	Ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 sollte eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms darstellen.	B	1 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1 : [178, 179] LoE 4 : [193-195]

Tabelle 5: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.) [196]

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

Abkürzungen:

A: „anatomical“: Verhältnisse zu den Gefäßen

B: „biological“: CA19-9 > 500 IU/ml oder befallen regionale Lymphknoten (PET-CT oder bioptisch)

C: „conditional“: ECOG-Performance-Status 2 oder höher

Neg: negativ für die o.g. Parameter

Pos: positiv für die o.g. Parameter

Weitere Kombinationen möglich: z.B. BR-BC, BR-ABC, LA-ABC etc.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.11.	<p>Bioptisch gesicherte oder im PET-CT nachgewiesene Lymphknotenmetastasen (N+) und/oder präoperative CA19-9 Werte > 500 U/ml (ohne klinisch relevante Cholestase) sind tumorbiologische Kriterien, die in der Beurteilung einer primären Resektion eines exokrinen Pankreaskarzinoms berücksichtigt werden sollten. Wenn eines dieser Kriterien vorliegt, so sollte dies zu einer Einstufung des Pankreaskarzinoms als grenzwertig resektabel führen, unabhängig von seiner konditionellen und/oder anatomisch bestehenden Resektabilität.</p>	B	5 ²⁰¹¹	[197]
6.12.	<p>Die anatomische Resektabilität des Pankreaskarzinoms in Bezug auf lokoregionäre Gefäßbeteiligung sollte anhand einer kontrastmittelverstärkten CT-Bildgebung (bei KM-Allergie: kontrastmittelverstärktes MRT) in Anlehnung an die NCCN-Kriterien eingeschätzt werden.</p> <p>Anhand dieser Kriterien sollte eine Einteilung des Pankreaskarzinoms in resektabel, grenzwertig resektabel (borderline resektabel), lokal fortgeschritten und metastasiert erfolgen.</p> <p>Für die CT-basierte Beurteilung der anatomischen Resektabilität sollte das im Hintergrundtext dargestellte Protokoll (Tabelle 6) verwendet werden.</p>		EK	
6.13.	<p>Eine Tumordinfiltration des exokrinen Pankreaskarzinoms in Nachbarorgane (Magen, Duodenum, Kolon, Nebenniere) mit in der Bildgebung resektablem Befund sollte keine Kontraindikation für eine onkologische Tumorchirurgie darstellen, sofern eine R0-Resektion erzielt werden kann.</p>		EK	
6.14.	<p>Bei Feststellung einer primären Irresektabilität und der Frage nach sekundärer Resektabilität nach Chemo- oder einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie sollte der Patient in einer Klinik mit einer hohen Fallzahl (s. 6.3.) zur Einholung einer Zweitmeinung vorgestellt werden.</p>		EK	
6.15.	<p>Bei Tumordinfiltration des Truncus coeliacus und/oder der Arteria mesenterica superior über 180° der Zirkumferenz, bei Infiltration der Aorta oder bei Infiltration der A. hepatica communis mit Kontakt zu A. hepatica propria oder Truncus coeliacus sollte keine primäre Resektion des Tumors durchgeführt werden.</p>		EK	
6.16.	<p>Bei Infiltration der V. portae ≤ 180° kann eine Resektion des Primärtumors mit Rekonstruktion der Portalvene erfolgen.</p> <p>Bei Infiltration der V. mesenterica superior und ihrer Zuflüsse ohne Rekonstruktionsmöglichkeit sollte keine Resektion des Primärtumors durchgeführt werden.</p>		EK	

Tabelle 6: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2], (modifiziert nach IAP-Guideline und Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft [196, 198])

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

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

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

Tabelle 7: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) [198]

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

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

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
Ductus hepatocholedochus (DHC):	unauffällig / Dilatation prästenotisch mit max. Durchmesser: __ mm/ Stent	
Indexläsion maximale Größe	__ mm <i>Exokrin: T1: ≤ 2cm (T1a: ≤ 0,5 cm / T1b < 1 cm / T1c: ≤ 2 cm) / T2: ≤ 4 cm / T3: > 4 cm / T4: Gefäßinfiltration;</i> <i>Neuroendokrin: T1: < 2cm / T2: 2-4 cm / T3: > 4 cm / T4: Organ- oder Gefäßinfiltration</i>	
Gefäße und Nachbarorgane		
Indexläsion mit Infiltration von Nachbarorganen	Magen / Milz / Duodenum / Jejunum / Kolon / Niere / Nebenniere	
Aszites	nein / ja: wenig / ausgeprägt / peritoneale Implantate. Lokalisation: __	
Indexläsion Gefäßinfiltration	nein / ja (von Truncus coeliacus, Arteria mesenterica superior und/oder Arteria hepatica communis, im Detail siehe unten)	
Gefäßbezug des Primärtumors (Angabe in Grad der Zirkumferenz)	<ul style="list-style-type: none"> • Aorta (ventral): nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Truncus coeliacus: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria hepatica communis: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria hepatica propria: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria gastroduodenalis (abgangsnah): nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria mesenterica superior: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Arteria lienalis: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Anatomische Gefäßvarianten: nein / akzessorische Arteria hepatica dextra / communis aus der AMS / sonstige: • __ Infiltration: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung • Vena lienalis: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung / Thrombose • Vena mesenterica superior: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung / 1. Jejunalast infiltriert / Thrombose • Pfortader: nein / ≤ 180° / > 180° / Deformierung / Thrombose / Freitext: z.B. kavernöse Transformation 	
Atherosklerose Truncus coeliacus	nein/ Stenose ca. __ %	
Atherosklerose AMS	nein/ Stenose ca. __ %	
Fernmetastasen	Nein / Ja (Lokalisation)	
Leber*	unauffällig / nachweisbare:	
Lebermetastasen*	Anzahl insgesamt: __ im Segment: __	
Messung von max. 2 Läsionen gemäß RECIST 1.1*	L01: __ (Serie / Bildnummer) L02: __ (Serie / Bildnummer)	

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
Zyste im Segment*		
Hämangiom im Segment*		
Sonstige Leberläsion*		
Lymphknoten		
Lymphknoten, lokoregionär	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __ (Serie/Bildnummer)	
Lymphknoten, distant	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __	

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.17.	Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.	A	1 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1 : [199-202] LoE 4 : [203-220]
6.18.	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen (≤ 3) eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.	A	1 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1 : [199-202] LoE 4 : [203-220]

6.4. Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.19.	Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion des Primärtumors trotz gegebener Resektabilität unterbleiben. (Empfehlung von 2013: 6.27)	B*	1 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1 : [199-202] LoE 4 : [203-220]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

6.5. Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.20.	Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden.	A	1 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1 : [199-202] LoE 4 : [203-220]
	Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen (≤ 3) im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.	0		

6.6. Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.21.	Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe sollte immer erfolgen.	B*	1c	[146, 221-223]
6.22.	Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.	B*	4	[146]

6.7. Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.23.	Die Reduktion der pankreasspezifischen Komplikationen durch eine perioperative Somatostatinprophylaxe ist durch eine Metaanalyse randomisierter Studien belegt. Die perioperative Prophylaxe mit Somatostatin kann jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten empfohlen werden, da die existierenden Studien uneinheitliche Definitionen der Pankreasfistel - mit sich eventuell daraus ergebenden Unterschieden in der Klassifikation postoperativer Komplikationen - aufweisen.	C*	1a	[224-231]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

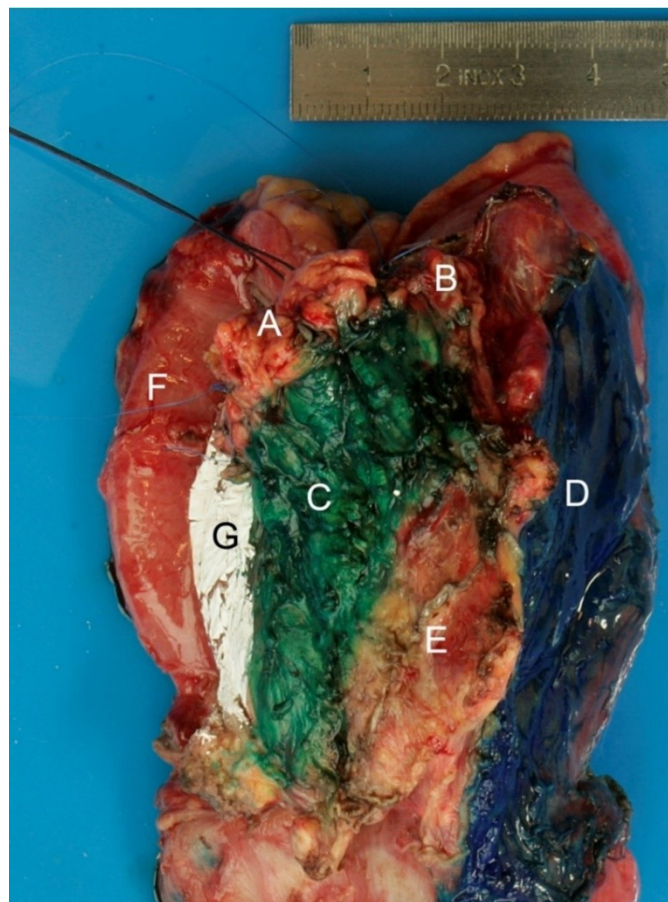
6.8. Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.24.	Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.	ST	3*	[232-238]
6.25.	Im Falle des Pankreaskopfkarzinoms beinhaltet die Resektion i. d. R. die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt. In seltenen Fällen kann bei Ausdehnung des Karzinoms nach links eine totale Pankreatektomie notwendig sein. Ggf. sollte im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderer Strukturen die Resektion entsprechend ausgedehnt werden.	ST	1c	[239-261]
6.26.	Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig.	ST	1a	[262]
6.27.	Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die in 6.25. genannten Kriterien.	ST	3	[243, 263-268]
6.28.	Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich.	ST	3	[243, 263-269]
6.29.	Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	EK		
6.30.	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten Lymphknoten im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.	A	2b	[214, 215, 217, 218, 270-284]
6.31.	Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	EK		
6.32.	Die distale Pankreatektomie kann bei Pankreaskarzinomen ohne Gefäßbeteiligung durch erfahrene Chirurgen laparoskopisch oder robotisch durchgeführt werden.	B	2 und 4 ²⁰¹¹	LoE 2 : [285] LoE 4 : [184, 286-293]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

6.9. Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.33.	Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.			EK



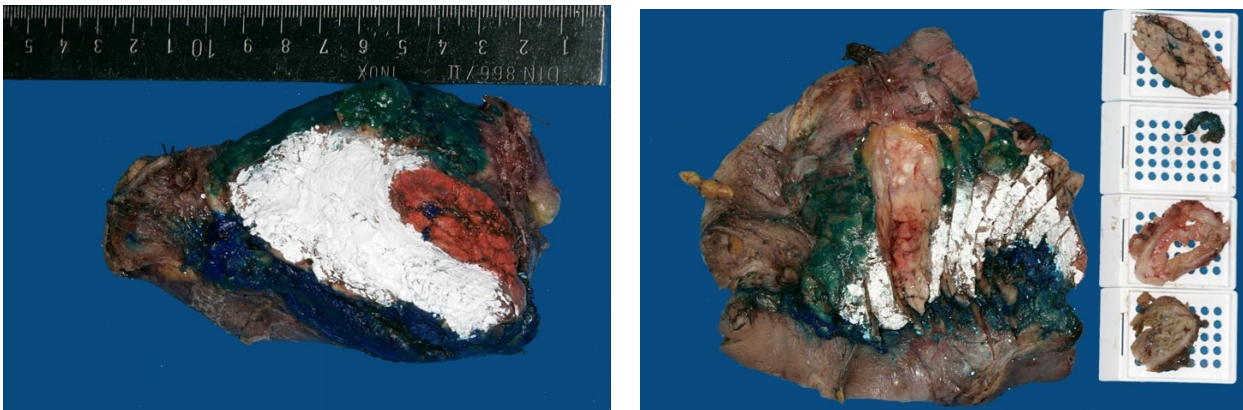


Abbildung 2: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat

Legende: A: Pankreasschnitttrand; B: D. Choledochus; C: (grüne Farbmarkierung)

