

S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom

Version 3.1 – September 2024
AWMF-Registernummer: 032-010OL

Leitlinie (Kurzversion)

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Wesentliche Neuerungen

Die S3-Leitlinie wurde auf eine Living Guideline mit regelmäßigen Updates umgestellt. In der vorliegenden Aktualisierung lag der Schwerpunkt in den Bereichen Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening (Kapitel 4), Chirurgische Therapie (Kapitel 6), Palliative Therapie (Kapitel 8), sowie Palliativversorgung und supportive Therapien (Kapitel 9).

Kapitel 4

Kapitel 4.1 Risikofaktoren

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

Kapitel 4.4 Screening

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

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

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

Kapitel 6

Kapitel 6.2 Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik

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

Kapitel 8

Kapitel 8.2 Indikation zur Chemotherapie

Aufgrund neuer Studiendaten wurde die Empfehlung zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms um die Möglichkeit einer Therapie mit NALIRIFOX erweitert (Empfehlung 8.3, 8.11, 8.12).

Kapitel 8.6 Therapie in molekularen Subgruppen

Zunehmend durchgeführte molekulare Tumoranalysen eröffnen bei einzelnen Patienten neue Therapieoptionen. Die Leitlinie berücksichtigt, dass nach Ausschöpfen aller therapeutischen Optionen bei Nachweis einer KRAS G12C Mutation eine Therapie mit einem selektiven KRAS G12C Inhibitor durchgeführt werden kann (Empfehlung 8.22). Auch hierfür gibt es noch keine Zulassung („off label use“) und ein individueller Antrag auf Therapie ist zu stellen.

Kapitel 9

Kapitel 9.1 Palliativversorgung und supportive Therapie

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

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

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

Kapitel 9.3 Ernährung

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

Kapitel 9.5 Primäre Antikoagulation

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

Kapitel 9.6 Rehabilitation und Nachsorge

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

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen in Version 3 befindet sich im [Anhang](#)

Inhaltsverzeichnis

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	10
1.1 Herausgeber	10
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	10
1.3 Finanzierung der Leitlinie	10
1.4 Kontakt.....	10
1.5 Zitierweise	10
1.6 Bisherige Änderungen an der Version 3	11
1.7 Besonderer Hinweis	11
1.8 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	11
1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	12
1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	13
1.10.1 Koordination.....	13
1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	13
1.11 Abkürzungsverzeichnis	13
2 Einführung	17
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	17
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	17
2.1.2 Adressaten	24
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	25
2.2 Grundlagen der Methodik.....	25
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	27
3 Epidemiologie.....	28
4 Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening	29
4.1 Risikofaktoren für ein sporadisches Pankreaskarzinom in der Normalbevölkerung.....	29
4.1.1 Ernährung.....	29
4.1.2 Genussmittel	29

4.1.3	Berufsbedingte Risikofaktoren.....	30
4.1.4	Körperliche Aktivität und weitere Risikofaktoren.....	30
4.1.5	Vorerkrankungen.....	30
4.1.6	Hereditäre chronische Pankreatitis	30
4.2	Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein erbliches Pankreaskarzinom	31
4.2.1	Familiäres Pankreaskarzinom	31
4.2.2	Genetische Tumorrisikosyndrome mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko	32
4.3	Prophylaxe und Prävention bei Risikopatienten	34
4.4	Screening	34
4.4.1	Screening bei asymptomatischer Normalbevölkerung	34
4.4.2	Screeninguntersuchungen / Programme für Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom	34
4.4.2.1	Risikogruppen für ein sporadisches Pankreaskarzinom	34
4.4.2.2	Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom	35
4.4.2.3	Individuen aus Familien mit genetischen Tumorrisikosyndromen, die mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind	35
4.4.2.4	Individuen mit einer hereditären, chronischen Pankreatitis	35
4.4.2.5	Screeningverfahren	36
4.4.2.6	Beginn von Screeningmaßnahmen	36
5	Diagnostik.....	38
5.1	Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen	38
5.2	Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik	39
5.3	Histologie, Zytologie und Labordiagnostik	39
5.3.1	Zytologische Diagnostik.....	39
5.3.2	Laboruntersuchungen	39
5.3.3	Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas.....	40
5.4	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik	40
5.5	Zystische Prozesse	42
5.6	Therapieevaluation in der palliativen Situation	44
6	Chirurgische Therapie.....	45
6.1	Einleitung.....	45
6.1.1	Mindestfallzahlen.....	45
6.2	Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik	46

6.3	Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom	47
6.3.1	Kriterien der Resektabilität	47
6.3.1.1	Kriterien von Seiten des Patienten: Alter, ECOG	47
6.3.1.2	Kriterien der Resektabilität von Seiten der Tumorbiologie	48
6.3.1.3	Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors	49
6.3.1.4	Infiltration von Gefäßen	49
6.3.2	Resektion des Primärtumors bei Metastasierung	56
6.4	Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen	56
6.5	Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen	57
6.6	Perioperative Therapie: Antibiotikaphylaxe	57
6.7	Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe	57
6.8	Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom	58
6.8.1	Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie	58
6.8.2	Resektionsausmaß	58
6.8.2.1	Karzinome des Pankreaskopfes	58
6.8.2.2	Klassischer Whipple versus pp-Whipple	58
6.8.2.3	Karzinome im Pankreasschwanz	59
6.8.2.4	Karzinome im Pankreaskorpus	59
6.8.3	Lymphadenektomie	59
6.9	Laparoskopische Chirurgie	61
6.10	Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats	61
6.11	Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats	63
7	Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms	65
7.1	Adjuvante Therapien	65
7.2	Neoadjuvante Therapien	66
7.3	Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie	67
8	Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms	68
8.1	Einführung	68
8.2	Indikation zur Chemotherapie	68
8.3	Monochemotherapie	69

8.3.1	Gemcitabin-Monotherapie	69
8.3.2	5-FU-Monotherapie	70
8.4	Kombinationstherapien	70
8.4.1	5-FU-basierte Kombinationschemotherapien	70
8.4.1.1	FOLFIRINOX und NALIRIFOX.....	70
8.4.1.2	Andere 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien	70
8.4.2	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien	70
8.4.2.1	Kombination von Gemcitabin und nab-Paclitaxel	70
8.4.2.2	Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen.....	71
8.4.2.3	Andere Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapien	71
8.5	Molekularbiologisch gezielte Therapien	71
8.5.1	Gemcitabin/Erlotinib.....	71
8.5.2	Gemcitabin plus andere molekular gezielt wirkende Substanzen.....	72
8.6	Therapie in molekularen Subgruppen	72
8.6.1	BRCA1 /2 Mutation	72
8.6.1.1	Platin-basierte Therapie bei BRCA 1 /2 Mutation	72
8.6.1.2	PARP-Inhibitoren	72
8.6.1.2.1	Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Maintenance-Therapie	73
8.6.2	KRAS G12C Mutation.....	73
8.6.2.1	KRAS G12C Inhibitor bei KRAS G12C Mutation	73
8.6.3	Immuntherapeutika in der palliativen Therapie	73
8.6.3.1	Diagnostische Verfahren zur Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität	73
8.6.3.2	Effekt von Immuntherapeutika in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms	73
8.7	Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie	74
8.7.1	Indikationsstellung	74
8.7.2	Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie	74
8.7.2.1	Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan plus 5-FU/FA.....	74
8.7.2.2	Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin und 5-FU	74
8.7.2.3	Weitere Optionen der Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-Vorthherapie	74
8.7.3	Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX	75
8.7.4	Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status	75
8.7.5	Behandlung in späteren (>2) Therapielinien	75
8.8	Rolle der Strahlentherapie	75
8.8.1	Indikation zur Strahlentherapie	76
8.8.2	Strahlentherapeutische Konzepte	76

9 Palliative Tumor-gerichtete und supportive Therapie des Pankreaskarzinoms.....77

9.1	Palliativversorgung und supportive Therapie.....	77
9.2	Erfassung von Symptomen, Patient-reported-outcomes, Lebensqualität.....	78
9.3	Ernährung	79
9.4	Cholestase und tumorbedingte Stenose des oberen GI-Trakts.....	80
9.4.1	Stents	80
9.4.2	Biliodigestive Anastomose.....	80
9.4.3	Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose.....	81
9.4.4	Stenose des oberen GI-Traktes	81
9.5	Primäre Antikoagulation	82
9.6	Rehabilitation und Nachsorge	83
9.6.1	Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms	83
9.6.2	Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion.....	83
10	Qualitätsindikatoren	84
11	Anhang	87
11.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	87
11.1.1	Koordination.....	87
11.1.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	87
11.1.3	Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	89
11.1.4	Arbeitsgruppen.....	90
11.1.5	Patientenbeteiligung	91
11.2	Grundlagen der Methodik	91
11.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	91
11.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	97
11.2.3	Statements	99
11.2.4	Expertenkonsens (EK)	99
11.3	Änderungen in der Version 3	100
12	Abbildungsverzeichnis	114
13	Tabellenverzeichnis	115
14	Literaturverzeichnis	116

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

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

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

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

1.4 Kontakt

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

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

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Kurzversion 3.1, 2024, AWMF-Registernummer: 032-010OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Bisherige Änderungen an der Version 3

Version 3.1 (September 2024): Allgemeine redaktionelle Überarbeitungen. In den Empfehlungen 8.3 und 8.11 wurde nach der Zulassung der Hinweis zum off-label-use von NALIRIFOX entfernt. Die Abbildungen 2 und 3 der Version 3.0 wurden durch eine zusammenfassende Abbildung des Thieme-Verlags ersetzt.

1.7 Besonderer Hinweis

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

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

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

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

1.8 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 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 zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die 3. Aktualisierung der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom (Version 3.1). Diese Leitlinie ist über die folgenden Seiten zugänglich:

- Homepage der DGVS (www.dgvs.de),
- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>),
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-010OL>),
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

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

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

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

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

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



iOS App



Android App



1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination

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

Leitliniensekretariat

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

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 11](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

1.11 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
AHC	Arteria hepatica communis
ALP	Alkaline phosphatase
AMS	Arteria mesenterica superior
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCO-PCO	Amerikanische Gesellschaft für Klinische Onkologie vorläufige klinische Stellungnahme (Engl.: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion)
ATM	Ataxia- Teleangiectasia Mutated
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
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)

Abkürzung	Erläuterung
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CDKN2A	Cyclin-abhängiger Kinase-Inhibitor 2A (Engl.: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A)
CDR	clinical decision rule
CEA	Karzioembryonales Antigen
CRM	circumferential resection margin
CT	Computertomographie
DHC	Ductus Choledochus
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (engl.: Epidermal growth factor)
EK	Expertenkonsens
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPCAM	Epitheliales Zelladhäsionsmolekül (Engl.: Epithelial cell adhesion molecule)
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FAMMM	Familial Atypical Multiple Mole Myeloma
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis coli
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
FU	Fluorouracil
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GEM	Gemcitabin
GERCOR	Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie
GoR	Grade of Recommendation - Empfehlungsgrad

Abkürzung	Erläuterung
IAP	Internationale Vereinigung für Pankreatologie (Engl.: International Association of Pancreatology)
IORT	Intraoperative Radiotherapie
IPMN	intraduktal papillär muzinöse Neoplasie
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LA	Lokal fortgeschritten (Engl.: locally advanced)
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MLH1	MutL Homolog 1 Gen
MMRd	Mismatch Reparatur Defizienz
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT / MR	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität hoch (high)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
PALB2	Partner and localizer of BRCA2 gene
PanIN	Intraepitheliale Neoplasie des Pankreas (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia)
PDAC	duktales Pankreas-Adenokarzinom (Engl.: pancreatic ductal adenocarcinoma)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PICO	Population Intervention Comparison Outcome

Abkürzung	Erläuterung
PJS	Peutz-Jeghers-Syndrom
PMS	Mismatch Repair Endonuklease
PR	partial response
PS	Performance Status
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PV	Pfortader (Engl.: Confluens venosum)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
R	Resektable (resectable)
R0	Resektion im Gesunden
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SR	Systematische Übersichtsarbeit
TC	Truncus coeliacus
TNM	System zur Klassifikation der anatomischen Ausbreitung maligner Tumoren mit Primärtumor (T), regionären Lymphknoten (N) und Fernmetastasen (M)
UICC	Union international contre le cancer
US	Ultraschall
VCI	Vena cava inferior
VMS	Vena mesenterica superior
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

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

Die Schlüsselfragen der Aktualisierung 2012/2013, 2020/2021 und 2021-2024 sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Diese wurden jeweils zu Beginn der Aktualisierungen von den Leitliniengruppen priorisiert.

Tabelle 2: Schlüsselfragen der Leitlinie

Schlüsselfragen	
Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen	
Welche Screening Untersuchungen/Programme sollen bei Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein (a) sporadisches und b) familiäres/hereditäres Pankreaskarzinom angeboten werden?	2021/2022
Welche endogenen und exogenen Risikokonditionen sind in der Normalbevölkerung mit einem erhöhten Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom verbunden? Inhaltlich erfolgte eine Einschränkung auf die folgenden Themenbereiche: <ul style="list-style-type: none">• Erkrankungen• Lifestyle (Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität)• Ernährung	2021/2022
Welche Laboruntersuchungen sind zur Prävention/Frühdiagnose des Pankreaskarzinoms in einer asymptomatischen Normalbevölkerung geeignet?	2020/2021
Welche genetischen Untersuchungen erlauben die Erkennung von Individuen mit einem erhöhten hereditären Pankreaskarzinomrisiko?	2020/2021
Sollen diese genetischen Untersuchungen bei Individuen mit positiver Familienanamnese für Bauchspeicheldrüsenkrebs durchgeführt werden?	2020/2021

Schlüsselfragen	
Welche Bildgebenden Verfahren erlauben in der asymptomatischen Bevölkerung eine Prävention oder Frühdiagnose des Bauchspeicheldrüsenkrebs?	2020/2021
Diagnostik	
Hat die PET-CT Vorteile zur Beurteilung der präoperativen Ausbreitung eines Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Sollte beim resektablen Pankreaskarzinom routinemäßig ein präoperatives MRT der Leber mit Kontrastmittel durchgeführt werden, um eine hepatische Metastasierung auszuschließen?	2020/2021
Nutzen einer präoperativen Staging-Laparoskopie?	2012/2013
Welche diagnostischen Verfahren sollten zur weiteren Abklärung von z.B.: sonographisch festgestellten zystischen Raumforderungen durchgeführt werden?	2020/2021
Chirurgische Therapie (kurative Intention)	
<p>Welche Indikationen gibt es für eine diagnostische Laparoskopie?</p> <ul style="list-style-type: none"> • hoher Tumormarkerwert (CA 19-9 > 500 U/ml) bei in der Bildgebung nicht feststellbaren Metastasen (Peritoneum, Leber) • zum genauen Staging vor neoadjuvanter/palliativer Therapie • zur Diagnosesicherung bei vorangegangener frustraner Tumorsicherung durch interventionelle Biopsie (Endosonographie, Sono- und CT-gesteuerter Biopsie) 	2021/2022
Ausdehnung der Lymphknotendisektion bei der pyloruserhaltenden oder klassischen Duodeno-Hemipankreatektomie (Whipple-Operation).	2021/2022
Gibt es Evidenz für einen Vorteil von Mindestfallzahlen bei der Chirurgie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Nutzen einer Galleableitung mittels ERCP und Stent bei präoperativ bestehender Cholestase?	2012/2013
Was sind Kriterien der Irresektabilität des Tumors? Definition der Borderline-Resektabilität?	2012/2013

Schlüsselfragen	
<p>Welches sind Kriterien der Resektabilität von Seiten des/der Patienten/Patientin?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter des/der Patienten/Patientin • ECOG/Performance Status • Komorbidität (Cardiopulmonal, Leberzirrhose + port. Hypertension, Nierenfunktion) • Weitere Faktoren? 	2020/2021
<p>Welches sind biologische Kriterien der Resektabilität von Seiten des/der Patienten/Patientin?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regionale Lymphknotenmetastasen (Biopsie/CT/PET-CT) • Tumormarker CA19-9 	2020/2021
<p>Welches sind Kriterien der Resektabilität bzw. grenzwertiger Resektabilität bzw. eines lokal fortgeschrittenen Stadiums von Seiten des Tumors?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrapankreatische Tumormanifestation • Infiltration des Truncuscoeliacus • Infiltration der Art. mes. sup. • Infiltration der Pfortader • Infiltration der V. mes. sup. 	2020/2021
<p>Soll trotz Nachweis von Fernmetastasen (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) der Primärtumor reseziert werden?</p>	2020/2021
<p>Soll eine Resektion von Metastasen eines Pankreaskarzinoms durchgeführt werden? Falls ja – unter welchen Voraussetzungen?</p>	2020/2021
<p>Welche minimale Resektionsgrenze vom makroskopischen Tumorrand kann empfohlen werden?</p>	2012/2013
<p>Nutzen der pyloruserhaltenden Operation bei Karzinomen des Pankreaskopfes?</p>	2012/2013
<p>Welches Vorgehen kann bei Adhärenz des Tumors mit umgebenden Organen empfohlen werden?</p>	2012/2013
<p>Nutzen einer Lymphadenektomie bei der Resektion des Pankreaskarzinoms?</p>	2012/2013
<p>Gibt es eine Indikation für eine Tuschemarkierung der Resektionsränder bzw. wie soll das Resektionspräparat aufgearbeitet werden?</p>	2012/2013

Schlüsselfragen	
Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?	2012/2013
Sollen erst intraoperativ nachweisbare, resektable Fernmetastasen reseziert werden?	2020/2021
Nutzen der laparoskopischen Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?	2012/2013
Gibt es eine Indikation für die laparoskopische/robotische Operationstechnik im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?	2020/2021
Nutzen der intraoperativen Schnellschnittanfertigung im Rahmen der Pankreaskarzinomchirurgie?	2012/2013
Kriterien der Einstufung als R0 Resektion?	2012/2013
Notwendige Angaben durch den Pathologen?	2012/2013
Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie	
Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie nach R0 Resektion, ggf. Einschränkungen bzgl. Alter, Komorbidität, ECOG-Status und Vorgaben bzgl. Dauer?	2012/2013
Nutzen einer additiven Chemotherapie nach R1 Resektion?	2012/2013
Sollte beim kurativ resezierten Pankreaskarzinom eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden?	2020/2021
Welche Patient*innen profitieren von adjuvanter Chemotherapie nach Resektion (R0, R1, R2(?), T in situ, T1 N0 (?))?	2020/2021
Gibt es Evidenz für verschiedene Therapien (Gem mono, 5FU, Gem & Capecitabine, Gem & nab-Paclitaxel, mFolfinirinox)?	2020/2021
Wie sollte die Dauer der Therapie sein (6 Monate bzw. komplettes Schema)?	2020/2021
Nutzen einer adjuvanten Radiochemotherapie oder Radiotherapie nach R0 Resektion? Nutzen einer additiven Radiochemotherapie nach R1 Resektion?	2012/2013

Schlüsselfragen	
Nutzen einer Radiochemotherapie nach einer adjuvanten Chemotherapie?	2012/2013
Nutzen einer adjuvanten Chemo-, Radiochemo- oder Radiotherapie nach Resektion von Fernmetastasen?	2012/2013
Innerhalb welcher Zeitfenster sollte eine adjuvante Therapie erfolgen?	2012/2013
Wann sollte der Start der Therapie erfolgen (<6-8 Wochen postoperativ, < 12 Wochen postoperativ)?	2020/2021
Nutzen einer neoadjuvanten Radiochemotherapie oder neoadjuvanten Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?	2012/2013
Nutzen einer Chemo-, Strahlen- oder Radiochemotherapie oder einer Kombinationstherapie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom zum Downsizing des Tumors mit dem Ziel, eine sekundäre Resektabilität zu erreichen (Intention: Potentiell kurativ)?	2012/2013
Gibt es Indikationen zur neoadjuvanten Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie beim Pankreaskarzinom?	2020/2021
Wann sollte neoadjuvant behandelt werden? <ul style="list-style-type: none"> • resektabel • borderline-resektabel (IAP Definition, anatomisch arteriell vs. venös BR, biologisch / conditional BR) • lokal fortgeschritten 	2020/2021
Sollte eine neoadjuvante Systemtherapie allein oder kombiniert mit einer Lokaltherapie (Bestrahlung) durchgeführt werden?	2020/2021
Welche Evidenz gibt es für die folgenden Systemtherapien <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Folfirinox • Gem & nab-Paclitaxel 	2020/2021
Sollten Patient*innen nach neoadjuvanter Therapie und mindestens Stable Disease in der Bildgebung chirurgisch exploriert werden?	2020/2021
Wie ist die Qualität der Bildgebung nach neoadjuvanter Therapie?	2020/2021
Nutzen einer intraoperativen Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom?	2012/2013

Schlüsselfragen	
Nutzen neuer Therapieverfahren wie z. B. SIRT, Hyperthermie oder Protonentherapie in der adjuvanten, neoadjuvanten oder palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2012/2013
Palliative Therapie	
Nutzen einer palliativen Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen irresektablen bzw. metastasierten Pankreaskarzinom (First-, Second-, Third-Line), ggf. geeignete Vorgehensweise?	2012/2013
<p>Welche systemische palliative Behandlung ist Standard in der First-Line-Therapie?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin (Konventionell (1000 mg/m² über 30 Min) oder Fixed dose rate Infusion) • Gemcitabin plus nab-Paclitaxel • FOLFIRINOX • NALIRIFOX • Andere Therapien 	2020/2021/2023/2024
Gibt es Kriterien, die die Auswahl einer bestimmten (systemischen palliativen) Therapie nahelegen?	2020/2021
Gibt es Patient*innen, die besonders von einer Kombinationschemotherapie in der Erstlinie profitieren?	2020/2021
<p>Sollte eine weitere systemische palliative Behandlung nach Versagen der Erstlinientherapie durchgeführt werden?</p> <ul style="list-style-type: none"> • OFF • mFOLFOX • mFOLFIRINOX • 5-FU/nal-Iri • Andere Therapien 	2020/2021
Gibt es Evidenz, die eine bestimmte Sequenz in der Zweitlinientherapie nahelegt? a) Zweitlinientherapie nach Gem b) Zweitlinientherapie nach Gem/NabPaclitaxel c) Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX	2020/2021
Welche Verlaufsparemeter sind zur Evaluation der klinischen Effektivität der Chemotherapie geeignet?	2020/2021
Nutzen von molekularen Markern zur Therapiesteuerung?	2012/2013

Schlüsselfragen	
Nutzen einer Strahlentherapie oder Chemotherapie bei nicht operablem/ resektablem Pankreaskarzinom (lokal fortgeschritten, nicht metastasiert)?	2012/2013
Gibt es Indikationen für eine palliative Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom?	2020/2021
Wenn es Indikationen für eine palliative Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom gibt, nach welchem(n) Schema(ta) sollte diese appliziert werden?	2020/2021
Wenn eine Strahlentherapie in der Palliativtherapie durchgeführt wird, soll diese mit einer Chemotherapie kombiniert werden?	2012/2013
Wenn eine Strahlentherapie in der Palliativtherapie durchgeführt wird, soll diese mit einer Chemotherapie kombiniert werden?	2020/2021
Nutzen einer Kombinationsstrategie (z. B. Chemotherapie, gefolgt von Strahlenchemotherapie) bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder nicht resektablem Tumor (Intention: Palliativ)?	2012/2013
Nutzen einer primär simultanen Radiochemotherapie ohne Chance auf sekundäre Resektabilität?	2012/2013
Haben zielgerichtete Therapien (TargetedTherapy Ansätze) einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021/2023/2024
Haben Immuntherapeutika wie Checkpointinhibitoren einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021
Bei welcher Patientengruppe und in welcher Therapiesituation gibt es eine Indikation zur Therapie mit Immuntherapeutika?	2020/2021
Soll der MSI Status bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom regelhaft untersucht werden?	2020/2021
Mit welchem Verfahren soll der MSI Status bestimmt werden?	2020/2021
Welche Therapeutika sollten bei Vorliegen von hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI) im Tumor eingesetzt werden?	2020/2021
Haben Substanzen, die in DNA-Reparaturmechanismen eingreifen - wie PARP-Inhibitoren - einen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms?	2020/2021

Schlüsselfragen	
Bei welcher Patientengruppe und in welcher Therapiesituation gibt es eine Indikation zum Einsatz von Substanzen, die in den DNA-Reparaturmechanismus eingreifen?	2020/2021
Soll der BRCA1/2 -Mutationsstatus bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom regelhaft untersucht werden?	2020/2021
Mit welchem Verfahren soll der BRCA1/2-Mutationsstatus bestimmt werden?	2020/2021
Welche Therapeutika sollten bei Vorliegen einer BRCA1/2 Mutation eingesetzt werden?	2020/2021

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

2.1.2 Adressaten

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

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

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

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

Aufgabe vor Ort ist es, jeweils die Behandlungsqualität in der kurativen und palliativen Versorgung kontinuierlich zu sichern. Indem die Leitlinie darlegt, welche Entwicklungen erforderlich sind und welche neuen, auch kostenintensiven Substanzen in der adjuvanten und palliativen Situation eingesetzt werden sollen, richtet sie sich

auch an indirekt Betroffene, wie z. B. die Kostenträger und den Medizinischen Dienst der Krankenkassen.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

S3-Leitlinien sollen kontinuierlich aktualisiert werden. Die Gültigkeit der Leitlinie beläuft sich auf maximal 3 Jahre (März 2027).

Im dritten Aktualisierungsverfahren 2021-2024 wurden folgende Themenkomplexe bearbeitet:

- Risikofaktoren, Risikogruppen, Screening (Kapitel 4)
- Chirurgische Therapie (Kapitel 6)
- Palliative Therapie des Pankreaskarzinom (Kapitel 8)

Palliativversorgung, Supportive Therapie und Nachsorge (Kapitel 9)

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

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

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

E-Mail: pankreaskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

Aktualität der Empfehlungen

Die Erstellung der ersten Version der interdisziplinären S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom erfolgte in 2006. Die 1. Aktualisierung erfolgte 2012/2013 und die 2. Aktualisierung 2020/2021. 2021-2024 erfolgte dann die 3. Aktualisierung.

Hierbei wurden einzelne Empfehlungen der aktualisierten Themenbereiche aus der Vorgängerversion übernommen. Im Leitlinienreport befindet sich eine Übersicht der Änderungen der Leitlinienempfehlungen im Rahmen der 2. Aktualisierung 2020/2021 und der 3. Aktualisierung 2021-2024.

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

2.2 Grundlagen der Methodik

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

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in Kapitel 11.2 dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

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

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

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

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

3 Epidemiologie

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

In Deutschland erkranken jährlich etwa 20.2300 Menschen [1] am dukalen Pankreaskarzinom (www.gekid.de). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Das Pankreaskarzinom nimmt bei Männern und Frauen den 6. Platz in der Statistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland ein [1]. Die meisten Betroffenen erkranken im höheren Lebensalter: Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 72, für Frauen bei 76 Jahren [1]. Aufgrund der schlechten Prognose versterben fast ebenso viele Personen am Pankreaskarzinom, wie erkranken: mit ca. 19.000 Verstorbenen im Jahr 2021 ist das Pankreaskarzinom die vierthäufigste Krebstodesursache. 7,5 % aller Krebstodesfälle bei Männern und für 9,0 % der Krebstodesfälle bei Frauen [1]. Damit liegt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms sehr nahe bei der jährlichen Mortalitätsrate und ein Langzeitüberleben ist die Ausnahme. Entsprechend ist die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Pankreaskarzinom mit 11 % bei Männern und Frauen neben dem Mesotheliom die niedrigste Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen in Deutschland [1]. Ursächlich dafür sind u. a. die späte Diagnosestellung, die daraus folgende geringe kurative Resektionsrate und die frühe und aggressive Metastasierung.

4 Risikofaktoren, Risikogruppen und Screening

4.1 Risikofaktoren für ein sporadisches Pankreaskarzinom in der Normalbevölkerung

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms gelten:

- Rauchen
- Starker / exzessiver Alkoholkonsum
- Adipositas

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

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

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

4.1.1 Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	Eine <i>spezifische</i> Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht gegeben werden.	ST	1	[2]; [3]

4.1.2 Genussmittel

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.2	Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, soll auf hohen Alkohol- und jeglichen Tabakkonsum verzichtet werden.	A	2	[34]; [35]; [36]; [37]; [38]

4.1.3 Berufsbedingte Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.3	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.	ST	2b	[41]; [42]; [43]; [44]; [45]; [46]; [47]; [48]; [49]; [50]

4.1.4 Körperliche Aktivität und weitere Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.4	Durch regelmäßige körperliche Aktivität wird das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, reduziert.	ST	1	[51]

4.1.5 Vorerkrankungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.5	Bestimmte Vorerkrankungen (Adipositas, Diabetes mellitus, PSC, Gallensteine / Cholezystektomie, Zystische Fibrose, Parodontitis / Zahnverlust, Systemischer Lupus Erythematodes, Psoriasis, Infektionen (Hepatitis, Tbc, Helicobacter pylori), Ovarialkarzinom, Nicht alkoholische Fettleber, Nierentransplantation) sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Pankreaskarzinomerkkrankung assoziiert. Die Assoziation für diese Vorerkrankungen und das Auftreten eines Pankreaskarzinoms ist schwach.	ST	1	[52]; [53]; [54]; [55]; [56]; [57]; [58]; [59]; [60]; [61]; [62]; [63]; [64]; [65]; [66]; [67]

4.1.6 Hereditäre chronische Pankreatitis

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.6	Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.	ST	3	[81]; [82]

4.2 Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein erbliches Pankreaskarzinom

4.2.1 Familiäres Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.7	<p>Unabhängig vom Status pathogener Genvarianten liegt bei einem Individuum ein deutlich erhöhtes Risiko vor, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn bei zwei Blutsverwandten, die erstgradig miteinander verwandt sind und von denen mindestens einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist, ein Pankreaskarzinom aufgetreten ist. • Wenn zwei oder mehr Blutsverwandte auf derselben Seite der Familie an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, von denen einer erstgradig mit dem zu evaluierenden Individuum verwandt ist. 	ST	2b	[83]; [84]; [85]
4.8	Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen mit einem – gemäß Statement 4.7 „familiäres Pankreaskarzinom“ familiär erhöhtem Risiko – sollen genetische Untersuchungen angeboten werden.	A	5	[86]