Resektionsrand zu den Mesenterialgefäßen; D: (blaue Farbmarkierung) retropankreatischer Resektionsrand; E: Proc. Uncinatus;

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

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.34.	Zur Beurteilung der Tumorfreiheit kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um durch Nachresektion die Rate kurativ resezierter Pankreaskarzinome zu erhöhen.			EK

6.10. Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.35.	Die Kriterien einer R0-Resektion sind für alle Organtumore international einheitlich festgelegt. Die R-Klassifikation berücksichtigt die gesamte Situation eines Patienten. Daher ist für die Beurteilung einer R2-Situation die Information von u. U. in-situ belassenen Metastasen (z. B. Peritoneum) notwendig. Eine R1-Situation bedeutet, daß histologisch Tumorzellen am definitiven Resektionsrand nachgewiesen wurden.			EK
6.36.	Um der besonderen Situation duktaler Adenokarzinome gerecht zu werden (diskontinuierliche Tumorzellausbreitung, desmoplastische Stromareaktion), sollte das sogenannte „Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands“ (CRM-Konzept) in Analogie zum Rektumkarzinom angewandt werden, inklusive der Angabe des Abstands des Tumors zum Resektionsrand in mm.			EK

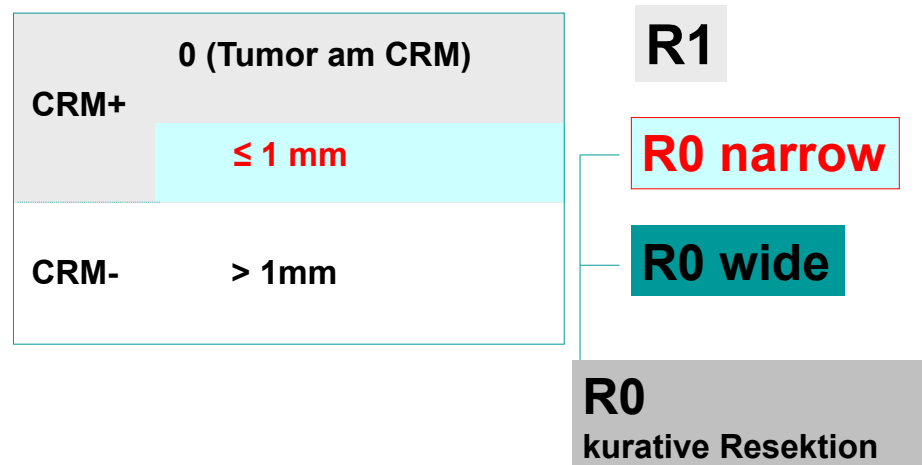


Abbildung 3: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.37.	Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorigradung sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	A	2b ²⁰⁰⁹	[214, 216, 270, 273-278, 280, 282, 284, 294-297]
6.38.	Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion sollten Bestandteil der Pathologiebefundung sein.	B	2b	[172, 175, 214, 216, 270-280, 282, 284, 294-304]

7. Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

7.1. Adjuvante Therapie

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

Allerdings liegt das Langzeitüberleben nach alleiniger Resektion immer noch unter 20 % [164]. Langzeitrezidive und Fernmetastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle [305]. Daher sind multimodale Therapiestrategien prinzipiell sinnvoll, um das Langzeitüberleben potentiell zu verbessern. Voraussetzung für eine adjuvante bzw. additive Therapie ist die kurativ intendierte Pankreasresektion (R0/R1). Zu fordern ist eine exakte histopathologische Aufarbeitung nach den in Kapitel 5 beschriebenen Kriterien. Mit der Verfügbarkeit effektiverer Chemotherapieprotokolle sollten perioperative Konzepte bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen individuell evaluiert werden.

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.1.	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1b ²⁰⁰⁹	[306-314]
7.2.	Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie nach Resektion eines Pankreaskarzinoms gibt es keine generelle Altersbeschränkung.			EK
7.3.	Eine adjuvante Chemotherapie sollte bei einem ECOG-Performance Status von 0 bis 2 durchgeführt werden.			EK
7.4.	Beim R1-resezierten Pankreaskarzinom sollte eine additive Chemotherapie über 6 Monate durchgeführt werden.	B	2b ²⁰⁰⁹	[306]
7.5.	Bei einem ECOG 0-1 soll eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erfolgen.	A	2 ²⁰¹¹	[313]
7.6.	Bei einem ECOG > 1-2 sollten die folgenden Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) Gemcitabin+Capecitabin	B	2 ²⁰¹¹	[306-308, 310]
7.7.	Bei einer Gemcitabin-Unverträglichkeit sollte alternativ eine adjuvante Therapie mit 5-FU erfolgen.	B	2 ²⁰¹¹	[310]
7.8.	Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	B	2 und 4 ²⁰¹¹	LoE 2: [315, 316] LoE 4: [317]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.9.	Die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sollte 6 Monate betragen.			EK
7.10.	Nach einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisierten, kontrollierten Studien keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.	B	1-4 ²⁰¹¹	LoE 1:[309, 318] ; LoE 2:[308, 319-327] ; LoE 3:[328] ; LoE 4:[329, 330]
7.11.	Eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion beim Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	B	2b	[319, 325, 326, 328, 331, 332]

7.2. Neoadjuvante Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.12.	Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	B	1, 2 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1: [333-336] LoE 2: [337, 338] LoE 4: [339-346]
7.13.	Bei Patienten mit einem als borderline resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.	B	1-4 ²⁰¹¹	LoE 1: [347], LoE 2:[338], LoE 3:[348], LoE 4: [349-352]
7.14.	Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom soll eine initiale Chemotherapie durchgeführt werden. Eine initiale Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie sollte bei Patienten mit als lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	A	2 und 4 ²⁰¹¹	LoE 2: [353, 354]; LoE 4: [355-360]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.15.	Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) sollte außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	B	2b	[361-369]
7.16.	Sogenannte Targeted Therapies, immuntherapeutische Ansätze und Hyperthermiekonzepte sollten außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms nicht angewendet werden.	EK		
7.17.	In der Systemtherapie des initial als borderline resektabel oder lokal fortgeschritten eingeschätztem Pankreaskarzinom sollte eine Kombinationschemotherapie erfolgen. Folgende Chemotherapieprotokolle können eingesetzt werden: a) FOLFIRINOX b) Gemcitabin plus nab-Paclitaxel	B	1 und 4 ²⁰¹¹	LoE 1: [370] ; LoE 4 : [357, 359, 360]

7.3. Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
7.18.	Bei einem initial als borderline-resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte nach einer neoadjuvanten Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration erfolgen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können. (*1) Bei einem als lokal fortgeschritten eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte nach einer neoadjuvanten Therapie und mindestens stabiler Erkrankung (stable disease) in einer Schnittbildgebung eine chirurgische Exploration erfolgen, um die sekundäre Resektabilität mit dem Ziel einer R0-Resektion adäquat beurteilen zu können. Die Patienten sollten in einem Zentrum (siehe Empfehlung 6.3.) mit entsprechender Erfahrung vorgestellt werden. (*2)	B	3 und 4 ²⁰¹¹	LoE 3: [371, 372]; LoE 4: [373-375]

8. Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

8.1. Einführung

Seit den Studien von Mallinson [376], Palmer [377] und Glimelius [378] hat sich die Chemotherapie in der Palliativsituation gegenüber der rein supportiven Therapie hinsichtlich des Überlebens der Patienten und der Lebensqualität als überlegen erwiesen. Dies wurde auch in einer Cochrane-Analyse bestätigt [379].

Standardoptionen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms sind FOLFIRINOX und Gemcitabin+nabPaclitaxel. Bei reduziertem Allgemeinzustand ist auch eine Monotherapie mit Gemcitabin gut etabliert [380]. Der PARP-Inhibitor Olaparib stellt die erste molekular zielgerichtete Behandlungsoption als Erhaltungstherapie für die kleine Subgruppe von Patienten mit BRCA-1/2-Keimbahnmutationen nach mindestens 16-wöchiger Platin-basierter Vorbehandlung dar. Allen Patienten sollte nach Möglichkeit die Option einer Zweitlinientherapie angeboten werden.

Der Stellenwert einer Strahlentherapie nach vorangegangener Chemotherapie liegt nach bisherigen Kenntnissen vor allem in einer längeren lokalen Tumorkontrolle. Phase-III Studien, die in dieser Konstellation einen Überlebensvorteil belegen, liegen nicht vor [353].

8.2. Indikation zur Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.1.	Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 zur Verbesserung der Lebensqualität, des klinischen Benefits und der Überlebenszeit eine palliative Chemotherapie angeboten werden.	A	5 ²⁰¹¹	[381]
8.2.	Es gibt keine Daten, welche die optimale Dauer der Tumortherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom festlegen. Die Dauer der Behandlung richtet sich daher nach der Verträglichkeit und den Behandlungszielen.	ST	5 ²⁰¹¹	
8.3.	In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, Gemcitabin+nabPaclitaxel und Gemcitabin+Erlotinib sowie die Monotherapie mit Gemcitabin.	ST	2 ²⁰¹¹	[380, 382-384]
8.4.	Die Wahl des optimalen Therapieregimes richtet sich vorrangig nach dem ECOG-Performance Status, der Komorbidität und der Präferenz des Patienten.	ST	5 ²⁰¹¹	[381]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.5.	Patienten mit einem ECOG Performance Status 0-1 profitieren von Kombinationschemotherapien. Diesen Patienten sollten in der Erst- und Zweitlinientherapie Kombinationstherapien angeboten werden. Dagegen sollten Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 eher mit einer Monotherapie behandelt werden. In jedem Fall sollen die Patienten frühzeitigen Zugang zu supportiven Behandlungsoptionen haben.	B	5 ²⁰¹¹	[381]

8.3. Monochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.6.	Wenn Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom eine Monochemotherapie erhalten, dann ist Gemcitabin einer 5-FU Monotherapie vorzuziehen.	A	5 ²⁰¹¹	[381]
8.7.	Eine Monotherapie mit Gemcitabin sollte Patienten angeboten werden, die aufgrund eines ECOG Performance Status 2 und/oder ihres Komorbiditätsprofils eine Kombinationstherapie nicht tolerieren oder diese nicht präferieren.	B	5 ²⁰¹¹	[385]
8.8.	Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 3 oder mit schlecht kontrollierter Komorbidität können bei Fortführung der onkologischen Behandlung tumorspezifische Therapien im Rahmen von Einzelfallentscheidungen erhalten.	0	5 ²⁰¹¹	[385]
8.9.	Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000mg/m ² über 30 Minuten) verabreicht werden.	A	2 ²⁰¹¹	[386]
8.10.	5-FU mit oder ohne Folinsäure soll nicht als alleinige Erstlinientherapie eingesetzt werden.	A	2 ²⁰¹¹	[380]

8.4. Kombinationstherapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.11.	FOLFIRINOX soll Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status von 0-1, günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz, adäquate Möglichkeiten der Supportivtherapie	A	5 ²⁰¹¹	[385, 387]
8.12.	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX nicht tolerieren oder nicht präferieren.	0	5 ²⁰¹¹	[381]

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.13.	Die Kombination von Gemcitabin mit nab-Paclitaxel soll Patienten angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status 0-1, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz, adäquate Supportivtherapie	A	5 ²⁰¹¹	[385]
8.14.	Die Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen wie 5-Fluorouracil, Capecitabin oder S1 ist kein Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms.	B	1 ²⁰¹¹	[388, 389]
8.15.	Die Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin, Cisplatin, Cisplatin/Epirubicin/5-FU, Pemetrexed, Docetaxel oder Exatecan ist kein Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms.	B	1 ²⁰¹¹	[390]

8.5. Molekularbiologisch gezielte Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.16.	Alternativ zur Gemcitabin Monotherapie kann beim metastasierten Pankreaskarzinom eine Kombinationstherapie aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib eingesetzt werden	0	5 ²⁰¹¹	[385]
8.17.	Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.	B	2 ²⁰¹¹	[382, 391, 392]
8.18.	Weitere Kombinationen von Gemcitabin mit sogenannten "Targeted Therapies" wie Cetuximab, Bevacizumab oder Axitinib besitzen keinen Stellenwert in der Therapie des Pankreaskarzinoms und sollen außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht eingesetzt werden. Diese Kombinationen werden nicht empfohlen.	A	1 ²⁰¹¹	[393-395]