4.2.2 Genetische Tumorrisik syndrome mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.9	<p>Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitglieder von Familien mit einer bekannten, wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom disponiert (Tabelle 3). • Bisläng nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte, genetische Tumorrisik syndrome erfüllen (Tabelle 3). 	A	5	[86]
4.10	<p>Eine Reihe von Genen wurden mit einem erhöhten Risiko für das Pankreaskarzinom assoziiert (Tabelle 3). Bis auf Fälle, in denen eine genetische Diagnose zuvor bei einem Familienmitglied gestellt wurde, sollten bei den in Empfehlungen 4.9 aufgeführten Individuen genetische Keimbahnuntersuchungen mit einem Multigen-Panel durchgeführt werden, das die Gene enthält, die in Tabelle 3 aufgeführt sind.</p>	B	5	[86]

Tabelle 3: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO]

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

4.3 Prophylaxe und Prävention bei Risikopatienten

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.11	Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.	EK		
4.12	Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt.	ST	2a	[87]; [88]; [89]; [90]

4.4 Screening

4.4.1 Screening bei asymptomatischer Normalbevölkerung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.13	Screeninguntersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen ohne erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	EK		

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

4.4.2.1 Risikogruppen für ein sporadisches Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.14	Screeninguntersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen, für die ein erhöhtes Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom bekannt ist oder vermutet wird, nicht durchgeführt werden, da diese Faktoren das Risiko nur gering erhöhen.	EK		

4.4.2.2 Individuen mit einem erhöhten Risiko für ein familiäres Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.15	Surveillanceuntersuchungen können Individuen angeboten werden, die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen (siehe Statement zum familiären Pankreaskarzinom).			EK

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.16	Surveillance-Untersuchungen sollen Individuen angeboten werden, die Träger einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante in einem der prädisponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 sind und mit mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten Angehörigen erstgradig verwandt sind.			EK
4.17	Surveillance-Untersuchungen sollen aufgrund des hohen Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken folgenden Individuen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • allen Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom oder Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Keimbahnvariante im STK11 Gen, • allen Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante im CDKN2A Gen. 			EK

4.4.2.4 Individuen mit einer hereditären, chronischen Pankreatitis

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.18	Surveillance-Untersuchungen können Individuen mit einer hereditären chronischen Pankreatitis unabhängig von der zu Grunde liegenden wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante angeboten werden.			EK

4.4.2.5 Screeningverfahren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.19	Bei der Erstuntersuchung von Hochrisikoindividuen im Rahmen einer Surveillance sollte eine MRT/MRCP und/oder der Endoskopische Ultraschall als bildgebende Surveillance Untersuchungen eingesetzt werden.		EK	

4.4.2.6 Beginn von Screeningmaßnahmen

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	Zeitpunkt vor dem Alter von 40 Jahren liegt.			

5 Diagnostik

5.1 Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.1	Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.	B	3	
5.2	Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.	B	2b	[91]; [92]; [93]
5.3	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	[92]; [94]; [95]

Tabelle 4: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen.

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

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

5.2 Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.4	Zur Klärung eines Tumorverdachtes sind unterschiedliche Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP geeignet.	B	2b	[96] ; [97]
5.5	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

5.3.1 Zytologische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.6	Eine Bürstenzytologie aus dem Gallengang hat bei V.a. ein Pankreaskarzinom eine zu niedrige Sensitivität. Es wird auch nicht empfohlen, aus dem Pankreasgang Bürstenzytologien zum Nachweis eines Pankreaskarzinoms zu entnehmen. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert.	ST	5	

5.3.2 Laboruntersuchungen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.7	Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA19-9 Untersuchung durchgeführt werden.	C	2a	[98] ; [99] ; [100] ; [101]

5.3.3 Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.8	Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte primär die Resektion erfolgen. Eine endosonographisch gesteuerte Biopsie kann dann durchgeführt werden, wenn es differentialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden, wie z. B. Metastasenverdacht bei einem anderen Malignom in der Vorgeschichte.	B	2	[102]; [103]; [104]
5.9	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	
5.10	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	[105]
5.11	Es wird die am besten und bei möglichst geringem Risiko zugängliche Läsion punktiert, unabhängig davon, ob es sich um den Primärtumor oder eine Metastase handelt	D	5	

5.4 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.12	Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektor-CT und die Endosonographie zu bevorzugen.	A	1	[106]
5.13	Die Endosonographie als hochwertiges diagnostisches Verfahren kann zur lokalen Beurteilung eines Pankreaskarzinoms herangezogen werden.	0	1	[107]; [108]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.14	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		
5.15	Patienten mit einem resezierbaren Pankreaskarzinom sollten präoperativ nach einem 2-phasigen Dünnschicht-CT ein Leber-MRT mit Diffusionswichtung erhalten.	B	3,4	[109] ; [110] ; [111] ; [112] ; [113]
5.16	Alternativ sollten sie ein FDG-PET CT erhalten, um das Vorliegen einer Fernmetastasierung mit höherer Sicherheit auszuschließen.	B	1,2	[114] ; [115]
5.17	Die ERCP, die MRCP und die Skelettszintigraphie sollten nicht zur Ausbreitungsdiagnostik herangezogen werden.	EK		
5.18	Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen.	D	3	[116] ; [117]

Tabelle 5: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms.

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 %
Quelle: [118]					

5.5 Zystische Prozesse

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.19	Von allen schnittbildenden Verfahren sollte das MRT mit MRCP zur Differentialdiagnostik einer zystischen Läsion des Pankreas bevorzugt eingesetzt werden.	B	5	[119]
5.20	Für die weitere differentialdiagnostische Eingrenzung sollte bei Diagnosestellung einer Läsion > 1 cm oder bei diagnostischer Unsicherheit zusätzlich zur Schnittbildgebung eine Endosonographie erfolgen.	B	5	[119]
5.21	Eine endosonographische Punktion zur Gewinnung von Zellen bzw. Zystenflüssigkeit und differentialdiagnostischen Eingrenzung der Läsion (Histo- bzw. zytopathologische Analyse, Bestimmung von Lipase/Amylase und CEA, molekularepathologische Analyse) kann erfolgen.	0	5	[120] ; [119]
5.22	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	[119]
5.23	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	[119]
5.24	Bei Diagnose einer intraduktal papillär muzinösen Neoplasie (IPMN) sollen die therapeutischen Entscheidungen in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien [119] und/oder die internationalen Leitlinien [121] erfolgen.	A	5	[119] ; [121]

Tabelle 6: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN.

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

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

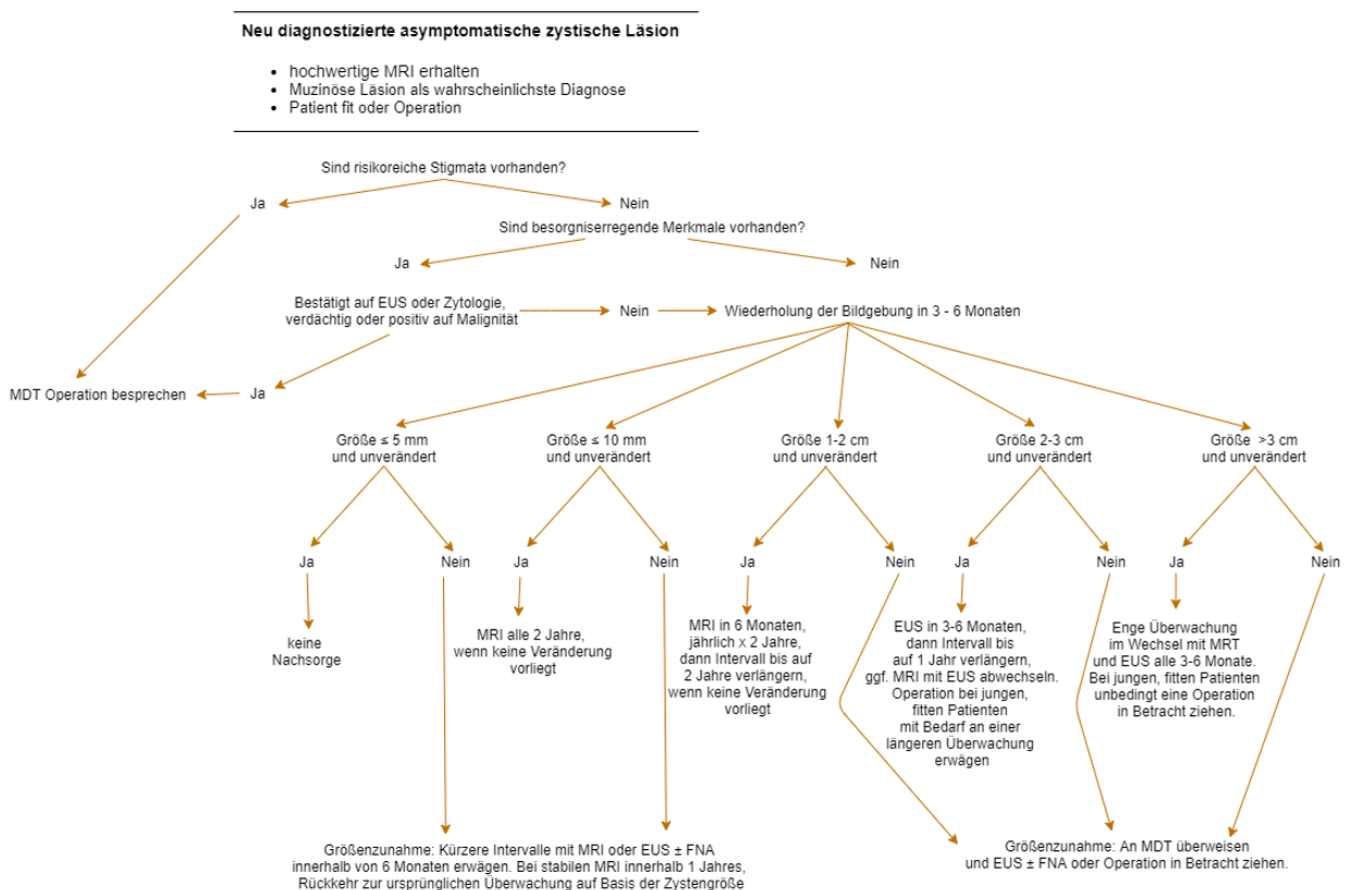


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas

5.6 Therapieevaluation in der palliativen Situation

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

6 Chirurgische Therapie

6.1 Einleitung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.1	Die chirurgische Therapie ist das einzige potenziell kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom.	ST	1b	[122]
6.2	Eine ausschließliche Chemotherapie, Radiochemotherapie oder Strahlentherapie sollen bei Patienten mit als resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	EK		

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

6.1.1 Mindestfallzahlen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
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	[123]; [124]; [125]; [126]; [127]; [128]; [129]; [130]; [131]; [132]; [133]; [134]; [135]; [136]; [137]

6.2 Präoperative Vorbereitung und chirurgische Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.4	Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nur erfolgen, wenn eine Cholangitis vorliegt.	B	1 b	[138] ; [139] ; [140] ; [141] ; [142] ; [143]
6.5	Eine präoperative Galleableitung kann erfolgen, wenn die Operation nicht zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen kann.	EK		
6.6	<p>Eine diagnostische Laparoskopie sollte bei resektablen Pankreaskarzinomen bei folgenden Konstellationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn nach der Bildgebung ein großer Tumor (s. Hintergrund) vorliegt oder • Aszites besteht oder • ein erhöhter Tumormarker-Wert vorliegt (CA 19-9 > 500 U/ml, ohne Cholestase). <p>Bei diesen Situationen besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer okkulten Organmetastasierung (Lebermetastasierung und/oder Peritonealkarzinose).</p>	B	1	[144] ; [145] ; [146] ; [147]

6.3 Chirurgische Zielsetzung einer Resektion beim Pankreaskarzinom

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.7	Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	A	1a	[148]; [149]; [150]; [151]; [152]; [153]; [154]; [155]; [156]; [157]; [158]; [159]; [160]

6.3.1 Kriterien der Resektabilität

6.3.1.1 Kriterien von Seiten des Patienten: Alter, ECOG

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.8	Das Lebensalter per se sollte kein Kriterium darstellen, von der Resektion eines Pankreaskarzinoms abzusehen.	B	4	[161]; [162]; [163]; [164]; [165]; [166]; [167]; [168]; [169]; [170]; [171]; [172]; [173]; [174]; [175]; [176]
6.9	Ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 sollte eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms darstellen.	B	1,4	[163]; [164]; [177]; [178]; [179]

Tabelle 7: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.)

Resektabilität	A(anatomisch)	B(biologisch)	C(konditional)
Resektablel (R, resectable)	R-Typ A	Neg: R-Typ A	Neg: R-Typ A
		Pos: BR-Typ B	Pos: BR-Typ C
Grenzwertig-resektablel (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 befallene 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.

Quelle: [180]

6.3.1.2 Kriterien der Resektabilität von Seiten der Tumorbiologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.10	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.	B	5	[181]

6.3.1.3 Kriterien der Resektabilität von Seiten des Tumors

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.11	<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 8) verwendet werden.</p>		EK	
6.12	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.		EK	
6.13	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.		EK	

6.3.1.4 Infiltration von Gefäßen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.14	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.	B		
6.15	<p>Bei Infiltration der V. portae $\leq 180^\circ$ 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>	B/0		

Tabelle 8: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (modifiziert nach IAP-Guideline und Empfehlungen der Deutschen Röntgengesellschaft [180], [183])
Auf Basis der Informationen der strukturierten CT-/MRT-Befunden kann mit Hilfe der folgenden anatomischen Kriterien die Resektabilität eingeschätzt werden:

Resektabilität	Arteriell	Venös
Resektablel	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“ resektablel**	Tumor in Pankreaskopf oder Processus uncinatus: <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 	<ul style="list-style-type: none"> • Solider Tumorkontakt mit der VMS oder PA mit $> 180^\circ$, Kontakt mit $\leq 180^\circ$ mit Konturirregularität der Vene oder Thrombose der Vene bei aber erhaltener Vene proximal und distal des betroffenen Gefäßabschnittes, sodass eine sichere und komplette Resektion und Rekonstruktion möglich ist. • Solider Tumorkontakt mit der Vena cava inferior [VCI].

Resektabilität	Arteriell	Venös
	<p>Abgang der AHC). Typ der Normvariante sowie das Ausmaß des Tumorkontaktes sollen angegeben werden, da dies die operative Planung beeinflussen kann.</p> <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 gastroduodinalis, sodass ggf. eine modifizierte Operation möglich ist. • 	
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 $> 180^\circ$ 	<p>Tumor in Pankreaskopf oder Proc. uncinatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht rekonstruierbare VMS oder PA bei

Resektabilität	Arteriell	Venös
	<ul style="list-style-type: none"> • Solider Tumorkontakt mit dem TC > 180° <p>Tumor in Pankreaskorpus und -schwanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solider Tumorkontakt mit > 180° mit der AMS oder TC • Solider Tumorkontakt mit dem TC und Beteiligung der Aorta 	<p>Tumorbeteiligung oder Verschluss (durch Tumor- oder blanden Thrombus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 9: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)

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

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
Beschreibung	Keine relevante Voraufnahme* Voraufnahme vom*:	
Bildqualität	Gut / Mittel / Schlecht	
Histologie	Ausstehend / Nachgewiesen	
Pankreas*		
Pankreasparenchym	Normal /ödematös /lipotroph chron. Pankreatitis-Zeichen	
Läsionsanzahl	Singulär / 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

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

	Solide Pankreasläsion im CT/MRT	Zystische Pankreasläsion im CT/MRT
	<ul style="list-style-type: none"> __ Infiltration: nein/ $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung Vena lienalis: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / Thrombose Vena mesenterica superior: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / 1. Jejunalast infiltriert / Thrombose Pfortader: nein / $\leq 180^\circ$ / $> 180^\circ$ / Deformierung / Thrombose / Freitext: z.B. kavernöse Transformation 	
Atherosklerose Truncus coeliacus	nein/ Stenose ca. __ %	
Atherosklerose AMS	nein/ Stenose ca. __ %	
Fernmetastasen	Nein / Ja (Lokalisation)	
Leber*	unauffällig / nachweisbare:	
Lebermetastasen*	Anzahl insgesamt: __ im Segment: __	
Messung von max. 2 Läsionen gemäß RECIST 1.1*	L01: __ (Serie / Bildnummer) L02: __ (Serie / Bildnummer)	
Zyste im Segment*	__	
Hämangiom im Segment*	__	
Sonstige Leberläsion*	Freitext	
Lymphknoten		
Lymphknoten, lokoregionär	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __ (Serie/ Bildnummer)	
Lymphknoten, distant	Keine suspekten LK / suspekten LK. Anzahl: __, max. __mm. Lokalisation: __	
Quelle: [183]		

6.3.2 Resektion des Primärtumors bei Metastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.16	Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.	A	3	[184]; [185]; [186]; [187]; [188]; [189]; [190]; [191]; [192]; [193]; [194]; [195]; [196]; [197]; [198]; [199]; [200]; [201]; [202]; [203]; [204]; [205]
6.17	Die Resektion des Primärtumors bei nachgewiesenen synchronen Oligometastasen (≤ 3) eines Pankreaskarzinoms soll nur im Rahmen von prospektiven Studien als Teil einer multimodalen Behandlungsstrategie erfolgen.	A	3	[184]; [185]; [186]; [187]; [188]; [189]; [190]; [191]; [192]; [193]; [194]; [195]; [196]; [197]; [198]; [199]; [200]; [201]; [202]; [203]; [204]; [205]

6.4 Chirurgisches Vorgehen bei synchronen Metastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.18	Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion des Primärtumors trotz gegebener Resektabilität unterbleiben. (Empfehlung von 2013: 6.27)	B	3	[184]; [185]; [186]; [187]; [188]; [189]; [190]; [191]; [192]; [193]; [194]; [195]; [196]; [197]; [198]; [199]; [200]; [201]; [202]; [203]; [204]; [205]

6.5 Chirurgisches Vorgehen bei metachronen Metastasen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.19	<p>Empfehlungsgrad A</p> <p>Die Resektion von diffusen metachronen Metastasen eines Pankreaskarzinoms soll nicht durchgeführt werden.</p> <p>Empfehlungsgrad 0</p> <p>Eine Resektion kann bei ausgewählten Patienten mit metachronen Oligometastasen (≤ 3) im Rahmen von Studien als Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes erwogen werden.</p>	A/0	1,4	[184] ; [185] ; [186] ; [187] ; [188] ; [189] ; [190] ; [191] ; [192] ; [193] ; [194] ; [195] ; [196] ; [197] ; [198] ; [199] ; [200] ; [201] ; [202] ; [203] ; [204] ; [205]

6.6 Perioperative Therapie: Antibiotikaprophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.20	Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe sollte immer erfolgen.	B	1b	[138] ; [206] ; [207] ; [208]
6.21	Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.	B	4	[138]

6.7 Perioperative Therapie: Somatostatinprophylaxe

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.22	Die Reduktion der pankreasspezifischen Komplikationen durch eine perioperative Somatostatinprophylaxe ist durch eine Metaanalyse randomisierter Studien belegt. Die perioperative Prophylaxe mit Somatostatin kann jedoch nicht regelhaft bei allen Patienten empfohlen werden, da die existierenden Studien uneinheitliche Definitionen der Pankreasfistel - mit sich eventuell daraus ergebenden Unterschieden in der Klassifikation postoperativer Komplikationen - aufweisen.	C	1a	[209] ; [210] ; [211] ; [212] ; [213] ; [214] ; [215] ; [216]

6.8 Operatives Vorgehen beim Pankreaskarzinom

6.8.1 Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.23	Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.	ST	3	[217] ; [218] ; [219] ; [220] ; [221] ; [222] ; [223]

6.8.2 Resektionsausmaß

6.8.2.1 Karzinome des Pankreaskopfes

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.24	Im Falle des Pankreaskopfkarzinoms beinhaltet die Resektion i. d. R. die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt. In seltenen Fällen kann bei Ausdehnung des Karzinoms nach links eine totale Pankreatektomie notwendig sein. Ggf. sollte im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderer Strukturen die Resektion entsprechend ausgedehnt werden.	ST	1b	[224] ; [225] ; [226] ; [227] ; [228] ; [229] ; [230] ; [231] ; [232] ; [233] ; [234] ; [235] ; [236] ; [237] ; [238] ; [239] ; [240] ; [241] ; [242] ; [243] ; [244] ; [245] ; [246]

6.8.2.2 Klassischer Whipple versus pp-Whipple

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.25	Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig.	ST	1a	[247]

6.8.2.3 Karzinome im Pankreasschwanz

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.26	Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die in 6.24. genannten Kriterien.	ST	1a	[228]; [248]; [249]; [250]; [251]; [252]; [253]

6.8.2.4 Karzinome im Pankreaskorpus

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.27	Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich.	ST	3	[228]; [248]; [249]; [250]; [251]; [252]; [253]; [254]

6.8.3 Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.28	Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt werden. Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	A	1	[255]; [256]; [257]; [258]; [259]; [260]; [261]; [262]; [263]; [264]; [265]; [266]
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	[199]; [200]; [202]; [203]; [267]; [268]; [269]; [270]; [271]; [272]; [273]; [274]; [275]; [276]; [277]; [278]; [279]; [280]; [281]

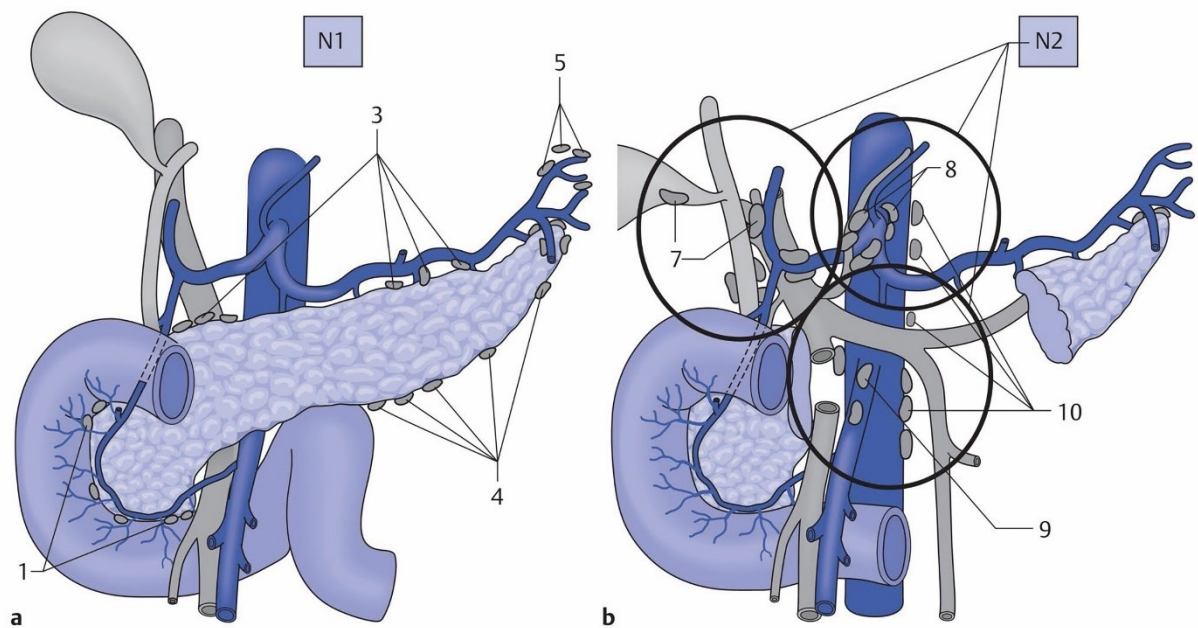


Abbildung 2: Lymphknoten am Pankreas

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

6.9 Laparoskopische Chirurgie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.31	Die distale Pankreatektomie kann bei Pankreaskarzinomen ohne Gefäßbeteiligung durch erfahrene Chirurgen laparoskopisch oder robotisch durchgeführt werden.	B	2,4	[129] ; [168] ; [282] ; [283] ; [284] ; [285] ; [286] ; [287] ; [288] ; [289]

6.10 Pathologische Aufarbeitung und Beurteilung des Resektats

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.32	Eine generelle Markierung aller tumornahen zirkumferentiellen Resektionsränder soll in Absprache mit dem operierenden Chirurgen erfolgen.			EK
6.33	Zur Beurteilung der Tumorfreiheit kann eine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden, um durch Nachresektion die Rate kurativ resezierter Pankreaskarzinome zu erhöhen.			EK



Abbildung 3: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat

6.11 Histopathologische Aufarbeitung und Klassifikation des Resektats

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.34	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		
6.35	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		
6.36	Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	A	2b	[199] ; [201] ; [290] ; [291] ; [292] ; [267] ; [293] ; [268] ; [269] ; [270] ; [271] ; [272] ; [275] ; [277] ; [278] ; [280]
6.37	Lymphgefäßinvasion, Perineuralscheideninfiltration und Blutgefäßinvasion sollten Bestandteil der Pathologiebefundung sein.	B	2b	[156] ; [159] ; [199] ; [201] ; [290] ; [291] ; [292] ; [294] ; [295] ; [267] ; [296] ; [297] ; [293] ; [268] ; [269] ; [270] ; [271] ; [298] ; [272] ; [299] ; [300] ; [273] ; [274] ; [275] ; [277] ; [278] ; [280] ; [281]

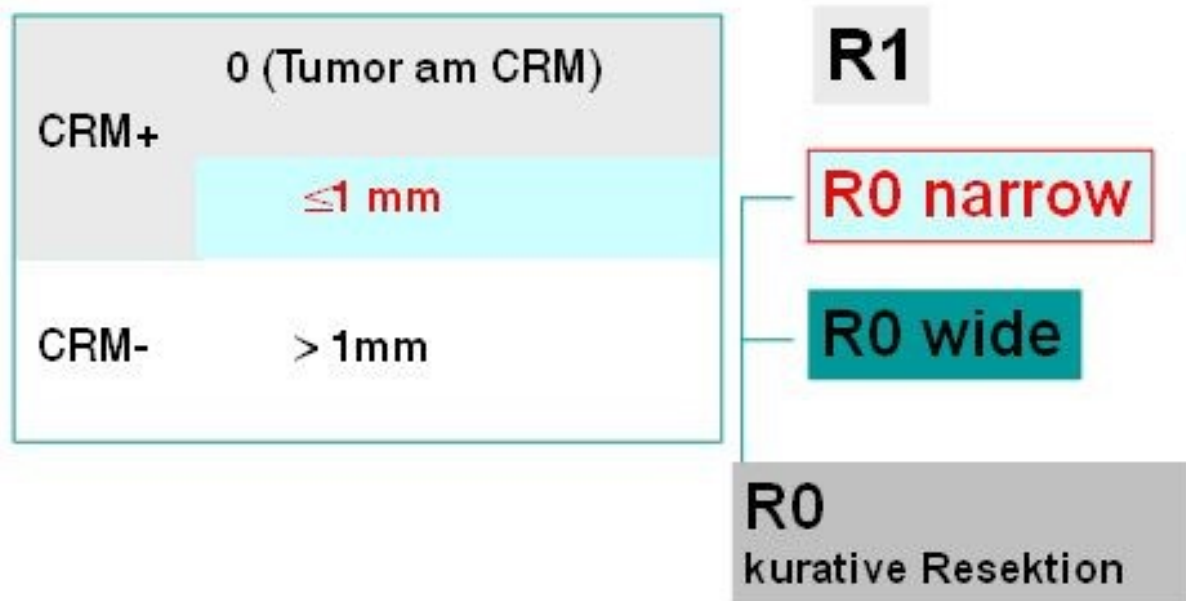


Abbildung 4: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom

7 Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

7.1 Adjuvante Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.1	Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	A	1b	[306] ; [307] ; [308] ; [309] ; [310] ; [311] ; [312] ; [313] ; [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	[306]
7.5	Bei einem ECOG 0-1 soll eine adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX erfolgen.	A	2	[313]
7.6	Bei einem ECOG > 1-2 sollten die folgenden Chemotherapieprotokolle eingesetzt werden: a) Gemcitabin b) Gemcitabin + Capecitabin	B	2	[306] ; [307] ; [308] ; [310]
7.7	Bei einer Gemcitabin-Unverträglichkeit sollte alternativ eine adjuvante Therapie mit 5-FU erfolgen.	B	2	[310]
7.8	Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Wochen nach Operation eingeleitet werden.	B	2,4	[315] ; [316] ; [317]
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	B	1,4	[309] ; [308] ; [318] ; [319] ; [320] ; [321]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	keine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.			[322]; [323]; [324]; [325]; [326]; [327]; [328]; [329]
7.11	Eine additive Radiochemotherapie nach R1-Resektion beim Pankreaskarzinom sollte außerhalb von randomisiert-kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	B	2b	[319]; [325]; [326]; [330]; [331]; [332]

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

Allerdings liegt das Langzeitüberleben nach alleiniger Resektion immer noch unter 20 % [148]. Langzeitrezidive und Fernmetastasierung spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle [333]. 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 6.11](#) beschriebenen Kriterien. Mit der Verfügbarkeit effektiverer Chemotherapieprotokolle sollten perioperative Konzepte bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen individuell evaluiert werden.

7.2 Neoadjuvante Therapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.12	Eine neoadjuvante Strahlenchemotherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie sollte Patienten mit einem resektabel eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht angeboten werden.	B	1,2,4	[334]; [335]; [336]; [337]; [338]; [339]; [340]; [341]; [342]; [343]; [344]; [345]; [346]; [347]
7.13	Bei Patienten mit einem als borderline resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinom sollte eine präoperative Chemotherapie oder Chemostrahlentherapie durchgeführt werden.	B	1,4	[339]; [348]; [349]; [350]; [351]; [352]; [353]
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	A	2,4	[354]; [355]; [356]; [357]; [358]; [359]; [360]; [361]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	eingeschätztem Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.			
7.15	Eine intraoperative Radiotherapie (IORT) sollte außerhalb von prospektiven, kontrollierten Studien nicht durchgeführt werden.	B	2b	[362]; [363]; [364]; [365]; [366]; [367]; [368]; [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	1,4	[359]; [360]; [361]; [370]

7.3 Chirurgische Evaluation nach neoadjuvanter Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	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. 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.	B	3,4	[301]; [302]; [303]; [304]; [305]

8 Palliative Therapie des Pankreaskarzinoms

8.1 Einführung

Seit den Studien von Mallinson [371], Palmer [372] und Glimelius [373] 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 [374].