8.6. Therapie in molekularen Subgruppen

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.19.	Bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-1/2 Keimbahnmutation sollte eine Platin-basierte Erstlinientherapie bevorzugt werden.	B	2 und 4 ²⁰¹¹	LoE 2: [396] LoE 4:[397]
8.20.	Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom, die grundsätzlich für eine Platin-basierte Therapie geeignet sind, sollte das Vorliegen einer BRCA1/2 Keimbahnmutation evaluiert werden, um Platin-sensible Patienten frühzeitig zu identifizieren und die Option einer Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor zu klären.	A	2 ²⁰¹¹	[398]
8.21.	Bei Vorliegen einer gBRCA1/2 Mutation haben Substanzen, die wie PARP-Inhibitoren in DNA Reparaturmechanismen eingreifen, einen Stellenwert in der Erhaltungstherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms nach Platin-basierter Vortherapie.	ST	2 ²⁰¹¹	[398]
8.22.	Immuncheckpoint-Inhibitoren sind dann besonders effektiv, wenn eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bzw. Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) vorliegt. Die Bestimmung dieser Parameter ist daher die Voraussetzung für eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom.	ST	5 ²⁰¹¹	[385]
8.23.	Immuntherapien mit Checkpointinhibitoren können nach Ausschöpfen aller therapeutischen Optionen beim Pankreaskarzinom eingesetzt werden, wenn eine DNA Mismatch Reparatur Defizienz (MMRd) bzw. eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h) vorliegen.	0	5 ²⁰¹¹	[385]

8.7. Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.24.	Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden.	A	5 ²⁰¹¹	[385]
8.25.	Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: Karnofsky Performance Status $\geq 70\%$, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz.	B	5 ²⁰¹¹	[385]
8.26.	Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung kann eine Zweitlinientherapie mit 5-FU und Oxaliplatin (OFF-Regime) dann angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: ECOG ≤ 2 , periphere Polyneuropathie CTCAE Grad ≤ 2 , relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz.	0	5 ²⁰¹¹	[385]
8.27.	Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX eine Tumorprogression auftritt.	B	2 ²⁰¹¹	[383]
8.28.	Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil kann in der Zweitlinientherapie angeboten werden, wenn ein ECOG Performance Status von ≤ 2 oder eine Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet	0	5 ²⁰¹¹	[385]
8.29.	Es gibt keine Daten, welche den Nutzen einer Drittlinientherapie oder späteren Therapielinie unterstützen. Bei Applikation späterer Therapielinien (> 2) steht daher die Betrachtung des Verhältnisses von Nutzen und Nebenwirkungen deutlich vermehrt im Vordergrund.	ST	5 ²⁰¹¹	[385]

8.8. Rolle der Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.30.	Eine Radio-(Evidenzlevel 3) bzw. Radiochemotherapie (Evidenzlevel 2) kann Patienten bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem nicht-metastasierten Pankreaskarzinom zur Verbesserung der lokalen Kontrolle angeboten werden, bei denen während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist.	0	2 und 3 ²⁰¹¹	LoE 2: [353] ; LoE 3:[399]
8.31.	Das radioonkologische Bestrahlungskonzept sollte aus einer normofraktionierten simultanen Radiochemotherapie bestehen (Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy, Gesamtdosis von ca. 50 Gy).	B	1 ²⁰¹¹	[400]
8.32.	Im Rahmen sequentieller Radiochemotherapien können hypofraktionierte intensitätsmodulierte Strahlentherapien durchgeführt werden. Unter konsequentem Einsatz stereotaktischer und bildnavigierender Techniken können bei strikter Beachtung der intestinalen Toleranzdosen Einzeldosen von mehr als 3 Gy eingesetzt werden, bevorzugt im Rahmen prospektiver Studien.	0	3 ²⁰¹¹	[399]
8.33.	Als Kombinationspartner können entweder Gemcitabin oder Capecitabin eingesetzt werden. Die Auswahl sollte nach dem vertretbaren Toxizitätsprofil getroffen werden.	0	1 und 2 ²⁰¹¹	LoE 1:.[401]; LoE 2: [402]
8.34.	Eine palliative Strahlentherapie sollte nur bei symptomatischen Metastasen bzw. Metastasen mit drohender Symptomatik durchgeführt werden (insbesondere Skelett- und zerebrale Metastasen). Ziel ist die Symptomkontrolle oder die Vermeidung von durch Metastasen bedingten Komplikationen.	EK		

9. Supportive Therapie und Nachsorge

9.1. Schmerztherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.1.	Für die Diagnostik und Therapie von Schmerzen beim Pankreaskarzinom gelten die allgemeinen Regeln der Tumorschmerztherapie. Das WHO-Stufenschema ist zur medikamentösen Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom geeignet. Andere geeignete Schemata gibt es derzeit nicht. Es muss berücksichtigt werden, dass die Stärke und das Auftreten von Schmerzen beim Pankreaskarzinom von der Nahrungsaufnahme abhängig sein können. Das Behandlungsschema ist entsprechend zu adaptieren (Zusatzdosis ermöglichen). Auch haben invasive neuroablative Verfahren (insbesondere die Coeliacusblockade) beim Pankreaskarzinom einen Stellenwert.	B*	3	[403-408]
9.2.	Es gibt keine spezifischen Kriterien, die die Medikamentenauswahl zur Tumorschmerztherapie beim Pankreaskarzinom beeinflussen. Dies gilt für den Einsatz von Nicht-Opioiden (NSAR, COXIBE, Metamizol, Paracetamol).	D*	4	
9.3.	Diese Empfehlung gilt auch für den Einsatz und die Auswahl von Opioiden. Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz.	A*	1b	[409, 410]
9.4.	Beim Pankreaskarzinom sind keine bestimmten Applikationswege (oral oder transdermal) für die Opioid-Gabe zu bevorzugen. Mögliche gastrointestinale Probleme, insbesondere Obstipation, die auf Grund von Motilitätsstörungen entstehen können, sind zu berücksichtigen.	D*	3	[411, 412]
9.5.	Der Einsatz von Adjuvantien sollte nach dem WHO-Stufenschema erfolgen. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz von Adjuvantien wie z. B. Antiemetika beim Pankreaskarzinom vor.	B	3	[407, 413]
9.6.	Invasive Therapieverfahren (vorzugsweise die subcutane oder intravenöse Opioidgabe, ggf. rückenmarksnahe Opioidgabe) können indiziert sein, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden kann.	D*	3	[414]

* * Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.7.	Grundsätzlich kann eine Coeliacusblockade zur Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom bei einigen Patienten indiziert sein.	C*	1b	[415]
9.8.	Ausreichende Studien zum optimalen Zeitpunkt einer Coeliacusblockade liegen nicht vor.	D ⁺	4	
9.9.	Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.	C ⁺	4	[416]
9.10.	Der Stellenwert einer thorakoskopischen Splanchniektomie zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom kann nicht abschließend beurteilt werden. Es handelt sich wegen seiner Invasivität um ein Reserveverfahren.	D ⁺	3	[417]
9.11.	Die Indikation für eine Strahlentherapie mit dem alleinigen Ziel einer Schmerztherapie bildet beim Pankreaskarzinom die Ausnahme.	D ⁺		
9.12.	Pankreasenzyme sind zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom nicht geeignet.	D ⁺	5	
9.13.	Eine psychoonkologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein.	B ⁺	5	

9.2. Ernährung und Tumorkachexie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.14.	Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. Im Allgemeinen sollte bei Patienten mit malignen Tumoren aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“). Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes beitragen.	B ⁺	3	[418]
9.15.	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom unter Strahlentherapie gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. In der Leitlinie „Enterale Ernährung“ der DGEM 2003 ist hierzu vermerkt: „Bei Bestrahlungen im Abdomen ist eine routinemäßige enterale Ernährung nach der vorliegenden Datenlage nicht indiziert“.	D ⁺	5	[419]

* * Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.16.	In physiologischen, d. h. in der Nahrung vorkommenden Mengen sind Vitamine, Spurenelemente und andere Mikronährstoffe wichtige Bestandteile einer ausgewogenen Kost. Hingegen gibt es keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in sog. pharmakologischer Dosierung. Ebenso fehlt ein Unbedenklichkeitsnachweis.	B*	5	[419, 420]
9.17.	Bei den Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Pankreatektomie oder bei langdauernder Pankreasgangobstruktion sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten. Bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Beim Vorliegen eines pankreopriven Diabetes ist der Patient mit Insulin nach den gängigen Prinzipien zu behandeln. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen.	B*	4	
9.18.	Es gibt für mehrere Substanzen, z. B. Ibuprofen, Megesterolacetat, Steroide, Thalidomid und Cannabinoide einzelne positive Studien, ohne dass der klinische Stellenwert für eine medikamentöse Therapie zur Appetitanregung bei Patienten mit Tumorkachexie bei metastasiertem Pankreaskarzinom abschließend beurteilt werden kann.	D*	1b-3	[421-424]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

9.3. Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.19.	Ein wesentliches Behandlungsziel der supportiven Therapie ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität. Dabei sollte gezielt nach belastenden Symptomen (z. B. Fatigue, Juckreiz, Diarrhoe, Obstipation usw.) gefragt und deren Behandlung angestrebt werden.	B*	5	
9.20.	Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.	A*	1a	[425]
9.21.	Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.	B*	2b	[426, 427]
9.22.	Die perkutane transhepatische Cholangiodrainage, PTCD, ist in der Palliativtherapie des Pankreaskarzinoms bei nicht möglicher endoskopischer Therapie (z. B. bei tumorbedingten Duodenalstenosen) sinnvoll. Die PTCD ist auch bei frustanem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.	B*	3	[428]
9.23.	Ein chirurgischer Eingriff mit dem alleinigen Ziel der Anlage einer biliodigestiven Anastomose bleibt sicher die Ausnahme. Stellt sich jedoch während eines kurativ intendierten chirurgischen Eingriffs eine Irresektabilität heraus, ist bei Cholestase und zu erwartender längerer Überlebenszeit die Anlage einer biliodigestiven Anastomose indiziert. Dabei muss zwischen Patienten mit peritonealer Aussaat oder Lebermetastasen differenziert werden.	B*	5	
9.24.	Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben.	B*	2	[429-431]
9.25.	Vor einer therapeutischen Intervention muss zunächst ein mechanisches Abflusshindernis auf jeden Fall ausgeschlossen werden. Bei einem mechanischen Hindernis ist entsprechend zu verfahren. Danach kann ein Versuch einer Langzeitgabe von Antibiotika unternommen werden.	B*	5	

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.26.	Bei einer Tumor-bedingten funktionellen Magenausgangsstenose ist ein medikamentöser Therapieversuch gerechtfertigt, wobei die Medikamente Metoclopramid und Erythromycin im Vordergrund stehen. Eine endoskopische Stentanlage und eine chirurgische Intervention sind nicht empfehlenswert.	D [*]	5	
9.27.	Bei einer Tumor-bedingten Obstruktion im Duodenum stehen grundsätzlich zwei palliative Therapieverfahren zur Verfügung: die endoskopische Stentanlage und die chirurgische Gastroenterostomie. Eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren konnte aufgrund der vorliegenden Literatur nicht gezeigt werden.	B	3	[432, 433]
9.28.	Wird intraoperativ eine Irresektabilität diagnostiziert, erscheint nach vorliegenden Daten die Anlage einer prophylaktischen Gastroenterostomie sinnvoll.	C	2b	[434]
9.29.	Granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF bzw. GM-CSFs) haben keinen Stellenwert in der supportiven Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.	A	1	[435]
9.30.	Erythrozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (Erythropoetin) können unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei chronischer Tumoranämie) einen Stellenwert haben.	A	1	[436, 437]
9.31.	Amifostin oder andere Zytoprotektiva haben keinen Stellenwert bei der Chemo- und/oder Radiotherapie beim Pankreaskarzinom.	A	1	[438]

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

9.4. Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
9.32.	Zur Messung der Lebensqualität steht mit dem QLQ-C30 und dem zugehörigen spezifischen Pankreasmodul	D*	5	

9.5. Nachsorge

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

9.6. Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms

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

* Empfehlungsgrad nach Oxford-Schema, siehe Tabelle 15

10. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [439]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Pankreaskarzinom 2013, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Pankreaskarzinom, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Pankreaskrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport siehe (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>) dargelegt.