Standardoptionen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms sind FOLFIRINOX, NALIRIFOX und Gemcitabin + nabPaclitaxel [375]. Bei reduziertem Allgemeinzustand ist auch eine Monotherapie mit Gemcitabin gut etabliert [376]. Der PARP-Inhibitor Olaparib stellt die erste molekular zielgerichtete Behandlungsoption als Erhaltungstherapie für die kleine Subgruppe von Patienten mit BRCA-1/2-Keimbahn-mutationen nach mindestens 16-wöchiger Platin-basierter Vorbehandlung dar. Allen Patienten sollte nach Möglichkeit die Option einer Zweitlinientherapie angeboten werden.

Der Stellenwert einer Strahlentherapie nach vorangegangener Chemotherapie liegt nach bisherigen Kenntnissen vor allem in einer längeren lokalen Tumorkontrolle. Phase-III Studien, die in dieser Konstellation einen Überlebensvorteil belegen, liegen nicht vor [355].

8.2 Indikation zur Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	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	[377]
8.2	Es gibt keine Daten, welche die optimale Dauer der Tumorthherapie beim metastasierten Pankreaskarzinom festlegen. Die Dauer der Behandlung richtet sich daher nach der Verträglichkeit und den Behandlungszielen.	ST	5	
8.3	In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, NALIRIFOX, Gemcitabin + nabPaclitaxel und Gemcitabin + Erlotinib sowie die Monotherapie mit Gemcitabin.	ST	2	[378]; [376]; [379]; [380]; [375]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.4	Die Wahl des optimalen Therapieregimes richtet sich vorrangig nach dem ECOG-Performance Status, der Komorbidität und der Präferenz des Patienten.	ST	5	[377]
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	[377]

8.3 Monochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.6	Wenn Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom eine Monochemotherapie erhalten, dann ist Gemcitabin einer 5-FU Monotherapie vorzuziehen.	A	5	[377]

8.3.1 Gemcitabin-Monotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
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	
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	[381]
8.9	Gemcitabin soll in konventioneller Dosierung (1000mg/m ² über 30 Minuten) verabreicht werden.	A	2	[382]

8.3.2 5-FU-Monotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.10	5-FU mit oder ohne Folinsäure soll nicht als alleinige Erstlinientherapie eingesetzt werden.	A	2	[376]

8.4 Kombinationstherapien

8.4.1 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

8.4.1.1 FOLFIRINOX und NALIRIFOX

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.11	FOLFIRINOX oder NALIRIFOX sollen Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status von 0-1, günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz, adäquate Möglichkeiten der Supportivtherapie.	A	5,2	[383] ; [381] ; [375]

8.4.1.2 Andere 5-FU-basierte Kombinationschemotherapien

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.4.2 Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.12	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX oder NALIRIFOX nicht tolerieren oder nicht präferieren.	0	5	[377]

8.4.2.1 Kombination von Gemcitabin und nab-Paclitaxel

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	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	[381]

8.4.2.2 Kombination von Gemcitabin mit Fluoropyrimidinen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
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	[384]; [385]

8.4.2.3 Andere Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
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	[386]

8.5 Molekularbiologisch gezielte Therapien**8.5.1 Gemcitabin/Erlotinib**

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	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	[381]
8.17	Bei Ausbleiben eines Hautausschlages bis zu 8 Wochen nach Therapiebeginn sollte die Therapie mit Erlotinib beendet werden.	B	2	[379]; [387]; [388]

8.5.2 Gemcitabin plus andere molekular gezielt wirkende Substanzen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
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	[389]; [390]; [391]

8.6 Therapie in molekularen Subgruppen

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.6.1 BRCA1/2 Mutation

8.6.1.1 Platin-basierte Therapie bei BRCA 1/2 Mutation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.19	Bei Patienten mit Nachweis einer BRCA-1/2 Keimbahnmutation sollte eine Platin-basierte Erstlinientherapie bevorzugt werden.	B	2,4	[392]; [393]

8.6.1.2 PARP-Inhibitoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
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	[394]

8.6.1.2.1 Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Maintenance-Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
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	[394]

8.6.2 KRAS G12C Mutation**8.6.2.1 KRAS G12C Inhibitor bei KRAS G12C Mutation**

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.22	Bei Vorliegen einer KRAS-G12C Mutation kann nach Ausschöpfen aller therapeutischer Optionen beim Pankreaskarzinom eine Therapie mit einem selektiven KRAS-G12C Inhibitor durchgeführt werden.		EK	

8.6.3 Immuntherapeutika in der palliativen Therapie**8.6.3.1 Diagnostische Verfahren zur Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität**

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.23	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	[381]

8.6.3.2 Effekt von Immuntherapeutika in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.24	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	[381]

8.7 Folgetherapien bei Progress unter einer Erstlinientherapie

8.7.1 Indikationsstellung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.25	Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden.	A	5	[381]

8.7.2 Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-basierter Erstlinientherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.7.2.1 Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan plus 5-FU/FA

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.26	Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: Karnofsky Performance Status ≥ 70 %, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz.	B	5	[381]

8.7.2.2 Zweitlinientherapie mit Oxaliplatin und 5-FU

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.27	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	[381]

8.7.2.3 Weitere Optionen der Zweitlinientherapie nach Gemcitabin-Vorthherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.7.3 Zweitlinientherapie nach FOLFIRINOX

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.28	Eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie kann als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, wenn nach einer Erstlinientherapie mit FOLFIRINOX eine Tumorprogression auftritt.	B	2	[378]

8.7.4 Zweitlinientherapie bei reduziertem ECOG Performance Status

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.29	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	[381]

8.7.5 Behandlung in späteren (>2) Therapielinien

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.30	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	[381]

8.8 Rolle der Strahlentherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.31	Eine Radio-(Evidenzlevel 3) bzw. Radiochemotherapie (Evidenzlevel 2) kann Patienten bis ECOG 2 mit lokal fortgeschrittenem nicht-metastasiertem Pankreaskarzinom zur Verbesserung der lokalen Kontrolle angeboten werden, bei denen während einer Chemotherapie keine Erkrankungsprogression eingetreten ist.	0	2,3	[355]; [395]

8.8.1 Indikation zur Strahlentherapie

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

8.8.2 Strahlentherapeutische Konzepte

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.32	Das radioonkologische Bestrahlungskonzept sollte aus einer normofraktionierten simultanen Radiochemotherapie bestehen (Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy, Gesamtdosis von ca. 50 Gy).	B	1	[398]
8.33	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	[395]
8.34	Als Kombinationspartner können entweder Gemcitabin oder Capecitabin eingesetzt werden. Die Auswahl sollte nach dem vertretbaren Toxizitätsprofil getroffen werden.	0	1,2	[396] ; [397]
8.35	Eine palliative Strahlentherapie sollte nur bei symptomatischen Metastasen bzw. Metastasen mit drohender Symptomatik durchgeführt werden (insbesondere Skelett- und zerebrale Metastasen). Ziel ist die Symptomkontrolle oder die Vermeidung von durch Metastasen bedingten Komplikationen.	EK		

9 Palliative Tumor-gerichtete und supportive Therapie des Pankreaskarzinoms

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

9.1 Palliativversorgung und supportive Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.1	Alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben. EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.1.)	EK		
9.2	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1	
9.3	Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung ein Bedarfsassessment durch ein SPV-Team (Team der spezialisierten Palliativversorgung) angeboten werden.	A	3	
9.4	Patienten mit einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomerkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	A	3	

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

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.5	Supportive Therapie soll in allen Phasen der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom eingesetzt werden.		EK	
9.6	Alle Patienten mit Pankreaskarzinom sollen ein Screening auf typische belastende Symptome erhalten. Ein Symptomscreening soll frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.		EK	
9.7	Zur Erfassung der Symptome sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden.		EK	
9.8	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.2)		EK	
9.9	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden. EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.3)		EK	
9.10	Schmerzanamnese und schmerzbezogene klinische Untersuchung sollen Bestandteil jeder klinischen Vorstellung sein. EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (9.1)		EK	

9.3 Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.11	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom sollte ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährung (z.B. Nutritional Risk Screening (NRS) oder Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)) erfolgen.	B	5	[399] ; [400]
9.12	Bei Ernährungsproblemen soll ein individuelles Ernährungsassessment und eine entsprechende Beratung durchgeführt werden. Diese sollte durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft* erfolgen.	A	5	[399] ; [400] ; [401]
9.13	Bei anhaltender unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme trotz Ernährungsberatung kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung oder parenterale Ernährung erwogen werden. Ziel ist der Erhalt bzw. Verbesserung des Ernährungszustandes und der Lebensqualität unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung.	0	5	[399] ; [400] ; [401]
9.14	Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz bei Pankreaskarzinom sollen eine Pankreasenzymtherapie erhalten.	A	2	[383]
9.15	Patienten mit Pankreaskarzinom sollen vor und nach einer onkologischen Pankreasresektion eine individualisierte Ernährungsintervention erhalten.	A	5	[399]

9.4 Cholestase und tumorbedingte Stenose des oberen GI-Trakts

9.4.1 Stents

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.16	Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.	A	1a	[402]
9.17	Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.	B	2b	[403] ; [404]
9.18	Die perkutane transhepatische Cholangiodrainage, PTCD, ist in der Palliativtherapie des Pankreaskarzinoms bei nicht möglicher endoskopischer Therapie (z. B. bei tumorbedingten Duodenalstenosen) sinnvoll. Die PTCD ist auch bei frustanem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.	B	3	[405]

9.4.2 Biliodigestive Anastomose

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.19	Ein chirurgischer Eingriff mit dem alleinigen Ziel der Anlage einer biliodigestiven Anastomose bleibt sicher die Ausnahme. Stellt sich jedoch während eines kurativ intendierten chirurgischen Eingriffs eine Irresektabilität heraus, ist bei Cholestase und zu erwartender längerer Überlebenszeit die Anlage einer biliodigestiven Anastomose indiziert. Dabei muss zwischen Patienten mit peritonealer Aussaat oder Lebermetastasen differenziert werden.	EK		
9.20	Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben.	B	2	[406] ; [407] ; [408]

9.4.3 Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.21	Vor einer therapeutischen Intervention muss zunächst ein mechanisches Abflusshindernis auf jeden Fall ausgeschlossen werden. Bei einem mechanischen Hindernis ist entsprechend zu verfahren. Danach kann ein Versuch einer Langzeitgabe von Antibiotika unternommen werden.		EK	

9.4.4 Stenose des oberen GI-Traktes

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.22	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomkrankung und einer inkompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese eingesetzt werden.	B	4	
9.23	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomkrankung und mit einer kompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese nicht eingesetzt werden.	B	4	
9.24	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumor-bedingten Obstruktion im Magenausgang und Duodenum kann eine endoskopische Stentanlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)		EK	
9.25	Die Indikation zur endoskopischen Stentanlage bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO) sollte interdisziplinär mit dem endoskopierenden Gastroenterologen und dem Viszeralchirurgen gestellt werden. Das Aufklärungsgespräch mit dem Patienten sollte dabei auch mögliche Konsequenzen des Versagens der endoskopischen Therapie bzw. damit verbundener Komplikationen beinhalten. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.34.)		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.26	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen ein operatives Vorgehen nicht mehr möglich ist, kann zur Erleichterung von Übelkeit und Erbrechen zeitweilig eine nasogastrale Sonde gelegt werden, wenn die symptomatische Therapie nicht zufriedenstellend ist. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)		EK	
9.27	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen eine nasogastrale Sonde Linderung von Übelkeit und Erbrechen verschafft, sollte die Anlage einer Ablauf-PEG geprüft werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)		EK	

9.5 Primäre Antikoagulation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.28	Bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer Chemotherapie unterziehen, kann eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin unter Nutzen-/Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutungsrisikos durchgeführt werden.		EK	

9.6 Rehabilitation und Nachsorge

9.6.1 Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.29	Eine postoperative Anschlussheilbehandlung sollte dem Patienten angeboten werden. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.			EK

9.6.2 Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.30	Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden.			EK
9.31	Eine strukturierte Nachbetreuung sollte dem Patienten angeboten werden.			EK

10 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

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 [409]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Pankreaskarzinom 2013, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Pankreaskarzinom, der Ergebnisse der bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Pankreaskrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport siehe (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/pankreaskarzinom/>) dargelegt.

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

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

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

Tabelle 10: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: R0-Resektion (seit 2013)		
Zähler Patienten des Nenners mit R0-Resektion Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms und Resektion	<u>6.7</u> Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom soll die Resektion im Gesunden sein (R0).	a) Qualitätsziel Möglichst hohe Rate an lokalen R0-Resektionen b) Evidenzgrundlage LoE 1a-

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

QI 2: LK- Entfernung (seit 2013, modifiziert 2021)

Zähler Patienten des Nenners mit Entfernung von mind. 12 LK Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms (ohne NEC/NET) und operativer Resektion	<u>6.29</u> Bei Resektion eines Pankreaskarzinoms sollen mindestens 12 regionäre Lymphknoten entfernt werden.	a) Qualitätsziel Mind. 12 regionäre LK im OP-Präparat b) Evidenzgrundlage EK Operative Resektion: Pankreaskopfresektion, Linksresektion, Pankreatektomie
---	--	---

QI 3: Inhalt Pathologieberichte (modifiziert 2021)

Zähler Patienten des Nenners mit Befundberichten mit Angabe von: · pT, pN, M · Tumorgrading · Verhältnis von befallenen zu entfernten LK Nenner Alle Patienten mit Pankreaskarzinom und Tumorresektion	<u>6.36</u> Die Angabe der pT-, pN- und M-Kategorie sowie das Tumorgrading sollen im Pathologiebefund angegeben werden.	a) Qualitätsziel Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte b) Evidenzgrundlage LoE 2b
---	--	--

QI 4: Adjuvante Chemotherapie (modifiziert 2021)

Zähler Patienten des Nenners mit adjuvanter Chemotherapie Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose eines Pankreaskarzinoms UICC Stad. I-III (ohne NET/NEC) und R0-Resektion	<u>7.1</u> Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms im UICC-Stadium I-III soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	a) Qualitätsziel Möglichst häufig adjuvante Chemotherapie b) Evidenzgrundlage LoE 1b
--	--	---

QI 5: Palliative Chemotherapie (modifiziert 2021)

Zähler	<u>8.1</u>	a) Qualitätsziel Möglichst häufig palliative
---------------	------------	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Patienten des Nenners mit palliativer Chemotherapie Nenner Alle Patienten · mit Erstdiagnose Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, M0 und M1, ohne Tumorresektion und · mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2, mit sekundärer Metastasierung (M1) ohne Metastasenresektion	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.	Chemotherapie bei metastasiertem bzw. lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ECOG 0-2 b) Evidenzgrundlage EK

QI 6: Keine primäre Resektion bei metastasiertem Pankreaskarzinom (neu 2021)

Zähler Patienten des Nenners mit primärer Resektion des Tumors Nenner Alle Patienten mit Erstdiagnose duktales Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC) mit Fernmetastasen (= Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen (M1) geltende Lymphknotenmetastasen)	<u>6.16</u> Die primäre Resektion des Tumors soll bei nachgewiesenen Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) nicht durchgeführt werden.	a) Qualitätsziel Keine primäre Tumorresektion bei duktalem Pankreaskarzinom mit nachgewiesenen Fernmetastasen b) Evidenzgrundlage LoE 1 und 4
---	--	---

QI 7: Zweitlinientherapie (neu 2021)

Zähler Patienten des Nenners mit Zweitlinientherapie Nenner Alle Patienten mit Pankreaskarzinom (ohne NET/NEC), ECOG 0-2 und Progress unter palliativer Erstlinientherapie	<u>8.25</u> Bei Progress unter einer Erstlinientherapie soll bei einem ECOG ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden.	a) Qualitätsziel Möglichst häufig Zweitlinientherapie bei Progress unter Erstlinientherapie und ECOG ≤ 2 b) Evidenzgrundlage EK
---	--	--

11 Anhang

11.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

11.1.1 Koordination

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

Leitliniensekretariat

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

11.1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

Tabelle 11: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der DKG (ABO)	Prof. Dr. Lars Grenacher Prof. Dr. Andreas Schreyer
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Stefan Rolf Benz
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Stefan Böck
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Dr. Parvis Sadjadian
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Dipl. Oec. Troph. Christine Reudelsterz
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Frank Zimmermann
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Alexander Stein
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dipl.-Psych. Beate Hornemann

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie in der DKG (AOP)	Prof. Dr. Irene Esposito Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Arbeitskreis der Pankreatektomierten (AdP)	Horst Neuendorf Bernd Rühling
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)	Prof. Dr. Irene Esposito Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreas (CALGP) der DGAV	Prof. Dr. Tobias Keck Prof. Dr. Jens Werner
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Thilo Hackert Prof. Dr. Tobias Keck Prof. Dr. Waldemar Uhl Prof. Dr. Jens Werner
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Christiane Bruns Prof. Dr. Tobias Keck Prof. Dr. Jens Werner
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Karel Caca
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Johann Ockenga
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Volker Ellenrieder Dr. Thomas Ettrich Prof. Dr. Thomas Gress Dr. Angelika Kestler Prof. Dr. Patrick Michl Prof. Dr. Jonas Rosendahl Prof. Dr. Roland Schmid Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Reiner Siebert
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Volker Heinemann Prof. Dr. Volker Kunzmann PD Dr. Helmut Oettle PD Dr. Marianne Sinn
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DEGIM)	Prof. Dr. Julia Mayerle

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Ken Herrmann
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	PD Dr. Ulrich Wedding
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Irene Esposito Prof. Dr. Andrea Tannapfel
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Thomas Brunner PD Dr. Sabine Semrau
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Andreas Schreyer
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Prof. Dr. Robert Grützmann Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick
Schweizer Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG)	PD Dr. Christoph Gubler - Beobachterstatus
Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)	Dr. Angela Djanani - Beobachterstatus

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

11.1.3 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Steuergruppe

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

Mitglieder der Steuergruppe fungieren zugleich als Leiter*innen der jeweiligen Arbeitsgruppen.

Steuergruppe (alphabetisch, Koordinatoren fett markiert)

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

11.1.4 Arbeitsgruppen

Tabelle 12: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

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

11.1.5 Patientenbeteiligung

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

11.2 Grundlagen der Methodik

11.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

In der Aktualisierung 2020/2021 und 2021-2024 wurden zur Klassifikation der eingeschlossenen Studien die Levels of Evidence des Oxford Centre for Evidence Based Medicine von 2011 verwendet (siehe Tabelle 13). Studien mit relevanten methodischen Mängeln wurden um einen Rang abgewertet. Für alle Empfehlungen vor 2020 wurden die Evidenzlevel beibehalten. Es erfolgte eine Kennzeichnung des jeweils genutzten Systems, z.B. 2011.

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde für die 2013 aktualisierten Kapitel 6, 7 und 8 das in Tabelle 14 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence based Medicine von 2009 verwendet. Die Klassifikation von Studien im System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine sieht eine Abwertung des Evidenzlevel (Level of Evidence) bei methodischen Mängeln der Studie vor (z. B. Drop out >20 %, weite Konfidenzintervalle, unzureichende Randomisierungsverfahren). Bei den Bewertungen in dieser Leitlinie wurden Studien bei relevanten methodischen Mängeln nicht im Rang abgewertet, sondern durch ein Minus-Zeichen gekennzeichnet (z. B. 1a-).

Bei der Erstellung der übrigen Kapitel in 2006 wurde eine ältere, modifizierte Version des Systems aus Oxford verwendet (siehe Tabelle weiter unten)

Tabelle 13: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 und 2021-2024 (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	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

Question	Step 1(Level 1*)	Step 2(Level 2*)	Step 3(Level 3*)	Step 4(Level 4*)	Step 5(Level 5)
	standard and blinding				
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 observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient	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)
			numbers to rule out a common harm. (For long term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**		
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<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 14: 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 SpPin and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic Studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

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

Le vel	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differentia l diagnosis / symptom prevalence study	Economicanddecisio nanalyses
				"first principles"	

Tabelle 15: 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 2.2.3) und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien (nach Oxford-Schema, siehe Kapitel 2.2.1) sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen.

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung wurden in der Version von 2006 die zu diesem Zeitpunkt vom Oxford Centre for Evidence based Medicine vorgeschlagenen vier Empfehlungsgrade (A-D, siehe Tabelle 16) verwendet. Diese spiegeln in zusammengefasster Form die zugrundeliegenden Studientypen bzw. Evidenzgraduierungen wieder.

Tabelle 16: 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 17), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Bei der Empfehlungsgraduierung wurden in allen Versionen der Leitlinien neben dem Design und der Qualität der zugrundeliegenden Studien folgende Aspekte berücksichtigt:

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

Daher kann in entsprechend begründeten Fällen der Evidenzgrad vom Empfehlungsgrad abweichen (siehe hierzu ausführlich das Regelwerk der AWMF [\[410\]](#))

Die OL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autor*innen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt (siehe Leitlinienreport). Am Ende dieses Gruppenprozesses wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträger*innen (siehe Kapitel 11.1) formal abgestimmt.

Tabelle 17: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2013-2024

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

Tabelle 18: Konsensusstärke

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

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 17.

11.3 Änderungen in der Version 3

Tabelle 19: Änderungen in Version 3

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
4.1	4.1	modifiziert 2024
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.	Eine <i>spezifische</i> Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht gegeben werden.	
4.14	4.2	modifiziert 2024
Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden.	Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, soll auf hohen Alkohol- und jeglichen Tabakkonsum verzichtet werden.	
4.17	4.4	modifiziert 2024
Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert. Zur Verringerung des Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, wird eine gesunde Lebensweise empfohlen. Aufgrund der vorliegenden Evidenzen sollte eine regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen werden.	Durch regelmäßige körperliche Aktivität wird das Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, reduziert.	
	4.5	neu 2024
	Bestimmte Vorerkrankungen (Adipositas, Diabetes mellitus, PSC, Gallensteine / Cholezystektomie, Zystische Fibrose, Parodontitis / Zahnverlust, Systemischer Lupus Erythematodes, Psoriasis, Infektionen (Hepatitis, Tbc, Helicobacter pylori), Ovarialkarzinom, Nicht alkoholische Fettleber, Nierentransplantation) sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
	einer Pankreaskarzinomerkrankung assoziiert. Die Assoziation für diese Vorerkrankungen und das Auftreten eines Pankreaskarzinoms ist schwach.	
4.29	4.8	modifiziert 2024
Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden: Mitglieder von Familien mit einer bekannten, pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom prädisponiert (Tabelle 11). 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 11). Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen, mit einem gemäß Empfehlung 4.26. familiär erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom.	Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen mit einem – gemäß Statement 4.7 „familiäres Pankreaskarzinom“ familiär erhöhtem Risiko – sollen genetische Untersuchungen angeboten werden.	
4.29	4.9	modifiziert 2024
Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden: Mitglieder von Familien mit einer bekannten, pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom prädisponiert (Tabelle "Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome"). 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	Genetische Untersuchungen sollen folgenden Individuen ohne manifeste oder symptomatische Krebserkrankung angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Mitglieder von Familien mit einer bekannten, wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Genvariante, die für das Pankreaskarzinom disponiert (Tabelle 3). • Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankten Individuen aus Familien, die die Kriterien für eine genetische Testung auf bekannte, mit einem Pankreaskarzinom assoziierte, 	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
"Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome"). Bislang nicht an einem Pankreaskarzinom erkrankte Individuen, mit einem gemäß Empfehlung 4.26 familiär erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom.	genetische Tumorrisikosyndrome erfüllen (Tabelle 3).	
	4.13	neu 2024
	Screeninguntersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen ohne erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom nicht durchgeführt werden.	
	4.14	neu 2024
	Screeninguntersuchungen sollen bei asymptomatischen Individuen, für die ein erhöhtes Risiko für ein sporadisches Pankreaskarzinom bekannt ist oder vermutet wird, nicht durchgeführt werden, da diese Faktoren das Risiko nur gering erhöhen.	
	4.15	neu 2024
	Surveillanceuntersuchungen können Individuen angeboten werden, die Kriterien für ein familiäres Pankreaskarzinom erfüllen (siehe Statement zum familiären Pankreaskarzinom).	
	4.16	neu 2024
	Surveillance-Untersuchungen sollen Individuen angeboten werden, die Träger einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante in einem der prädisponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 sind und mit mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten Angehörigen erstgradig verwandt sind.	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
	4.17	neu 2024
	<p>Surveillance-Untersuchungen sollen aufgrund des hohen Risikos an einem Pankreaskarzinom zu erkranken folgenden Individuen angeboten werden:</p> <p>allen Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom oder Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/pathogenen Keimbahnvariante im STK11 Gen,</p> <p>allen Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante im CDKN2A Gen.</p>	
	4.18	neu 2024
	<p>Surveillance-Untersuchungen können Individuen mit einer hereditären chronischen Pankreatitis unabhängig von der zu Grunde liegenden wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Keimbahnvariante angeboten werden.</p>	
	4.19	neu 2024
	<p>Bei der Erstuntersuchung von Hochrisikoindividuen im Rahmen einer Surveillance sollte eine MRT/MRCP und/oder der Endoskopische Ultraschall als bildgebende Surveillance Untersuchungen eingesetzt werden.</p>	
	4.20	neu 2024
	<p>Screening/ Surveillance-Untersuchungen sollten mit folgendem Lebensalter erfolgen:</p> <p>bei Hochrisiko Individuen für ein familiäres Pankreaskarzinom ohne bekannte Keimbahnmutation: Ab 50-55 Jahren oder einem Alter 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie.</p> <p>bei Individuen mit wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen CDKN2A-Keimbahnvarianten oder Peutz-Jeghers Syndrom (wahrscheinlich pathogene/</p>	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
	<p>pathogene Keimbahnvarianten STK11 Gen): Ab 40 Jahren oder 10 Jahre vor jüngstem Erkrankungsalter in der Familie.</p> <p>bei Trägern einer wahrscheinlich pathogenen/ pathogenen Variante in der Keimbahn in einem der disponierenden Genen APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, CDKN2A, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, PALB2, TP53, WT1 und mindestens einem am Pankreaskarzinom erkrankten, erstgradig verwandten Angehörigen: Ab 50 Jahren oder 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie.</p> <p>bei Patienten mit hereditärer Pankreatitis: ab dem Alter von 40 Jahren bei unbekanntem Krankheitsbeginn oder 20 Jahre nach Krankheitsbeginn, wenn dieser Zeitpunkt vor dem Alter von 40 Jahren liegt.</p>	
6.6	6.6	modifiziert 2024
Die Staging-Laparoskopie kann bei als resektabel eingeschätzten Pankreaskarzinomen fakultativ eingesetzt werden, insbesondere bei klinischem V. a. Peritonealkarzinose oder bei Vorliegen von signifikantem Aszites.	<p>Eine diagnostische Laparoskopie sollte bei resektablen Pankreaskarzinomen bei folgenden Konstellationen eingesetzt werden:</p> <p>wenn nach der Bildgebung ein großer Tumor (s. Hintergrund) vorliegt oder Aszites besteht oder</p> <p>ein erhöhter Tumormarker-Wert vorliegt (CA 19-9 > 500 U/ml, ohne Cholestase).</p> <p>Bei diesen Situationen besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer okkulten Organmetastasierung (Lebermetastasierung und/oder Peritonealkarzinose).</p>	
6.31	6.28	modifiziert 2024
Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.	<p>Bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms soll eine standardisierte Lymphadenektomie durchgeführt werden.</p> <p>Eine erweiterte Lymphadenektomie soll nicht durchgeführt werden.</p>	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
8.3	8.3	modifiziert 2024
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.	In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms können verschiedene Chemotherapieregime eingesetzt werden. Dazu gehören die Kombinationsregime FOLFIRINOX, NALIRIFO*, Gemcitabin + nabPaclitaxel und Gemcitabin + Erlotinib sowie die Monotherapie mit Gemcitabin.	
8.11	8.11	modifiziert 2024
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.	FOLFIRINOX oder NALIRIFOX sollen Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angeboten werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden: ECOG Performance Status von 0-1, günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz, adäquate Möglichkeiten der Supportivtherapie.	
8.12	8.12	modifiziert 2024
Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX nicht tolerieren oder nicht präferieren.	Gemcitabin-basierte Kombinationstherapien können bei Patienten eingesetzt werden, die eine Behandlung mit FOLFIRINOX oder NALIRIFOX nicht tolerieren oder nicht präferieren.	
	8.22	neu 2024
	Bei Vorliegen einer KRAS-G12C Mutation kann nach Ausschöpfen aller therapeutischer Optionen beim Pankreaskarzinom eine Therapie mit einem selektiven KRAS-G12C Inhibitor durchgeführt werden.	
	9.1	neu 2024
	Alle Patienten mit einem Pankreaskarzinom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
	Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben. EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (5.1.)	
	9.2	neu 2024
	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomkrankung Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
	9.3	neu 2024
	Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomkrankung ein Bedarfsassessment durch ein SPV-Team (Team der spezialisierten Palliativversorgung) angeboten werden.	
	9.4	neu 2024
	Patienten mit einer nicht-heilbaren Pankreaskarzinomkrankung und einer hohen Komplexität ihrer Situation sollen eine spezialisierte Palliativversorgung erhalten.	
9.19	9.5	modifiziert 2024
Ein wesentliches Behandlungsziel der supportiven Therapie ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität. Dabei sollte gezielt nach belastenden Symptomen (z. B. Fatigue, Juckreiz, Diarrhoe, Obstipation usw.) gefragt werden und deren Behandlung angestrebt werden.	Supportive Therapie soll in allen Phasen der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Pankreaskarzinom eingesetzt werden.	
	9.6	neu 2024