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

Tabelle 8: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 1: R0-Resektion (seit 2013)		
<p>Z: Patienten des Nenners mit R0-Resektion</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms und Resektion</p>	<p>Empfehlung 6.8.:</p> <p>Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).</p>	<p>LoE 1a-</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen</p>
QI 2: LK- Entfernung (seit 2013, modifiziert 2021)		
<p>Z: Patienten des Nenners mit Entfernung von mind. 12 LK</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms (ohne NEC/NET) und operativer Resektion</p>	<p>Empfehlung 6.29.:</p> <p>Bei Resektion des Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.</p>	<p>EK; Qualitätsziel: Mind. 12 regionäre LK im OP-Präparat</p> <p>Anmerkung: Operative Resektion: Pankreaskopfresektion, Linksresektion, Pankreatektomie</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 3: Inhalt Pathologieberichte (modifiziert 2021)		
<p>Z: Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe von: pT, pN, M Tumorgrading Verhältnis von befallenen zu entfernten LK</p> <p>N: Alle Patienten mit Pankreaskarzinom und Tumorresektion</p>	<p>Empfehlung 6.30.: Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll das Verhältnis von befallenen zu insgesamt entfernten LK im pathologisch-histologischen Befundbericht angegeben werden.</p> <p>Empfehlung 6.37.: Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.</p>	<p>LoE 2b</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte</p>
QI 4: Adjuvante Chemotherapie (modifiziert 2021)		
<p>Z: Patienten des Nenners mit adjuvanter Chemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III (ohne NET/NEC) und R0-Resektion</p>	<p>Empfehlung 7.1.: Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.</p>	<p>LoE 1b</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie</p>
QI 5: Palliative Chemotherapie (modifiziert 2021)		
<p>Z: Patienten des Nenners mit palliativer Chemotherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2 M0 und M1 ohne Resektion und mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, mit sekundärer Metastasierung (M1) ohne Metastasenresektion</p>	<p>Empfehlung 8.1.: Beim metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom soll bei einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 zur Verbesserung der Lebensqualität, des klinischen Benefits und der Überlebenszeit eine palliative Chemotherapie angeboten werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig palliative Chemotherapie bei metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ECOG 0-2</p>

Qualitätsindikator	Zugrundeliegende Empfehlung	Evidenzbasis/ Anmerkungen
QI 6: Keine primäre Resektion bei metastasiertem Pankreaskarzinom (neu 2021)		
<p>Z: Patienten des Nenners mit primärer Resektion des Tumors</p> <p>N: Alle Patienten mit Erstdiagnose duktales Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC) mit Fernmetastasen (= Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen (M1) geltende Lymphknoten-metastasen)</p>	<p>Empfehlung 6.17: Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen, Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.</p>	<p>LoE 1 und 4</p> <p>Qualitätsziel: Keine primäre Tumorresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit nachgewiesenen Fernmetastasen</p>
QI 7: Zweitlinientherapie (neu 2021)		
<p>Z: Patienten des Nenners mit Zweitlinientherapie</p> <p>N: Alle Patienten mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2 und Progress unter palliativer Erstlinientherapie</p>	<p>Empfehlung 8.24: Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Zweitlinientherapie bei Progress unter Erstlinientherapie und ECOG ≤ 2</p>

11. Anhänge

11.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

11.1.1. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 9](#) sind die beteiligten Personen der 2. Aktualisierung (2021) aufgelistet. Die Autoren, die an der ersten Auflage (2006) und an der 1. Aktualisierung (2013) beteiligt waren, sind in den Vorgängerversionen im Leitlinien-Archiv unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/> aufgeführt.

Tabelle 9: Beteiligte Personen und Organisationen an der 2. Aktualisierung (2021)

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

Autoren	Organisation
Grützmann, Robert Prof. Dr.	Externer Experte
Gubler, Christoph PD Dr.	Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) (Beobachterstatus)
Hackert, Thilo Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV)
Heinemann, Volker Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG (AIO)
Herrmann, Ken Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Hornemann, Beate	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)
Keck, Tobias Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e. V. (DGAV), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreaserkrankungen (CALGP), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Kestler, Angelika Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Kunzmann, Volker Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Mayerle, Julia Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Michl, Patrick Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Neuendorf, Horst	Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. (AdP)
Ockenga, Johann Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)
Oettle, Helmut Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Reinacher-Schick, Anke Prof. Dr.	Externe Expertin
Reudelsterz, Christine Dipl. Oec. Troph.	Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO)
Rückher, Johannes Dr.	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Bereich Zertifizierung
Rühling, Bernd	Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. (AdP)

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

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

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

Die Erarbeitung der Kapitel erfolgte in Arbeitsgruppen, deren Mitglieder in [Tabelle 10](#) aufgeführt sind. Weitere Informationen zu den Mitgliedern der Arbeitsgruppen können dem Leitlinienreport entnommen werden. Die AG-Leiter sind jeweils durch Hervorhebungen gekennzeichnet.

Tabelle 10: Mitglieder der Arbeitsgruppen

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

Die Mitglieder der Steuergruppe (Tabelle 11) werden von den an der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften im Einvernehmen mit den Leitlinienkoordinatoren benannt. Sie übernehmen jeweils Verantwortung für einen Themenkomplex des Updates. Die Steuergruppe legt die Schlüsselfragen (s. Kapitel Zielsetzung und Fragestellung) für das Update der Leitlinie fest und priorisiert die Bearbeitung der Fragen zeitlich. Dabei werden bei Bedarf z.B. durch Vorhandensein neuer relevanter Daten, auch unterjährig Adjustierungen vorgenommen, die in der Steuergruppe erarbeitet und beschlossen werden. Die Mitglieder der Steuergruppe fungieren zugleich als Leiter der jeweiligen Arbeitsgruppen. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen wurden von den an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften benannt und werden den Arbeitsgruppen unter dem Gesichtspunkt, dass dort eine möglichst breite Expertise für die zu bearbeitenden Fragestellungen sichergestellt ist, zugeordnet. Über eine Internet-basierte Plattform steht den einzelnen Arbeitsgruppen eine Kommunikations- und Arbeitsplattform zur Verfügung, die eine schnelle Bearbeitung und Abstimmung der einzelnen Fragen ermöglicht. Einmal pro Jahr wird eine Konsensuskonferenz, ggf. als

Präsenztreffen, durchgeführt, in dem die von den Arbeitsgruppen erstellten Empfehlungen zu den einzelnen Themenkomplexen diskutiert und abgestimmt werden.

Tabelle 11: Steuergruppe

Steuergruppe (alphabetisch, Koordinatoren fett markiert)

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

11.1.2. Patientenbeteiligung

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

11.1.3. Methodische Begleitung bei der 2. Aktualisierung

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

CGS Usergroup:
Torsten Karge, Berlin

11.2. Methodische Erläuterungen

11.2.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

In der Aktualisierung 2020/2021 wurden zur Klassifikation der eingeschlossenen Studien die Levels of Evidence des Oxford Centre for Evidence Based Medicine von 2011 verwendet (siehe [Tabelle 12](#)). Studien mit relevanten methodischen Mängeln wurden analog zum Vorgehen der 1. Aktualisierung nicht abgewertet, sondern mit einem Minus-Zeichen versehen. Für in dieser Aktualisierung nicht bearbeitete Empfehlungen wurden die Evidenzlevel beibehalten. Es erfolgte eine Kennzeichnung des jeweils genutzten Systems, z.B. 2011.

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde für die 2012/1013 aktualisierten Kapitel [6](#), [7](#) und [8](#) das aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence based Medicine von 2009 verwendet. Die Klassifikation von Studien im System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine sieht eine Abwertung des Evidenzlevel (Level of Evidence) bei methodischen Mängeln der Studie vor (z. B. Drop out

>20 %, weite Konfidenzintervalle, unzureichende Randomisierungsverfahren). Bei den Bewertungen in dieser Leitlinie wurden Studien bei relevanten methodischen Mängeln nicht im Rang abgewertet, sondern durch ein Minus-Zeichen gekennzeichnet (z. B. 1a-).

Bei der Erstellung der übrigen Kapitel in 2006 wurde eine ältere, modifizierte Version des Systems aus Oxford verwendet (siehe [Tabelle 14](#))

Tabelle 12: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence)

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

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

Tabelle 13: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2012/2013 (Oxford-Schema)

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

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		Derivation of CDR or validated on split-sample only	validated only on splitsample or databases		evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes Research
3a	SR (with homogeneity) of casecontrol studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual case-control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without	Expert opinion without	Expert opinion without	Expert opinion without	Expert opinion without explicit critical

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

Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006

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

11.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel [11.2.3](#)) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien (nach Oxford-Schema, siehe Kapitel [11.2.1](#)) sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung wurden in der Version von 2006 die zu diesem Zeitpunkt vom Oxford Centre for Evidence based Medicine vorgeschlagenen vier Empfehlungsgrade (A-D, siehe [Tabelle 14](#)) verwendet. Diese spiegeln in zusammengefasster Form die zugrundeliegenden Studientypen bzw. Evidenzgraduierungen wieder.

Tabelle 15: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006

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

Für die Aktualisierungen wurden demgegenüber die im OL-Programm üblichen drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 16](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Bei der Empfehlungsgraduierung wurden in allen Versionen der Leitlinienebenen dem Design und der Qualität der zugrundeliegenden Studien folgende Aspekte berücksichtigt:

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

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

Die OL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt (siehe Leitlinienreport). Am Ende dieses Gruppenprozesses wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel [11.1.1](#)) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen sind entsprechend den Kategorien in der folgenden Tabelle den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 16: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013 und 2021

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

Tabelle 17: Konsensusstärke

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

11.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

11.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 16](#).

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO] [87-89]	26
Tabelle 2: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen	28
Tabelle 3: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms [139].	31
Tabelle 4: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN	32
Tabelle 5: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.) [196]	35
Tabelle 6: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2], (modifiziert nach IAP-Guideline und Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft [196, 198]).....	37
Tabelle 7: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) [198].....	38
Tabelle 8: Qualitätsindikatoren	61
Tabelle 9: Beteiligte Personen und Organisationen an der 2. Aktualisierung (2021).....	64
Tabelle 10: Mitglieder der Arbeitsgruppen	67
Tabelle 11: Steuergruppe.....	68
Tabelle 12: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence)	69
Tabelle 13: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2012/2013 (Oxford-Schema)	71
Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006	74
Tabelle 15: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006	75
Tabelle 16: Schema der Empfehlungsgraduierung für die aktualisierten Empfehlungen aus 2013 und 2021	75
Tabelle 17: Konsensusstärke	76

13. Literaturverzeichnis

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

29. Silvera, S.A., et al., *Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada)*. *Cancer Causes Control*, 2005. **16**(4): p. 431-6.
30. Schernhammer, E.S., et al., *Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(9): p. 2098-105.
31. Lin, Y., et al., *Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk*. *Int J Cancer*, 2002. **99**(5): p. 742-6.
32. Michaud, D.S., et al., *Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. **10**(5): p. 429-37.
33. Silverman, D.T., *Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews*. *Teratog Carcinog Mutagen*, 2001. **21**(1): p. 7-25.
34. Brown, L.M., *Epidemiology of alcohol-associated cancers*. *Alcohol*, 2005. **35**(3): p. 161-8.
35. Ye, W., et al., *Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer*. *Gut*, 2002. **51**(2): p. 236-9.
36. Talamini, G., et al., *Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer*. *Dig Dis Sci*, 1999. **44**(7): p. 1303-11.
37. MacMahon, B., et al., *Coffee and cancer of the pancreas*. *N Engl J Med*, 1981. **304**(11): p. 630-3.
38. Gullo, L., Pezzilli, and A.M. Morselli-Labate, *Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. The Italian Pancreatic Cancer Study Group*. *Pancreas*, 1995. **11**(3): p. 223-9.
39. Lyon, J.L., et al., *Coffee consumption and the risk of cancer of the exocrine pancreas: a case-control study in a low-risk population*. *Epidemiology*, 1992. **3**(2): p. 164-70.
40. Harnack, L.J., et al., *Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997. **6**(12): p. 1081-6.
41. Qiu, D., et al., *Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study*. *J Epidemiol*, 2005. **15 Suppl 2**: p. S157-67.
42. Tavani, A. and C. La Vecchia, *Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999*. *Eur J Cancer Prev*, 2000. **9**(4): p. 241-56.
43. La Vecchia, C., et al., *Tea consumption and cancer risk*. *Nutr Cancer*, 1992. **17**(1): p. 27-31.
44. Nagano, J., et al., *A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan)*. *Cancer Causes Control*, 2001. **12**(6): p. 501-8.
45. Hemminki, K., C. Dong, and P. Vaittinen, *Cancer risks to spouses and offspring in the Family-Cancer Database*. *Genet Epidemiol*, 2001. **20**(2): p. 247-57.
46. Hemminki, K. and Y. Jiang, *Cancer risks among long-standing spouses*. *Br J Cancer*, 2002. **86**(11): p. 1737-40.
47. Nilsen, T.I. and L.J. Vatten, *A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway*. *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(7): p. 645-52.
48. Berrington de Gonzalez, A., S. Sweetland, and E. Spencer, *A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 2003. **89**(3): p. 519-23.
49. Michaud, D.S., et al., *Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer*. *Jama*, 2001. **286**(8): p. 921-9.
50. Patel, A.V., et al., *Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(2): p. 459-66.
51. Rapp, K., et al., *Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria*. *Br J Cancer*, 2005. **93**(9): p. 1062-7.
52. Larsson, S.C., et al., *Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts*. *Br J Cancer*, 2005. **93**(11): p. 1310-5.
53. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. **15**(5): p. 879-85.
54. Silverman, D.T., et al., *Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews*. *J Natl Cancer Inst*, 1998. **90**(22): p. 1710-9.
55. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland)*. *Cancer Causes Control*, 2002. **13**(5): p. 417-26.
56. Hanley, A.J., et al., *Physical activity, anthropometric factors and risk of pancreatic cancer: results from the Canadian enhanced cancer surveillance system*. *Int J Cancer*, 2001. **94**(1): p. 140-7.
57. Coughlin, S.S., et al., *Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults*. *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(10): p. 915-23.
58. Lin, Y., et al., *A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan*. *Cancer Causes Control*, 2002. **13**(3): p. 249-54.
59. Yun, Y.H., et al., *Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corporation Study*. *Cancer Detect Prev*, 2005. **29**(1): p. 15-24.

60. Chiu, B.C., et al., *Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa*. Ann Epidemiol, 2001. **11**(1): p. 28-37.
61. Bonelli, L., et al., *Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy*. Pancreas, 2003. **27**(2): p. 143-9.
62. Duell, E.J., et al., *A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(4): p. 297-306.
63. Miyasaka, K., et al., *Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population*. Pancreas, 2005. **30**(2): p. 95-8.
64. Wang, L., et al., *Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase and risk of pancreatic cancer*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005. **3**(8): p. 743-51.
65. Villeneuve, P.J., et al., *Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study*. Can J Public Health, 2004. **95**(1): p. 32-7.
66. Alguacil, J., M. Pollan, and P. Gustavsson, *Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population*. Occup Environ Med, 2003. **60**(8): p. 570-6.
67. Alguacil, J., et al., *Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based on job titles. PANCRAS II Study Group*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(6): p. 1004-13.
68. Laakkonen, A., T. Kauppinen, and E. Pukkala, *Cancer risk among Finnish food industry workers*. Int J Cancer, 2006. **118**(10): p. 2567-71.
69. Fryzek, J.P., et al., *A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan*. Int J Cancer, 1997. **72**(1): p. 62-7.
70. Ji, B.T., et al., *Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer*. Am J Ind Med, 2001. **39**(1): p. 92-9.
71. Ojajarvi, I.A., et al., *Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis*. Occup Environ Med, 2000. **57**(5): p. 316-24.
72. Ojajarvi, A., et al., *Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(9): p. 841-50.
73. Weiderpass, E., et al., *Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women*. J Occup Environ Med, 2003. **45**(3): p. 305-15.
74. Yassi, A., R.B. Tate, and M. Routledge, *Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study*. Am J Ind Med, 2003. **44**(1): p. 58-62.
75. Ji, J. and K. Hemminki, *Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden*. J Occup Environ Med, 2006. **48**(3): p. 283-8.
76. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2004. **364**(9441): p. 1219-28.
77. Harris, R.E., et al., *Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review)*. Oncol Rep, 2005. **13**(4): p. 559-83.
78. Jacobs, E.J., et al., *Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(7): p. 524-8.
79. Coogan, P.F., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(1): p. 119-23.
80. Homma, T. and R. Tsuchiya, *The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase-1 or ultrasonography*. Int J Pancreatol, 1991. **9**: p. 119-24.
81. Kim, J.E., et al., *Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population*. J Gastroenterol Hepatol, 2004. **19**(2): p. 182-6.
82. Force, U.P.S.T., *Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement*. JAMA, 2019. **322**(5): p. 438-444.
83. Klein, A.P., et al., *Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds*. Cancer Res, 2004. **64**(7): p. 2634-8.
84. Bartsch, D.K., et al., *Refinement of screening for familial pancreatic cancer*. Gut, 2016. **65**(8): p. 1314-1321.
85. Goggins, M., et al., *Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium*. Gut, 2019. **69**(1): p. 7-17.
86. Tersmette, A.C., et al., *Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer*. Clin Cancer Res, 2001. **7**(3): p. 738-44.
87. Stoffel, E.M., et al., *Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(2): p. 153-164.

88. Bruenderman, E.H. and R.C.G. Martin, *High-risk population in sporadic pancreatic adenocarcinoma: Guidelines for screening*. Journal of Surgical Research, 2015. **194**(1): p. 212-219.
89. Canto, M.I., et al., *Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance*. Gastroenterology, 2018. **155**(3): p. 740.
90. Lilley, M. and D. Gilchrist, *The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience*. Can J Gastroenterol, 2004. **18**(1): p. 17-21.
91. Couch, F.J., et al., *Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer*. Cancer Res, 2005. **65**(2): p. 383-6.
92. Howes, N., et al., *Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 252-61.
93. Lowenfels, A.B., et al., *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(6): p. 442-6.
94. Canto, M.I., et al., *Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(6): p. 766-81; quiz 665.
95. Canto, M.I., et al., *Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(7): p. 606-21.
96. Brentnall, T.A., *Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer*. Curr Treat Options Oncol, 2005. **6**(5): p. 437-45.
97. Kimmey, M.B., et al., *Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer*. Gastrointest Endosc, 2002. **56**(4 Suppl): p. S82-6.
98. Bansal, P. and A. Sonnenberg, *Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer*. Gastroenterology, 1995. **109**(1): p. 247-51.
99. Karlson, B.M., et al., *The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding?* Gastroenterology, 1997. **113**(2): p. 587-92.
100. Lowenfels, A.B., et al., *Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group*. N Engl J Med, 1993. **328**(20): p. 1433-7.
101. Malka, D., et al., *Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis*. Gut, 2002. **51**(6): p. 849-52.
102. Talamini, G., et al., *Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis*. Am J Gastroenterol, 1999. **94**(5): p. 1253-60.
103. Gullo, L., R. Pezzilli, and A.M. Morselli-Labate, *Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group*. N Engl J Med, 1994. **331**(2): p. 81-4.
104. Rousseau, M.C., et al., *Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada*. Int J Cancer, 2006. **118**(8): p. 2105-9.
105. Coughlin, S.S., et al., *Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(12): p. 1160-7.
106. Huxley, R., et al., *Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies*. Br J Cancer, 2005. **92**(11): p. 2076-83.
107. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers*. Jama, 2005. **294**(22): p. 2872-8.
108. Wideroff, L., et al., *Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**(18): p. 1360-5.
109. Calle, E.E., et al., *Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults*. Cancer Causes Control, 1998. **9**(4): p. 403-10.
110. Chow, W.H., et al., *Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(12): p. 930-1.
111. Silverman, D.T., et al., *Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer*. Br J Cancer, 1999. **80**(11): p. 1830-7.
112. Everhart, J. and D. Wright, *Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis*. Jama, 1995. **273**(20): p. 1605-9.
113. Chari, S.T., et al., *Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study*. Gastroenterology, 2005. **129**(2): p. 504-11.
114. rBjornsson, E., et al., *Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis*. Scand J Gastroenterol, 2003. **38**(1): p. 86-94.
115. Reisman, Y., et al., *Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group*. Hepatogastroenterology, 1996. **43**(11): p. 1190-5.
116. Watanabe, I., et al., *Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer*. Pancreas, 2004. **28**(2): p. 160-5.
117. Balthazar, E.J., *Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation*. Pancreatology, 2005. **5**(4-5): p. 330-44.

118. Mujica, V.R., J.S. Barkin, and V.L. Go, *Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants*. Pancreas, 2000. **21**(4): p. 329-32.
119. Adamek, H.E., et al., *Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study*. Lancet, 2000. **356**(9225): p. 190-3.
120. Hanninen, E.L., et al., *Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer*. Acta Radiol, 2005. **46**(2): p. 117-25.
121. Forsmark, C.E., L. Lambiase, and S.B. Vogel, *Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9*. Pancreas, 1994. **9**(6): p. 731-4.
122. Nazli, O., et al., *The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma*. Hepatogastroenterology, 2000. **47**(36): p. 1750-2.
123. Ritts, R.E., Jr., et al., *Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease*. Pancreas, 1994. **9**(6): p. 707-16.
124. Tessler, D.A., et al., *Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis*. Am J Surg, 2006. **191**(2): p. 191-7.
125. Agarwal, B., et al., *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**(5): p. 844-50.
126. Klapman, J.B., et al., *Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(12): p. 2658-61.
127. Varadarajulu, S. and M.B. Wallace, *Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer*. Cancer Control, 2004. **11**(1): p. 15-22.
128. David, O., et al., *Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation*. Diagn Cytopathol, 1998. **19**(6): p. 423-7.
129. Bipat, S., et al., *Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis*. J Comput Assist Tomogr, 2005. **29**(4): p. 438-45.
130. James, P.D., et al., *The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis*. PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0173687.
131. Krishna, S., et al., *Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis*. Surgical Endoscopy, 2017. **31**(11): p. 4558-4567.
132. Chew, C. and P.J. O'Dwyer, *The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography*. Singapore Medical Journal, 2016. **57**(6): p. 334-338.
133. Ito, T., et al., *The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer*. Pancreatology, 2017. **17**(3): p. 451-456.
134. Jeon, S.K., et al., *Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT*. European Radiology, 2018. **28**(8): p. 3484-3493.
135. Kim, H.J., et al., *Incremental Role of Pancreatic Magnetic Resonance Imaging after Staging Computed Tomography to Evaluate Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma*. Cancer Res Treat, 2019. **51**(1): p. 24-33.
136. Kim, H.W., et al., *Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer*. Surgery (United States), 2017. **161**(6): p. 1579-1587.
137. Wang, L., et al., *Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis*. International Journal of Surgery, 2017. **46**: p. 119-125.
138. Ghaneh, P., et al., *PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer*. Health technology assessment (Winchester, England), 2018. **22**(7): p. 1-114.
139. Toft, J., et al., *Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy*. Eur J Radiol, 2017. **92**: p. 17-23.
140. Schachter, P.P., et al., *The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer*. Arch Surg, 2000. **135**(11): p. 1303-7.
141. Vollmer, C.M., et al., *Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies*. Ann Surg, 2002. **235**(1): p. 1-7.

142. European Study Group on Cystic Tumours of the P., *European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms*. Gut, 2018. **67**: p. 789-804.
143. Tanaka, M., et al., *Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas*. Pancreatology, 2017. **17**(5): p. 738-753.
144. Beyer, G., et al., *Management Algorithm for Cystic Pancreatic Lesions*. Visc Med, 2018. **34**(3): p. 197-201.
145. Doi, R., et al., *Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial*. Surg Today, 2008. **38**(11): p. 1021-8.
146. Schwarz, R.E., *Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002. **9**(1): p. 93-7.
147. Gerke, H., et al., *Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage*. Dig Liver Dis, 2004. **36**(6): p. 412-8.
148. Jagannath, P., et al., *Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 2005. **92**(3): p. 356-61.
149. Martignoni, M.E., et al., *Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy*. Am J Surg, 2001. **181**(1): p. 52-9; discussion 87.
150. Sohn, T.A., et al., *Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?* J Gastrointest Surg, 2000. **4**(3): p. 258-67; discussion 267-8.
151. van der Gaag, N.A., et al., *Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas*. N Engl J Med, 2010. **362**(2): p. 129-37.
152. Barabino, M., et al., *Is there still a role for laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in the staging of pancreatic cancer?* Surg Endosc, 2011. **25**(1): p. 160-5.
153. Contreras, C.M., et al., *Staging laparoscopy enhances the detection of occult metastases in patients with pancreatic adenocarcinoma*. J Surg Oncol, 2009. **100**(8): p. 663-9.
154. Doucas, H., et al., *Assessment of pancreatic malignancy with laparoscopy and intraoperative ultrasound*. Surg Endosc, 2007. **21**(7): p. 1147-52.
155. Enestvedt, C.K., et al., *Diagnostic laparoscopy for patients with potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: is it cost-effective in the current era?* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(7): p. 1177-84.
156. Hariharan, D., et al., *The role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the preoperative staging of pancreatico-biliary cancers--A meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2010. **36**(10): p. 941-8.
157. Mayo, S.C., et al., *Evolving preoperative evaluation of patients with pancreatic cancer: does laparoscopy have a role in the current era?* J Am Coll Surg, 2009. **208**(1): p. 87-95.
158. Muntean, V., et al., *Staging laparoscopy in digestive cancers*. J Gastrointest Liver Dis, 2009. **18**(4): p. 461-7.
159. Satoi, S., et al., *Selective use of staging laparoscopy based on carbohydrate antigen 19-9 level and tumor size in patients with radiographically defined potentially or borderline resectable pancreatic cancer*. Pancreas, 2011. **40**(3): p. 426-32.
160. Shah, D., et al., *Preoperative prediction of complete resection in pancreatic cancer*. J Surg Res, 2008. **147**(2): p. 216-20.
161. White, R., et al., *Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms*. J Am Coll Surg, 2008. **206**(3): p. 445-50.
162. Kelly, K.J., et al., *Prognostic impact of RT-PCR-based detection of peritoneal micrometastases in patients with pancreatic cancer undergoing curative resection*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3333-9.
163. Yamada, S., et al., *Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer: positive peritoneal cytology may not confer an adverse prognosis*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 254-8.
164. Wagner, M., et al., *Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma*. Br J Surg, 2004. **91**(5): p. 586-94.
165. Fusai, G., et al., *Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(12): p. 1309-15.
166. Gaedcke, J., et al., *The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials*. Langenbecks Arch Surg, 2010. **395**(4): p. 451-8.
167. Hartwig, W., et al., *Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome*. Ann Surg, 2011. **254**(2): p. 311-9.
168. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(6): p. 1651-60.
169. Raut, C.P., et al., *Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma*. Ann Surg, 2007. **246**(1): p. 52-60.

170. Chang, D.K., et al., *Margin Clearance and Outcome in Resected Pancreatic Cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(17): p. 2855-2862.
171. Campbell, F., et al., *Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin*. Histopathology, 2009. **55**(3): p. 277-83.
172. Jamieson, N.B., et al., *Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma*. Ann Surg, 2010. **251**(6): p. 1003-10.
173. Diener Markus, K., et al. *Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD006053.pub4.
174. Kawai, M., et al. *Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy*. Annals of surgery, 2011. 495-501.
175. Verbeke, C.S., *Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?* Histopathology, 2008. **52**(7): p. 787-96.
176. Wittekind, C., et al., *A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status*. Cancer, 2009. **115**(15): p. 3483-8.
177. Gajda, M. and J. Kenig, *Treatment outcomes of pancreatic cancer in the elderly - literature review*. Folia medica Cracoviensia, 2018. **58**(3): p. 49-66.
178. Kim, S.Y., et al., *The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis*. HPB (Oxford), 2017. **19**(6): p. 475-482.
179. Sukharamwala, P., et al., *Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review*. HPB (Oxford), 2012. **14**(10): p. 649-57.
180. van der Geest, L.G., et al., *Elderly Patients Strongly Benefit from Centralization of Pancreatic Cancer Surgery: A Population-Based Study*. Ann Surg Oncol, 2016. **23**(6): p. 2002-9.
181. van der Geest, L.G., et al., *Pancreatic cancer surgery in elderly patients: Balancing between short-term harm and long-term benefit. A population-based study in the Netherlands*. Acta Oncol, 2016. **55**(3): p. 278-85.
182. Sho, M., et al., *Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2016. **23**(3): p. 188-97.
183. Shirai, Y., et al., *Assessment of Surgical Outcome After Pancreatic Resection in Extremely Elderly Patients*. Anticancer Res, 2016. **36**(4): p. 2011-7.
184. Sahakyan, M.A., et al., *Perioperative outcomes and survival in elderly patients undergoing laparoscopic distal pancreatectomy*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2017. **24**(1): p. 42-48.
185. Renz, B.W., et al., *Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: A Retrospective Cohort Study*. Int J Surg, 2016. **28**: p. 118-25.
186. Miyazaki, Y., et al., *Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature*. Biosci Trends, 2016. **10**(4): p. 300-6.
187. Hsu, C.C., et al., *Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer*. J Gastrointest Surg, 2012. **16**(4): p. 753-61.
188. He, W., et al., *Underuse of surgical resection among elderly patients with early-stage pancreatic cancer*. Surgery, 2015. **158**(5): p. 1226-34.
189. Ansari, D., et al., *Safety of pancreatic resection in the elderly: a retrospective analysis of 556 patients*. Ann Gastroenterol, 2016. **29**(2): p. 221-5.
190. Addeo, P., et al., *Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association*. HPB (Oxford), 2014. **16**(1): p. 46-55.
191. Lyu, H.G., et al., *Risk Factors of Reoperation After Pancreatic Resection*. Dig Dis Sci, 2017. **62**(6): p. 1666-1675.
192. Turrini, O., et al., *Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: Postoperative outcomes and long term results: A study of the French Surgical Association*. European Journal of Surgical Oncology, 2013. **39**(2): p. 171-178.
193. Tas, F., et al., *Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer*. Int J Clin Oncol, 2013. **18**(5): p. 839-46.
194. Kleeff, J., et al., *The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2016. **115**(7): p. 887-94.
195. Feyko, J., et al., *Pancreatectomy in Patients with Impaired Renal Function: How Risky Is It?* Am Surg, 2016. **82**(1): p. 16-21.

196. Isaji, S., et al., *International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017*. Pancreatology, 2018. **18**(1): p. 2-11.
197. Khorana, A.A., et al., *Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. J Clin Oncol, 2016. **34**(21): p. 2541-56.
198. Persigehl, T., et al., *Structured Reporting of Solid and Cystic Pancreatic Lesions in CT and MRI: Consensus-Based Structured Report Templates of the German Society of Radiology (DRG)*. Rofo, 2020. **192**(7): p. 641-656.
199. Agalianos, C., et al., *Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features*. HPB, 2016. **18**(8): p. 633-641.
200. Cao, F., et al., *Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: A systemic review and metaanalysis*. Oncotarget, 2017. **8**(9): p. 15004-15013.
201. Gebauer, F., A.I. Damanakis, and C. Bruns, *[Oligometastasis in pancreatic cancer : Current state of knowledge and spectrum of local therapy]*. Chirurg, 2018. **89**(7): p. 510-515.
202. Michalski, C.W., et al., *Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review*. Dig Surg, 2008. **25**(6): p. 473-80.
203. Crippa, S., et al., *Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy?* European Journal of Surgical Oncology, 2016. **42**(10): p. 1533-1539.
204. Hempel, S., et al., *Para-aortic lymph node metastases in pancreatic cancer should not be considered a watershed for curative resection*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 7688.
205. Kim, Y., et al., *Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma*. HPB, 2016. **18**(4): p. 325-331.
206. Klaiber, U., et al., *Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer*. Annals of surgery, 2019.
207. Lowder, C.Y., et al., *Clinical Implications of Extensive Lymph Node Metastases for Resected Pancreatic Cancer*. Annals of Surgical Oncology, 2018. **25**(13): p. 4004-4011.
208. Philips, P., et al., *The role of hepatic artery lymph node in pancreatic adenocarcinoma: prognostic factor or a selection criterion for surgery*. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2014. **16**(12): p. 1051-1055.
209. Shi, H.J., C. Jin, and D.L. Fu, *Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastasis: Diagnosis and assessment of unresectability*. World Journal of Gastroenterology, 2016. **22**(45): p. 10024-10037.
210. Tachezy, M., et al., *Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis*. Surgery (United States), 2016. **160**(1): p. 136-144.
211. Gleisner, A.L., et al., *Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?* Cancer, 2007. **110**(11): p. 2484-2492.
212. Shrikhande, S.V., et al., *Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 118-27.
213. Takada, T., et al., *Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?* Hepatogastroenterology, 1997. **44**(14): p. 567-73.
214. Massucco, P., et al., *Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers*. Ann Surg Oncol, 2009. **16**(12): p. 3323-32.
215. Doi, R., et al., *Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer*. World J Surg, 2007. **31**(1): p. 147-54.
216. Kanda, M., et al., *Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer*. Pancreas, 2011. **40**(6): p. 951-955.
217. Cordera, F., et al., *Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(8): p. 2330-6.
218. Yamada, S., et al., *Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?* Pancreas, 2009. **38**(1): p. e13-7.
219. Tao, L., et al., *Surgical resection of a primary tumor improves survival of metastatic pancreatic cancer: A population-based study*. Cancer Management and Research, 2017. **9**: p. 471-479.
220. Liu, X., et al., *Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer*. BMC Gastroenterology, 2018. **18**(1): p. 168.
221. Schwarz, M., et al., *Efficacy of oral ofloxacin for single-dose perioperative prophylaxis in general surgery--a controlled randomized clinical study*. Langenbecks Arch Surg, 2001. **386**(6): p. 397-401.

222. Targarona, E.M., et al., *Single-dose antibiotic prophylaxis in patients at high risk for infection in biliary surgery: a prospective and randomized study comparing cefonicid with mezlocillin*. *Surgery*, 1990. **107**(3): p. 327-34.
223. Kujath, P., et al., [*Current perioperative antibiotic prophylaxis*]. *Chirurg*, 2006. **77**(6): p. 490, 492-8.
224. Barnett, S.P., et al., *Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy*. *Am Surg*, 2004. **70**(3): p. 222-6; discussion 227.
225. Friess, H. and M.W. Buchler, *Efficacy of somatostatin and its analogues in pancreatic surgery and pancreatic disorders*. *Digestion*, 1996. **57 Suppl 1**: p. 97-102.
226. Gouillat, C., et al., *Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy*. *Br J Surg*, 2001. **88**(11): p. 1456-62.
227. Hesse, U.J., et al., *Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreaticojejunostomy*. *World J Surg*, 2005. **29**(10): p. 1325-8.
228. Montorsi, M., et al., *Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial*. *Surgery*, 1995. **117**(1): p. 26-31.
229. Pederzoli, P., et al., *Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group*. *Br J Surg*, 1994. **81**(2): p. 265-9.
230. Yeo, C.J., et al., *Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial*. *Ann Surg*, 2000. **232**(3): p. 419-29.
231. Connor, S., et al., *Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery*. *Br J Surg*, 2005. **92**(9): p. 1059-67.
232. Warshaw, A.L., *Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer*. *Am J Surg*, 1991. **161**(1): p. 26-9; discussion 29-30.
233. Heeckt, P., et al., [*Free intraperitoneal tumors cells in pancreatic cancer--significance for clinical course and therapy*]. *Chirurg*, 1992. **63**(7): p. 563-7.
234. Kinoshita, T., et al., [*Effectiveness of intraoperative cytological examination of peritoneal washings for patients with pancreatic cancer*]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1992. **93**(11): p. 1410-5.
235. Makary, M.A., et al., *Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management*. *Arch Surg*, 1998. **133**(4): p. 361-5.
236. Konishi, M., et al., *Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer*. *Arch Surg*, 2002. **137**(4): p. 475-80.
237. Nakao, A., et al., *Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer*. *Hepatogastroenterology*, 1999. **46**(29): p. 2974-7.
238. Yachida, S., et al., *Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer*. *Br J Surg*, 2002. **89**(5): p. 573-8.
239. Bachellier, P., et al., *Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?* *Am J Surg*, 2001. **182**(2): p. 120-9.
240. Bassi, C., et al., *Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial*. *Dig Surg*, 2005. **22**(5): p. 353-63.
241. Capussotti, L., et al., *Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy*. *Arch Surg*, 2003. **138**(12): p. 1316-22.
242. Farnell, M.B., et al., *A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma*. *Surgery*, 2005. **138**(4): p. 618-28; discussion 628-30.
243. Fernandez-del Castillo, C., D.W. Rattner, and A.L. Warshaw, *Standards for pancreatic resection in the 1990s*. *Arch Surg*, 1995. **130**(3): p. 295-9; discussion 299-300.
244. Hartel, M., et al., *Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head*. *Eur J Surg*, 2002. **168**(12): p. 707-12.
245. Ishikawa, O., et al., *Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy*. *Surgery*, 1997. **121**(3): p. 244-9.
246. Jurovich, C., et al., [*Portal vein resection in the framework of surgical therapy of pancreatic head carcinoma: clarification of indication by improved preoperative diagnostic procedures?*]. *Chirurg*, 2000. **71**(7): p. 803-7.
247. Kawarada, Y., et al., *Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer*. *Digestion*, 1999. **60 Suppl 1**: p. 120-5.
248. Klempnauer, J., et al., *Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis*. *Oncology*, 1996. **53**(1): p. 47-53.

249. Klinkenbijn, J.H., et al., *The advantages of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region*. Ann Surg, 1992. **216**(2): p. 142-5.
250. Kremer, B., et al., *Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection*. Ann Oncol, 1999. **10 Suppl 4**: p. 252-6.
251. Lin, P.W., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 2005. **52**(65): p. 1601-4.
252. Lygidakis, N.J., et al., *Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion. A prospective randomized study*. Hepatogastroenterology, 2004. **51**(56): p. 427-33.
253. Mu, D.Q., S.Y. Peng, and G.F. Wang, *Extended radical operation of pancreatic head cancer: appraisal of its clinical significance*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(16): p. 2467-71.
254. Nakao, A., et al., *Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection*. Pancreas, 2004. **28**(3): p. 289-92.
255. Pedrazzoli, S., et al., *Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study*. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg, 1998. **228**(4): p. 508-17.
256. Roher, H.D., J.W. Heise, and P.E. Goretzki, [*Stomach saving duodenopancreatectomy. Indications and contraindications. The most important surgical steps*]. Zentralbl Chir, 2000. **125**(12): p. 961-5.
257. Schafer, M., B. Mullhaupt, and P.A. Clavien, *Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis*. Ann Surg, 2002. **236**(2): p. 137-48.
258. Takada, T., et al., *Results of a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure*. Hepatogastroenterology, 1997. **44**(18): p. 1536-40.
259. Tran, K.T., et al., *Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors*. Ann Surg, 2004. **240**(5): p. 738-45.
260. Tseng, J.F., et al., *Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration*. J Gastrointest Surg, 2004. **8**(8): p. 935-49; discussion 949-50.
261. Zerbi, A., et al., *Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreaticoduodenectomy*. Br J Surg, 1995. **82**(7): p. 975-9.
262. Diener, M.K., et al., *A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma*. Ann Surg, 2007. **245**(2): p. 187-200.
263. Christein, J.D., et al., *Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas*. J Gastrointest Surg, 2005. **9**(7): p. 922-7.
264. Gebhardt, C., W. Meyer, and C. Jurowich, [*Is resection of left-sided ductal pancreatic carcinoma of value?*]. Zentralbl Chir, 2000. **125**(12): p. 966-9.
265. Kayahara, M., et al., *Distal pancreatectomy--does it have a role for pancreatic body and tail cancer*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(21): p. 827-32.
266. Mayumi, T., et al., *Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas*. Int J Pancreatol, 1997. **22**(1): p. 15-21.
267. Shimada, K., et al., *Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail*. Surgery, 2006. **139**(3): p. 288-95.
268. Shoup, M., et al., *Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified?* J Gastrointest Surg, 2003. **7**(8): p. 946-52; discussion 952.
269. Kondo, S., et al., *Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(2): p. 101-6.
270. Garcea, G., et al., *Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas*. Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(7): p. 892-7.
271. Murakami, Y., et al., *Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma*. World J Surg, 2010. **34**(8): p. 1900-7.
272. Pai, R.K., et al., *Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease*. Am J Surg Pathol, 2011. **35**(2): p. 228-34.
273. Sahin, T.T., et al., *Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas*. Pancreas, 2011.
274. Bhatti, I., et al., *Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma*. World J Surg, 2010. **34**(4): p. 768-75.

275. Hellan, M., et al., *The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer*. *Pancreas*, 2008. **37**(1): p. 19-24.
276. House, M.G., et al., *Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer*. *J Gastrointest Surg*, 2007. **11**(11): p. 1549-55.
277. Konstantinidis, I.T., et al., *Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma?* *J Gastrointest Surg*, 2010. **14**(2): p. 261-7.
278. La Torre, M., et al., *Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis*. *Journal of Surgical Oncology*, 2011.
279. Murakami, Y., et al., *Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma*. *J Am Coll Surg*, 2010. **211**(2): p. 196-204.
280. Pawlik, T.M., et al., *Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer*. *Surgery*, 2007. **141**(5): p. 610-8.
281. Prenzel, K.L., et al., *Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head*. *Eur J Surg Oncol*, 2010. **36**(10): p. 993-6.
282. Riediger, H., et al., *The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer*. *J Gastrointest Surg*, 2009. **13**(7): p. 1337-44.
283. Showalter, T.N., et al., *The Influence of Total Nodes Examined, Number of Positive Nodes, and Lymph Node Ratio on Survival after Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of RTOG 9704*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010.
284. Slidell, M.B., et al., *Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(1): p. 165-74.
285. Chen, S., et al., *Robot-assisted laparoscopic versus open middle pancreatectomy: short-term results of a randomized controlled trial*. *Surgical Endoscopy*, 2017. **31**(2): p. 962-971.
286. Xourafas, D., S.W. Ashley, and T.E. Clancy, *Comparison of Perioperative Outcomes between Open, Laparoscopic, and Robotic Distal Pancreatectomy: an Analysis of 1815 Patients from the ACS-NSQIP Procedure-Targeted Pancreatectomy Database*. *J Gastrointest Surg*, 2017. **21**(9): p. 1442-1452.
287. Mirkin, K.A., et al., *Minimally invasive surgical approaches offer earlier time to adjuvant chemotherapy but not improved survival in resected pancreatic cancer*. *Surg Endosc*, 2018. **32**(5): p. 2387-2396.
288. Kutlu, O.C., et al., *Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis*. *Ann Surg*, 2018. **267**(3): p. 552-560.
289. Kauffmann, E.F., et al., *A propensity score-matched analysis of robotic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer based on margin status*. *Surgical Endoscopy*, 2019. **33**(1): p. 234-242.
290. Boggi, U., et al., *Robotic-Assisted Pancreatic Resections*. *World J Surg*, 2016. **40**(10): p. 2497-506.
291. Adam, M.A., et al., *Defining a Hospital Volume Threshold for Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy in the United States*. *JAMA Surg*, 2017. **152**(4): p. 336-342.
292. Abu Hilal, M., et al., *Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study*. *Surg Endosc*, 2012. **26**(6): p. 1670-4.
293. Raoof, M., et al., *Propensity score-matched comparison of oncological outcomes between laparoscopic and open distal pancreatic resection*. *The British journal of surgery*, 2018. **105**(5): p. 578-586.
294. Fujita, T., et al., *Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas*. *Pancreas*, 2010. **39**(1): p. e48-54.
295. Shimada, K., et al., *Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas*. *Pancreas*, 2011. **40**(3): p. 464-468.
296. Zacharias, T., et al., *Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas*. *J Gastrointest Surg*, 2007. **11**(3): p. 350-6.
297. Wasif, N., et al., *Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: Should we include grade in AJCC staging?* *Annals of Surgical Oncology*, 2010. **17**(9): p. 2312-2320.
298. Boggi, U., et al., *Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer*. *Surgery*, 2009. **146**(5): p. 869-881.
299. Kurahara, H., et al., *Impact of lymph node micrometastasis in patients with pancreatic head cancer*. *World J Surg*, 2007. **31**(3): p. 483-90; discussion 491-2.
300. Menon, K.V., et al., *Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEPP)*. *HPB (Oxford)*, 2009. **11**(1): p. 18-24.

301. Fatima, J., et al., *Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival*. Arch Surg, 2010. **145**(2): p. 167-72.
302. Lee, S.E., et al., *Clinical implications of immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis in resectable pancreatic cancer*. J Korean Med Sci, 2011. **26**(7): p. 881-5.
303. Mitsunaga, S., et al., *Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(11): p. 1636-44.
304. Kanda, M., et al., *Invasion of the splenic artery is a crucial prognostic factor in carcinoma of the body and tail of the pancreas*. Ann Surg, 2010. **251**(3): p. 483-7.
305. Hishinuma, S., et al., *Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings*. J Gastrointest Surg, 2006. **10**(4): p. 511-8.
306. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. JAMA, 2007. **297**(3): p. 267-77.
307. Ueno, H., et al., *A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. Br J Cancer, 2009. **101**(6): p. 908-15.
308. Neoptolemos, J.P., et al., *A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer*. N Engl J Med, 2004. **350**(12): p. 1200-10.
309. Stocken, D.D., et al., *Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer*. Br J Cancer, 2005. **92**(8): p. 1372-81.
310. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **304**(10): p. 1073-81.
311. Yoshitomi, H., et al., *A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer*. Cancer, 2008. **113**(9): p. 2448-56.
312. Neoptolemos, J.P., et al., *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. The Lancet, 2017. **(no pagination)**.
313. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(25): p. 2395-5406.
314. Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial*. JAMA: Journal of the American Medical Association, 2013. **310**(14): p. 1473-1481.
315. Sinn, M., et al., *CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(29): p. 3330-3337.
316. Valle, J.W., et al., *Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(6): p. 504-512.
317. Saeed, H., et al., *Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer registry analysis*. Journal of Surgical Oncology, 2016. **114**(4): p. 451-455.
318. Sun, W., et al., *Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence*. Radiat Oncol, 2010. **5**: p. 28.
319. Kalser, M.H. and S.S. Ellenberg, *Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection*. Arch Surg, 1985. **120**(8): p. 899-903.
320. Smeenk, H.G., et al., *Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891*. Ann Surg, 2007. **246**(5): p. 734-40.
321. Morak, M.J., et al., *Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial*. Ann Surg, 2008. **248**(6): p. 1031-41.
322. Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial*. Lancet, 2001. **358**(9293): p. 1576-85.
323. Carter, R., et al., *Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data*. Int J Cancer, 2009. **124**(12): p. 2960-5.
324. Klinkenbijl, J.H., et al., *Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group*. Ann Surg, 1999. **230**(6): p. 776-82; discussion 782-4.

325. Van Laethem, J.L., et al., *Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(29): p. 4450-6.
326. Regine, W.F., et al., *Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(5): p. 1319-26.
327. Reni, M., et al., *Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pancreatic cancer: A randomized phase II trial*. Annals of Surgical Oncology, 2012. **19**(7): p. 2256-2263.
328. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience*. Ann Surg, 1997. **225**(5): p. 621-33; discussion 633-6.
329. Bosset, J.F., et al., *Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study*. Radiother Oncol, 1992. **24**(3): p. 191-4.
330. Brunner, T.B., et al., *Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(4): p. 1021-9.
331. Herman, J.M., et al., *Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital*. J Clin Oncol, 2008. **26**(21): p. 3503-10.
332. Butturini, G., et al., *Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials*. Arch Surg, 2008. **143**(1): p. 75-83; discussion 83.
333. Andriulli, A., et al., *Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies*. Ann Surg Oncol, 2011. **19**(5): p. 1644-62.
334. Assifi, M.M., et al., *Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials*. Surgery, 2011. **150**(3): p. 466-73.
335. Bradley, A. and R. Van Der Meer, *Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis*. Scientific reports, 2019. **9**(1): p. 4354.
336. Gillen, S., et al., *Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages*. PLoS Medicine, 2010. **7**(4).
337. Palmer, D.H., et al., *A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(7): p. 2088-96.
338. Versteijne, E., et al., *Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial*. J Clin Oncol, 2020: p. JCO1902274.
339. Barbier, L., et al., *Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival*. HPB (Oxford), 2011. **13**(1): p. 64-9.
340. Takahashi, S., et al., *Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011. **18**(4): p. 567-74.
341. Chun, Y.S., et al., *Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(13): p. 3601-7.
342. Heinrich, S., et al., *Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial*. Ann Surg, 2008. **248**(6): p. 1014-22.
343. Lutfi, W., et al., *Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head*. Surgery (United Kingdom), 2016. **160**(3): p. 714-724.
344. Czosnyka, N.M., A.J. Borgert, and T.J. Smith, *Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes - an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review*. HPB, 2017. **19**(10): p. 927-932.
345. de Geus, S.W.L., et al., *Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resected pancreatic adenocarcinoma: A nationwide propensity score matched analysis*. Surgery (United States), 2017. **161**(3): p. 592-601.
346. Mirkin, K.A., C.S. Hollenbeak, and J. Wong, *Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: A Prospective Cohort Study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base*. International Journal of Surgery, 2016. **34**: p. 96-102.
347. Versteijne, E., et al., *Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer*. The British journal of surgery, 2018. **105**(8): p. 946-958.

348. Truty, M.J., et al., *Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer*. *Annals of surgery*, 2019.
349. Mokdad, A.A., et al., *Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(5): p. 515-522.
350. de Geus, S.W.L., et al., *Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2016. **42**(10): p. 1552-1560.
351. Franko, J., et al., *Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2017. **43**(2): p. 351-357.
352. Fisher, A.V., et al., *The Impact of Hospital Neoadjuvant Therapy Utilization on Survival Outcomes for Pancreatic Cancer*. *Annals of Surgical Oncology*, 2018. **25**(9): p. 2661-2668.
353. Hammel, P., et al., *Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial*. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 2016. **315**(17): p. 1844-1853.
354. Jang, J.Y., et al., *Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial*. *Annals of surgery*, 2018. **268**(2): p. 215-222.
355. Chen, X., et al., *Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: a propensity score matched analysis*. *Oncotarget*, 2017. **8**(29): p. 47831-47840.
356. Gemenetzis, G., et al., *Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection*. *Annals of surgery*, 2018.
357. Hackert, T., et al., *Locally advanced pancreatic cancer: Neoadjuvant therapy with folfirinox results in resectability in 60% of the patients*. *Annals of surgery*, 2016. **264**(3): p. 457-461.
358. Hartwig, W., et al., *CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: Perspective to adjust surgical and perioperative therapy*. *Annals of Surgical Oncology*, 2013. **20**(7): p. 2188-2196.
359. Nagakawa, Y., et al., *Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery*. *Annals of Surgical Oncology*, 2019.
360. Pietrasz, D., et al., *How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort*. *Annals of Surgical Oncology*, 2019. **26**(1): p. 109-117.
361. Kasperk, R., et al., *Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma*. *Br J Surg*, 1995. **82**(9): p. 1259-61.
362. Reni, M., et al., *Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. **50**(3): p. 651-8.
363. Yamaguchi, K., et al., *ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer*. *Hepatogastroenterology*, 2005. **52**(64): p. 1244-9.
364. Messick, C., et al., *Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma*. *Am J Surg*, 2008. **195**(3): p. 308-11; discussion 312.
365. Showalter, T.N., et al., *Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(8): p. 2116-22.
366. Ruano-Ravina, A., R. Almazan Ortega, and F. Guedea, *Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review*. *Radiother Oncol*, 2008. **87**(3): p. 318-25.
367. Zygogianni, G.A., et al., *Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature*. *Minerva Chir*, 2011. **66**(4): p. 361-9.
368. Nagai, S., et al., *Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer*. *Pancreatology*, 2011. **11**(1): p. 68-75.
369. Karasawa, K., et al., *Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study*. *Radiother Oncol*, 2008. **87**(3): p. 326-30.
370. Suker, M., et al., *FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis*. *Lancet Oncology*, 2016. **17**(6): p. 801-810.
371. Bernard, V., et al., *Circulating Nucleic Acids Are Associated With Outcomes of Patients With Pancreatic Cancer*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(1): p. 108.
372. Tsai, S., et al., *Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized Pancreatic Cancer*. *Ann Surg*, 2020. **271**(4): p. 740-747.

373. Akita, H., et al., *FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer*. *European Journal of Surgical Oncology*, 2017. **43**(6): p. 1061-1067.
374. Aldakkak, M., et al., *Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer*. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2015. **17**(10): p. 942-952.
375. Aoki, S., et al., *Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: A multicenter case-control study of 240 patients*. *BMC Cancer*, 2019. **19**(1): p. 252.
376. Mallinson, C.N., et al., *Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial*. *Br Med J*, 1980. **281**(6255): p. 1589-91.
377. Palmer, K.R., et al., *Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma*. *Br J Surg*, 1994. **81**(6): p. 882-5.
378. Glimelius, B., et al., *Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer*. *Ann Oncol*, 1996. **7**(6): p. 593-600.
379. Yip, D., et al., *Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006. **3**: p. CD002093.
380. Burris, H.A., 3rd, et al., *Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(6): p. 2403-13.
381. Sohal, D.P.S., et al., *Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(23): p. 2784-2796.
382. Moore, M.J., et al., *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25**(15): p. 1960-1966.
383. Conroy, T., et al., *FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
384. Von Hoff, D.D., et al., *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine*. *New England Journal of Medicine*, 2013. **369**(18): p. 1691-1703.
385. Sohal, D.P.S., et al., *Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(24): p. 2545-2556.
386. Poplin, E., et al. *Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009. 3778-85.
387. National Institute for, H. and E. Care, *Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. NICE Guideline NG85*. 2018, London: NICE.
388. Li, Q., et al., *Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *PLoS ONE*, 2014. **9**(8): p. e104346.
389. Tu, C., et al., *An Updated Meta-analysis and System Review: is Gemcitabine+Fluoropyrimidine in Combination a Better Therapy Versus Gemcitabine Alone for Advanced and Unresectable Pancreatic Cancer?* *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 2015. **16**(14): p. 5681-5686.
390. Chin, V., et al., *Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018. **2018**(3): p. CD011044.
391. Van Cutsem, E., et al., *Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(13): p. 2231-2237.
392. Heinemann, V., et al., *Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104)*. *Gut*, 2013. **62**(5): p. 751-759.
393. Eltawil, K.M., P.D. Renfrew, and M. Molinari, *Meta-analysis of Phase III randomized trials of molecular targeted therapies for advanced pancreatic cancer*. *HPB*, 2012.
394. Ciliberto, D., et al., *Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(3): p. 593-603.
395. Tong, M., et al., *Efficacy and safety of gemcitabine plus anti-angiogenesis therapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical randomized phase III trials*. *Journal of Cancer*, 2019. **10**(4): p. 968-978.

396. O'Reilly, E.M., et al., *Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(13): p. 1378-1388.
397. Park, W., et al., *Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection*. *Clinical Cancer Research*, 2020. **26**.
398. Golan, T., et al., *Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer*. *The New England Journal of Medicine*, 2019.
399. Herman, J.M., et al., *Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma*. *Cancer (0008543X)*, 2015. **121**(7): p. 1128-1137.
400. Ambe, C., et al., *A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer*. *Journal of gastrointestinal cancer*, 2015. **46**.
401. Zhu, C.P., et al., *Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis*. *Radiother Oncol*, 2011. **99**(2): p. 108-13.
402. Hurt, C.N., et al., *Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer*. *Br J Cancer*, 2017. **116**(10): p. 1264-1270.
403. Mercadante, S., *Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home*. *Cancer*, 1999. **85**(8): p. 1849-58.
404. Zech, D.F., et al., *Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study*. *Pain*, 1995. **63**(1): p. 65-76.
405. Marinangeli, F., et al., *Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial*. *J Pain Symptom Manage*, 2004. **27**(5): p. 409-16.
406. Grahm, A.L. and A. Andren-Sandberg, *Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer*. *Digestion*, 1997. **58**(6): p. 542-9.
407. Caraceni, A. and R.K. Portenoy, *Pain management in patients with pancreatic carcinoma*. *Cancer*, 1996. **78**(3 Suppl): p. 639-53.
408. Ross, G.J., et al., *Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites*. *AJR Am J Roentgenol*, 1989. **153**(6): p. 1309-11.
409. McNicol, E., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(10): p. 1975-92.
410. Carr, D.B., et al., *Evidence report on the treatment of pain in cancer patients*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2004(32): p. 23-31.
411. Payne, R., et al., *Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(4): p. 1588-93.
412. De Conno, F., et al., *Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain*. *J Clin Oncol*, 1995. **13**(4): p. 1004-8.
413. Cherny, N.I., *The management of cancer pain*. *CA Cancer J Clin*, 2000. **50**(2): p. 70-116; quiz 117-20.
414. Gilmer-Hill, H.S., et al., *Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer*. *Surg Neurol*, 1999. **51**(1): p. 6-11.
415. Staats, P.S., et al., *The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *Pain Med*, 2001. **2**(1): p. 28-34.
416. Eisenberg, E., D.B. Carr, and T.C. Chalmers, *Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis*. *Anesth Analg*, 1995. **80**(2): p. 290-5.
417. Stefaniak, T., et al., *A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoroscopic splanchnicectomy*. *Eur J Surg Oncol*, 2005. **31**(7): p. 768-73.
418. Arends, J., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology*. *Clin Nutr*, 2006. **25**(2): p. 245-59.
419. Arends, J., et al., *DGEM Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie*. *Akt Ernähr Med*, 2003. **28**: p. 61-68.
420. Bjelakovic, G., et al., *Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2007. **297**(8): p. 842-57.
421. Wigmore, S.J., et al., *Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients*. *Br J Cancer*, 1995. **72**(1): p. 185-8.
422. Gordon, J.N., et al., *Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial*. *Gut*, 2005. **54**(4): p. 540-5.
423. Jatoi, A., et al., *Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(2): p. 567-73.

424. Loprinzi, C.L., et al., *Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia*. J Clin Oncol, 1999. 17(10): p. 3299-306.
425. Moss, A.C., E. Morris, and P. Mac Mathuna, *Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD004200.
426. Hausegger, K.A., et al., *Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents*. AJR Am J Roentgenol, 1998. 170(2): p. 403-8.
427. Isayama, H., et al., *A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction*. Gut, 2004. 53(5): p. 729-34.
428. Speer, A.G., et al., *Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice*. Lancet, 1987. 2(8550): p. 57-62.
429. Urbach, D.R., et al., *Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer*. Ann Surg, 2003. 237(1): p. 86-93.
430. DiFronzo, L.A., S. Egrari, and T.X. O'Connell, *Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer*. Arch Surg, 1998. 133(8): p. 820-5.
431. Aranha, G.V., R.A. Prinz, and H.B. Greenlee, *Biliary enteric bypass for benign and malignant disease*. Am Surg, 1987. 53(7): p. 403-6.
432. Song, H.Y., et al., *A dual expandable nitinol stent: experience in 102 patients with malignant gastroduodenal strictures*. J Vasc Interv Radiol, 2004. 15(12): p. 1443-9.
433. Kaw, M., et al., *Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction*. Surg Endosc, 2003. 17(4): p. 646-50.
434. Lillemoe, K.D., et al., *Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial*. Ann Surg, 1999. 230(3): p. 322-8; discussion 328-30.
435. Smith, T.J., et al., *2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. J Clin Oncol, 2006. 24(19): p. 3187-205.
436. Rizzo, J.D., et al., *Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology*. J Clin Oncol, 2002. 20(19): p. 4083-107.
437. Bokemeyer, C., et al., *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update*. Eur J Cancer, 2007. 43(2): p. 258-70.
438. Schuchter, L.M., et al., *2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 2002. 20(12): p. 2895-903.
439. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF). *Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 2.1. 2017; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>.*