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
	Alle Patienten mit Pankreaskarzinom sollen ein Screening auf typische belastende Symptome erhalten. Ein Symptomscreening soll frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z.B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.	
9.32	9.7	modifiziert 2024
Zur Messung der Lebensqualität steht mit dem QLQ-C30 und dem zugehörigen spezifischen Pankreasmodul QLQ-PAN 26 ein geeignetes Instrument zur Verfügung.	Zur Erfassung der Symptome sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden.	
	9.8	neu 2024
	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden. EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.2)	
	9.9	neu 2024
	Zur Erfassung der psychosozialen Belastung sollen validierte und standardisierte Screeninginstrumente eingesetzt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer oder die HADS-D empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden.	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
	EK: Übernahme aus S3 LL Psychoonkologie (7.3)	
9.1	9.10	modifiziert 2024
<p>9.1. Für die Diagnostik und Therapie von Schmerzen beim Pankreaskarzinom gelten die allgemeinen Regeln der Tumorschmerztherapie. Das WHO-Stufenschema ist zur medikamentösen Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom geeignet. Andere geeignete Schemata gibt es derzeit nicht. Es muss berücksichtigt werden, dass die Stärke und das Auftreten von Schmerzen beim Pankreaskarzinom von der Nahrungsaufnahme abhängig sein können. Das Behandlungsschema ist entsprechend zu adaptieren (Zusatzdosis ermöglichen). Auch haben invasive neuroablativ Verfahren (insbesondere die Coeliacusblockade) beim Pankreas-CA einen Stellenwert. 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). 9.3. Diese Empfehlung gilt auch für den Einsatz und die Auswahl von Opioiden. Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz. 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. 9.5. Der Einsatz von Adjuvantien sollte nach</p>	<p>Schmerzanamnese und schmerzbezogene klinische Untersuchung sollen Bestandteil jeder klinischen Vorstellung sein.</p> <p>EK: Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (9.1)</p>	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
<p>dem WHOSTufenschema erfolgen. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz von Adjuvantien wie z. B. Antiemetika beim Pankreaskarzinom vor.</p> <p>9.6. Invasive Therapieverfahren (vorzugsweise die subcutane oder intravenöse Opioidgabe, ggf. rückenmarksnahe Opioidgabe) können indiziert sein, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden kann .</p> <p>9.8. Ausreichende Studien zum optimalen Zeitpunkt einer Coeliacusblockade liegen nicht vor.</p> <p>9.9. Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.</p> <p>9.10. Der Stellenwert einer thorakoskopischen Splanchniektomie zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom kann nicht abschließend beurteilt werden. Es handelt sich wegen seiner Invasivität um ein Reserveverfahren.</p> <p>9.11. Die Indikation für eine Strahlentherapie mit dem alleinigen Ziel einer Schmerztherapie bildet beim Pankreaskarzinom die Ausnahme.</p> <p>9.12. Pankreasenzyme sind zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom nicht geeignet.</p> <p>9.13. Eine psychoonkologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein.</p>		
	9.11	neu 2024
	Bei Patienten mit Pankreaskarzinom sollte ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährung (z.B. Nutritional Risk Screening (NRS) oder Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)) erfolgen.	
9.14	9.12	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. Im Allgemeinen sollte bei Patienten mit malignen Tumoren aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“). Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes beitragen.	Bei Ernährungsproblemen soll ein individuelles Ernährungsassessment und eine entsprechende Beratung durchgeführt werden. Diese sollte durch eine qualifizierte Ernährungsfachkraft* erfolgen.	modifiziert 2024
9.15	9.13	modifiziert 2024
Bei Patienten mit Pankreaskarzinom unter Strahlentherapie gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. In der Leitlinie „Enterale Ernährung“ der DGEM 2003 ist hierzu vermerkt: „Bei Bestrahlungen im Abdomen ist eine routinemäßige enterale Ernährung nach der vorliegenden Datenlage nicht indiziert“.	Bei anhaltender unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme trotz Ernährungsberatung kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung oder parenterale Ernährung erwogen werden. Ziel ist der Erhalt bzw. Verbesserung des Ernährungszustandes und der Lebensqualität unter sorgfältiger Nutzen/Risikoabwägung.	
9.17	9.14	modifiziert 2024
Bei den Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Pankreatektomie oder bei langdauernder Pankreasgangobstruktion sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten. Bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Beim Vorliegen eines pankreopriven Diabetes ist der Patient mit Insulin nach den gängigen Prinzipien zu behandeln. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen.	Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz bei Pankreaskarzinom sollen eine Pankreasenzymtherapie erhalten.	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
9.17	9.15	modifiziert 2024
Bei den Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Pankreatektomie oder bei langdauernder Pankreasgangobstruktion sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten. Bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Beim Vorliegen eines pankreopriven Diabetes ist der Patient mit Insulin nach den gängigen Prinzipien zu behandeln. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen.	Patienten mit Pankreaskarzinom sollen vor und nach einer onkologischen Pankreasresektion eine individualisierte Ernährungsintervention erhalten.	
	9.22	neu 2024
	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomerkkrankung und einer inkompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese eingesetzt werden.	
	9.23	neu 2024
	Für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit einer Pankreaskarzinomerkkrankung und mit einer kompletten malignen intestinalen Obstruktion (MIO) sollten Prokinetika wie Metoclopramid zur Antiemese nicht eingesetzt werden.	
9.26	9.24	modifiziert 2024
Bei einer tumorbedingten funktionellen Magenausgangsstenose ist ein medikamentöser Therapieversuch gerechtfertigt, wobei die Medikamente Metoclopramid und	Bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung und mit einer Tumorbedingten Obstruktion im Magenausgang und Duodenum kann eine endoskopische	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
Erythromycin im Vordergrund stehen. Eine endoskopische Stentanlage und eine chirurgische Intervention sind nicht empfehlenswert.	Stentanlage zur Symptomlinderung durchgeführt werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.31.)	
9.27	9.25	modifiziert 2024
Bei einer tumorbedingten Obstruktion im Duodenum stehen grundsätzlich zwei palliative Therapieverfahren zur Verfügung: die endoskopische Stentanlage und die chirurgische Gastroenterostomie. Eine Überlegenheit eines der beiden Verfahren konnte aufgrund der vorliegenden Literatur nicht gezeigt werden.	Die Indikation zur endoskopischen Stentanlage bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO) sollte interdisziplinär mit dem endoskopierenden Gastroenterologen und dem Viszeralchirurgen gestellt werden. Das Aufklärungsgespräch mit dem Patienten sollte dabei auch mögliche Konsequenzen des Versagens der endoskopischen Therapie bzw. damit verbundener Komplikationen beinhalten. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.34.)	
	9.26	neu 2024
	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen ein operatives Vorgehen nicht mehr möglich ist, kann zur Erleichterung von Übelkeit und Erbrechen zeitweilig eine nasogastrale Sonde gelegt werden, wenn die symptomatische Therapie nicht zufriedenstellend ist. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)	
	9.27	neu 2024
	Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Pankreaskarzinomerkrankung und maligner intestinaler Obstruktion (MIO), bei denen eine nasogastrale Sonde Linderung von Übelkeit und Erbrechen verschafft, sollte	

Version 2.0	Version 3.1	Änderung
	die Anlage einer Ablauf-PEG geprüft werden. Übernahme aus S3 LL Palliativmedizin (14.35.)	
	9.28	neu 2024
	Bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, die sich einer Chemotherapie unterziehen, kann eine prophylaktische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin unter Nutzen-/Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutungsrisikos durchgeführt werden.	
9.34	9.29	modifiziert 2024
Eine Anschlussheilbehandlung kann unter bestimmten Umständen in Einzelfällen sinnvoll sein. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	Eine postoperative Anschlussheilbehandlung sollte dem Patienten angeboten werden. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.	
	9.31	neu 2024
	Eine strukturierte Nachbetreuung sollte dem Patienten angeboten werden.	

12 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie Überwachung und Therapie einer zystischen Läsion des Pankreas	43
Abbildung 2: Lymphknoten am Pankreas	60
Abbildung 3: Markierung der zirkumferentiellen Resektionsränder am OP-Präparat.....	62
Abbildung 4: Konzept des zirkumferentiellen Resektionsrands (CRM) beim Pankreaskarzinom.....	64

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	13
Tabelle 2: Schlüsselfragen der Leitlinie.....	17
Tabelle 3: Mit einem erhöhtem Pankreaskarzinomrisiko assoziierte Gene und Syndrome [Basiert auf der Übersetzung der Tabelle 1 aus: ASCO-PCO]	33
Tabelle 4: Alters- und Verdachtslevel-adaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen.	38
Tabelle 5: Diagnostische Wertigkeit von Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie kombiniert mit CT (PET/CT), Endosonographie (EUS) und transabdomineller Ultraschall (US) zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms.	41
Tabelle 6: Empfohlenes Vorgehen bei Vorliegen eines Seitenast-IPMN.	43
Tabelle 7: ABC-Kriterien der Resektabilität gemäß des International Association of Pancreatology (IAP) Konsensus (Isaji et al.).....	48
Tabelle 8: Klassifikation der CT/MRT-basierten anatomischen Resektabilität bei Pankreaskarzinom gemäß den Kriterien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	50
Tabelle 9: Strukturierte Befundvorlage für CT-/MRT-Befundung solider und zystischer Pankreasläsionen, angelehnt an die Konsensus-basierte Befundvorlagen der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)	53
Tabelle 10: Qualitätsindikatoren	84
Tabelle 11: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	87
Tabelle 12: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	90
Tabelle 13: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2020/2021 und 2021-2024 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence)	91
Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung bei der Aktualisierung 2012/2013 (Oxford-Schema)	94
Tabelle 15: Schema der Evidenzgraduierung bei der Erstellung der Leitlinie 2006	97
Tabelle 16: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2006	98
Tabelle 17: Schema der Empfehlungsgraduierung für die Empfehlungen aus 2013-2024	99
Tabelle 18: Konsensusstärke	99
Tabelle 19: Änderungen in Version 3	100

14 Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2019/2020. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2023;8: URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile
2. Morze J, Danielewicz A, Przybylowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. European Journal of Nutrition. 2021;60:1561-1586. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7987633/pdf/394_2020_Article_2346.pdf
3. Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, et al. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. Nutrition Reviews. 2017;75:405-419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969358/>
4. Gao Y, Ma Y, Yu M, Li G, Chen Y, Li X, et al. Poultry and Fish Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrition & Cancer. 2021;1-13
5. Gao Y, Ma Y, Yu M, Li G, Chen Y, Li X, et al. Poultry and Fish Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutr Cancer. 2022;74(1):55-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432844/>
6. Zhao Z, Yin Z, Pu Z, Zhao Q. Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15:486-493.e10. URL: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(16\)30854-0/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(16)30854-0/pdf)
7. Mossine VV, Mawhinney TP, Giovannucci EL. Dried Fruit Intake and Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. Advances in nutrition (Bethesda, Md.). 2020;11:237-250. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442373/pdf/nmz085.pdf>
8. Zhao Z, Yu P, Feng X, Yin Z, Wang S, Qiu Z, et al. No associations between fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Oncotarget. 2018;9:32250-32261. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6114958/>
9. Wu QJ, Wu L, Zheng LQ, Xu X, Ji C, Gong TT. Consumption of fruit and vegetables reduces risk of pancreatic cancer: Evidence from epidemiological studies. European Journal of Cancer Prevention. 2016;25:196-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26075658/>
10. Darooghegi Mofrad M, Mozaffari H, Askari MR, Amini MR, Jafari A, Surkan PJ, et al. Potato Consumption and Risk of Site-Specific Cancers in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. Advances in Nutrition. 2021;16:16. URL: <https://academic.oup.com/advances/article-abstract/12/5/1705/6228237?redirectedFrom=fulltext>
11. Mills PK, Beeson WL, Abbey DE, Fraser GE, Phillips RL. Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists. Cancer. 1988;61:2578-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3365678/>
12. Zhang D, Dai C, Zhou L, Li Y, Liu K, Deng YJ, et al. Meta-analysis of the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality. Aging. 2020;12:10772-10794. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7346045/pdf/aging-12-103292.pdf>

13. Gaesser GA. Whole grains, refined grains, and cancer risk: A systematic review of meta-analyses of observational studies. *Nutrients*. 2020;12:1-23. URL: https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3756/pdfhttps://mdpi-res.com/d_attachment/nutrients/nutrients-12-03756/article_deploy/nutrients-12-03756.pdf
14. McRae MP. The Benefits of Dietary Fiber Intake on Reducing the Risk of Cancer: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2018;17:90-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6112064/pdf/main.pdf>
15. Llahi F, Gil-Lespinard M, Unal P, de Villasante I, Castaneda J, Zamora-Ros R. Consumption of sweet beverages and cancer risk A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2021;13:1-35. URL: https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/516/pdfhttps://mdpi-res.com/d_attachment/nutrients/nutrients-13-00516/article_deploy/nutrients-13-00516-v3.pdf
16. Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Sweetened Beverages Consumption and Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrition & Cancer*. 2019;71:375-384. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1578390>
17. Ghadirian P, Baillargeon J, Simard A, Perret C. Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone community in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4:895-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8634663/>
18. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1293-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208894/>
19. Silvera SA, Rohan TE, Jain M, Terry PD, Howe GR, Miller AB. Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control*. 2005;16:431-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15953985/>
20. Chen J, Jiang W, Shao L, Zhong D, Wu Y, Cai J. Association between intake of antioxidants and pancreatic cancer risk: a meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition*. 2016;67:744-753. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2016.1197892>
21. Huang X, Gao Y, Zhi X, Ta N, Jiang H, Zheng J. Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies. *Scientific Reports*. 2016;6:38936. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5150257/pdf/srep38936.pdf>
22. Liu Y, Wang X, Sun X, Lu S, Liu S. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2018;97:e0114. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895396/pdf/medi-97-e0114.pdf>
23. Zhang T, Chen H, Qin S, Wang M, Wang X, Zhang X, et al. The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies. *Bioscience Reports*. 2016;36:12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756825/>
24. Xie L, Mo M, Jia HX, Liang F, Yuan J, Zhu J. Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: Evidence from observational studies. *Oncotarget*. 2016;7:56915-56932. URL: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=download&path%5B%5D=10917&path%5B%5D=34570https://www.oncotarget.com/article/10917/pdf/>
25. Fu H, Zeng J, Liu C, Gu Y, Zou Y, Chang H. Folate Intake and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Digestive Diseases*

- and Sciences. 2021;66:2368-2379. URL: <http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0163-2116https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10620-020-06525-7.pdf>
26. Liu W, Zhou H, Zhu Y, Tie C. Associations between dietary folate intake and risks of esophageal, gastric and pancreatic cancers: An overall and dose-response meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:86828-86842. URL: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=download&path%5B%5D=18775&path%5B%5D=60299https://www.oncotarget.com/article/18775/pdf/>
 27. Wei DH, Mao QQ. Vitamin B6, vitamin B12 and methionine and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2020;19:111. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534168/pdf/12937_2020_Article_628.pdf
 28. Peng YF, Han MM, Huang R, Dong BB, Li L. Vitamin B6 Intake and Pancreatic Carcinoma Risk: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*. 2019;71:1061-1066. URL: <http://www.tandfonline.com/toc/hnuc20/currenthttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2019.1598562>
 29. Mocellin S, Briarava M, Pilati P. Vitamin B6 and cancer risk: A field synopsis and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376200/>
 30. Zhang X, Huang XZ, Chen WJ, Wu J, Chen Y, Wu CC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:64395-64406. URL: <https://www.oncotarget.com/article/18888/pdf/>
 31. Li L, Gai X. The association between dietary zinc intake and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2017;37:30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428431/>
 32. Abbasalizad Farhangi M, Vajdi M. Dietary Total Antioxidant Capacity (TAC) Significantly Reduces the Risk of Site-Specific Cancers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*. 2021;73:721-739. URL: <http://www.tandfonline.com/toc/hnuc20/currenthttps://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01635581.2020.1771385>
 33. Guo Z, Hong Y, Cheng Y. Dietary inflammatory index and pancreatic cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2021;1-9. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/abs/dietary-inflammatory-index-and-pancreatic-cancer-risk-a-systematic-review-and-doseresponse-metaanalysis/F09C050021A2B14072043B74E84D2FFD>
 34. Wang Y, Gou Y, Jin W, Xiao M, Fang H. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968702/>
 35. Lugo A, Peveri G, Bosetti C, Bagnardi V, Crippa A, Orsini N, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;104:117-126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347287/>
 36. Gupta S, Gupta R, Sinha D, Mehrotra R. Relationship between type of smokeless tobacco & risk of cancer: A systematic review. *Indian J Med Res*. 2018;148(1):56-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30264755/>
 37. Ordóñez-Mena J, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-

- analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med.* 2016;14:62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044418/>
38. Lee PN, Thornton AJ, Hamling JS. Epidemiological evidence on environmental tobacco smoke and cancers other than lung or breast. *Regulatory Toxicology & Pharmacology.* 2016;80:134-63
39. Li TD, Yang HW, Wang P, Song CH, Wang KJ, Dai LP, et al. Coffee consumption and risk of pancreatic cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *International journal of food sciences and nutrition.* 2019;70:519-529. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2018.1551337>
40. Ran HQ, Wang JZ, Sun CQ. Coffee consumption and pancreatic cancer risk: An update meta-analysis of cohort studies. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2016;32:253-259. URL: <http://www.pjms.com.pk/index.php/pjms/article/download/8761/4012https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794517/pdf/PJMS-32-253.pdf>
41. Alguacil J, Pollan M, Gustavsson P. Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population. *Occup Environ Med.* 2003;60:570-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883017/>
42. Alguacil J, Porta M, Benavides FG, Malats N, Kogevinas M, Fernandez E, et al. Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based on job titles PANKRAS II Study Group. *Int J Epidemiol.* 2000;29:1004-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11101541/>
43. Laakkonen A, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer risk among Finnish food industry workers. *Int J Cancer.* 2006;118:2567-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16380992/>
44. Fryzek JP, Garabrant DH, Harlow SD, Severson RK, Gillespie BW, Schenk M, et al. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan. *Int J Cancer.* 1997;72:62-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9212224/>
45. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, et al. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med.* 2001;39:92-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148019/>
46. Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2000;57:316-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10769297/>
47. Ojajarvi A, Partanen T, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2001;153:841-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11323314/>
48. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med.* 2003;45:305-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12661188/>
49. Yassi A, Tate RB, Routledge M. Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study. *Am J Ind Med.* 2003;44:58-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12822136/>
50. Ji J, Hemminki K. Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden. *J Occup Environ Med.* 2006;48:283-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531832/>
51. Xie F, You Y, Huang J, Guan C, Chen Z, Fang M, et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(1):4-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010525/>

52. Silveira EA, Kliemann N, Noll M, Sarrafzadegan N, de Oliveira C. Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular disease: An integrative review of the epidemiological evidence. *Obesity Reviews*. 2021;22: URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.13088?download=true](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.13088?download=true)
53. Hidayat K, Du X, Shi BM. Body fatness at a young age and risks of eight types of cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity Reviews*. 2018;19:1385-1394. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.12705?download=true](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1467-789Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/obr.12705?download=true)
54. Seo MS, Yeo J, Hwang IC, Shim JY. Risk of pancreatic cancer in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2019;38:3109-3116. URL: <https://link.springer.com/journal/10067https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10067-019-04660-9.pdf>
55. Zhang JJ, Jia JP, Shao Q, Wang YK. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies. *Primary Care Diabetes*. 2019;13:276-282. URL: [https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918\(18\)30091-3/fulltext](https://www.primary-care-diabetes.com/article/S1751-9918(18)30091-3/fulltext)
56. Aune D, Sen A, Norat T, Riboli E, Folseraas T. Primary sclerosing cholangitis and the risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific reports*. 2021;11:10646. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137938/pdf/41598_2021_Article_90175.pdf
57. Fan Y, Hu J, Feng B, Wang W, Yao G, Zhai J, et al. Increased risk of pancreatic cancer related to gallstones and cholecystectomy a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2016;45:503-509. URL: <http://journals.lww.com/pancreasjournal>
58. Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of Psoriasis with the Risk of Developing or Dying of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2019;155:1390-1403. URL: http://archderm.jamanetwork.com/issues.aspxhttps://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2753127/jamadermatology_trafford_2019_oi_190054.pdf
59. Arafa A, Eshak ES, Abdel Rahman TA, Anwar MM. Hepatitis C virus infection and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2020;65:101691
60. Leung CY, Huang HL, Rahman MM, Nomura S, Krull Abe S, Saito E, et al. Cancer incidence attributable to tuberculosis in 2015: global, regional, and national estimates. *BMC Cancer*. 2020;20:412. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7218646/pdf/12885_2020_Article_6891.pdf
61. Liu H, Chen YT, Wang R, Chen XZ. Helicobacter pylori infection, atrophic gastritis, and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Medicine*. 2017;96:e7811. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571714/pdf/medi-96-e7811.pdf>
62. Liu SS, Ma XF, Zhao J, Du SX, Zhang J, Dong MZ, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health & Disease*. 2020;19:118. URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-020-01288-6.pdf>
63. Liu X, Zhang ZH, Jiang F. Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2021;56:252-258. URL: <http://www.tandfonline.com/loi/igas20https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2020.1868568>

64. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28:985-995. URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32001-0/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32001-0/pdf)
65. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Epidemiologic Reviews*. 2017;39:49-58. URL: <http://epirev.oxfordjournals.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868279/pdf/mxx006.pdf>
66. Shi J, Leng W, Zhao L, Deng C, Xu C, Wang J, et al. Tooth loss and cancer risk: a dose-response meta analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget*. 2018;9:15090-15100. URL: <https://www.oncotarget.com/article/23850/pdf/>
67. Wang L, Bierbrier R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and Cutaneous Cancer Risk in Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156:158-171. URL: https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2757273/jamadermatology_wang_2019_oj_190064.pdf
68. Pang Y, Holmes MV, Kartsonaki C, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Young adulthood and adulthood adiposity in relation to incidence of pancreatic cancer: a prospective study of 05 million Chinese adults and a meta-analysis. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71:1059-1067. URL: <https://jech.bmj.com/content/jech/71/11/1059.full.pdf>
69. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2016;42:1-8. URL: <http://www.elsevier.com>
70. Tan J, You Y, Guo F, Xu J, Dai H, Bie P. Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncology Letters*. 2017;13:1247-1255. URL: <http://www.spandidos-publications.com/ol/13/3/1247/downloadhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403376/pdf/ol-13-03-1247.pdf>
71. Sona MF, Myung SK, Park K, Jargalsaikhan G. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2018;48:426-433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635473/>
72. Fang HJ, Shan SB, Zhou YH, Zhong LY. Diabetes mellitus and the risk of gastrointestinal cancer in women compared with men: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. 2018;18:422. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902961/pdf/12885_2018_Article_4351.pdf
73. Soltani S, Abdollahi S, Aune D, Jayedi A. Body mass index and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Scientific reports*. 2021;11:2479. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7844243/pdf/41598_2021_Article_81671.pdf
74. Pergolini I, Schorn S, Jager C, Gos R, Novotny A, Friess H, et al. Diabetes mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2021;169:411-418. URL: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(20\)30448-7/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(20)30448-7/fulltext)
75. Wang Y, Yan P, Fu T, Yuan J, Yang G, Liu Y, et al. The association between gestational diabetes mellitus and cancer in women: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes and Metabolism*. 2020;46:461-471. URL: http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/709654/description#description

76. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2018;19:758-767. URL: [http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-oncology/https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30188-8/fulltext](http://www.journals.elsevier.com/the-lancet-oncology/https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30188-8/fulltext)
77. Guo Y, Liu W, Wu J. Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer risk: A meta-Analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2016;12:C229-C232. URL: <http://www.cancerjournal.nethttps://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2016;volume=12;issue=8;spage=229;epage=232;aulast=Guo>
78. Zhang Y, Sun C, Song EJ, Liang M, Shi T, Min M, et al. Is periodontitis a risk indicator for gastrointestinal cancers? A meta-analysis of cohort studies. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020;47:134-147. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1600-051Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13217](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1600-051Xhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13217)
79. Heydari K, Rismantab S, Alizadeh-Navaei R, Shamshirian A, Shadmehri N, Lotfi P, et al. Risk of secondary malignancies in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2021;42:234-243. URL: <https://ejgo.imrpress.com/EN/10.31083/j.ejgo.2021.02.2238>
80. Wang Y, Lan GB, Peng FH, Xie XB. Cancer risks in recipients of renal transplants: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 2018;9:15375-15385. URL: <https://www.oncotarget.com/article/23841/pdf/>
81. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:442-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9091646/>
82. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:252-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15017610/>
83. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res*. 2004;64:2634-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15059921/>
84. Bartsch DK, Slater EP, Carrato A, Ibrahim IS, Guillen-Ponce C, Vasen HF, et al. Refinement of screening for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65:1314-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222532>
85. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69:7-17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672839>
86. Stoffel EM, McKernin SE, Brand R, Canto M, Goggins M, Moravek C, et al. Evaluating susceptibility to pancreatic cancer: ASCO provisional clinical opinion. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:153-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589608/>
87. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:1219-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464182/>
88. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:119-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10667472/>

89. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep.* 2005;13:559-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15756426/>
90. Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Thun MJ. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:524-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15069114/>
91. rBjornsson E, Ismael S, Nejdet S, Kilander A. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:86-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12608470/>
92. Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM, Wilson JH. Clinical presentation of (subclinical) jaundice--the Euricterus project in The Netherlands United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepatogastroenterology.* 1996;43:1190-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8908550/>
93. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, et al. Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2004;28:160-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15028948/>
94. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma Study Group Participants. *Pancreas.* 2000;21:329-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11075985/>
95. Balthazar EJ. Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation. *Pancreatology.* 2005;5:330-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16015017/>
96. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet.* 2000;356:190-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963196/>
97. Hanninen EL, Ricke J, Amthauer H, Rottgen R, Bohmig M, Langrehr J, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: image quality, ductal morphology, and value of additional T2- and T1-weighted sequences for the assessment of suspected pancreatic cancer. *Acta Radiol.* 2005;46:117-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15902884/>
98. Nazli O, Bozdog AD, Tansug T, Kir R, Kaymak E. The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:1750-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11149048/>
99. Ritts RE, Nagorney DM, Jacobsen DJ, Talbot RW, Zurawski VR. Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas.* 1994;9:707-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7846013/>
100. Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *Am J Surg.* 2006;191:191-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16442944/>
101. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas.* 1994;9:731-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7846016/>
102. Varadarajulu S, Wallace MB. Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control.* 2004;11:15-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749619/>

103. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, Correa AM, Ho L. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:844-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128348/>
104. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2658-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16393216/>
105. David O, Green L, Reddy V, Kluskens L, Bitterman P, Attal H, et al. Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol*. 1998;19:423-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839131>
106. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:438-45. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012297>
107. James PD, Meng ZW, Zhang M, Belletrutti PJ, Mohamed R, Ghali W, et al. The incremental benefit of EUS for identifying unresectable disease among adults with pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0173687. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319148/>
108. Krishna S, Rao B, Ugbarugba E, Shah Z, Blaszcak A, Hinton A, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound for detection of pancreatic malignancy following an indeterminate multidetector CT scan: a systemic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2017;31:4558-4567. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28378082/>
109. Chew C, O'Dwyer PJ. The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography. *Singapore Med J*. 2016;57:334-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27353741>
110. Ito T, Sugiura T, Okamura Y, Yamamoto Y, Ashida R, Aramaki T, et al. The diagnostic advantage of EOB-MR imaging over CT in the detection of liver metastasis in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Pancreatology*. 2017;17:451-456. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298257/>
111. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Lee DH, Ahn SJ, Woo H, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *European Radiology*. 2018;28:3484-3493. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29352379/>
112. Kim HJ, Park MS, Lee JY, Han K, Chung YE, Choi JY, et al. Incremental Role of Pancreatic Magnetic Resonance Imaging after Staging Computed Tomography to Evaluate Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2019;51:24-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397657/>
113. Kim HW, Lee JC, Paik KH, Kang J, Kim YH, Yoon YS, et al. Adjunctive role of preoperative liver magnetic resonance imaging for potentially resectable pancreatic cancer. *Surgery (United States)*. 2017;161:1579-1587. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237643/>
114. Wang L, Dong P, Wang WG, Tian BL. Positron emission tomography modalities prevent futile radical resection of pancreatic cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2017;46:119-125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890410/>
115. Ghaneh P, Hanson R, Titman A, Lancaster G, Plumpton C, Lloyd-Williams H, et al. PET-PANC: multicentre prospective diagnostic accuracy and health economic analysis study of the impact of combined modality 18fluorine-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography

- with computed tomography scanning in the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Health Technol Assess*. 2018;22:1-114. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402376>
116. Schachter PP, Avni Y, Shimonov M, Gvartz G, Rosen A, Czerniak A. The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2000;135:1303-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11074885/>
117. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, Teefey SA, Linehan DC, Soper NJ, et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg*. 2002;235:1-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11753036/>
118. Toft J, Hadden WJ, Laurence JM, Lam V, Yuen L, Janssen A, et al. Imaging modalities in the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis of sensitivity, specificity and diagnostic accuracy. *Eur J Radiol*. 2017;92:17-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624015/>
119. European Study Group on Cystic Tumours of the P. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789-804. URL: <https://gut.bmj.com/content/67/5/789.long>
120. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:383-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111956/>
121. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17:738-753. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735806/>
122. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, et al. Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: final results of a randomized multi-institutional trial. *Surg Today*. 2008;38:1021-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18958561/>
123. Ahola R, Siiki A, Vasama K, Vornanen M, Sand J, Laukkanen J. Effect of centralization on long-term survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104:1532-1538. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28517236>
124. Alsfasser G, Leicht H, Gunster C, Rau BM, Schillinger G, Klar E. Volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg*. 2016;103:136-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505976>
125. Amini N, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:1581-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25794484>
126. Lidsky ME, Sun Z, Nussbaum DP, Adam MA, Speicher PJ, Blazer DG. Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers. *Ann Surg*. 2017;266:333-338. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429020>
127. Stella M, Bissolati M, Gentile D, Arriciati A. Impact of surgical experience on management and outcome of pancreatic surgery performed in high- and low-volume centers. *Updates Surg*. 2017;69:351-358. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215039>
128. van der Geest LG, van Rijssen LB, Molenaar IQ, de Hingh IH, Groot Koerkamp B, Busch OR, et al. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. *HPB (Oxford)*. 2016;18:317-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037200>
129. Kutlu OC, Lee JE, Katz MH, Tzeng CD, Wolff RA, Varadhachary GR, et al. Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A

- Population-based Analysis. *Ann Surg*. 2018;267:552-560. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28045744/>
130. Guller U, Warschkow R, Ackermann CJ, Schmied B, Cerny T, Ess S. Lower hospital volume is associated with higher mortality after oesophageal, gastric, pancreatic and rectal cancer resection. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14473. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28750418>
131. Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG, Busch OR, Bonsing BA, Molenaar IQ, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg*. 2014;101:1000-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844590>
132. Derogar M, Blomberg J, Sadr-Azodi O. Hospital teaching status and volume related to mortality after pancreatic cancer surgery in a national cohort. *Br J Surg*. 2015;102:548-57; discussion 557. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25711855>
133. Coupland VH, Konfortion J, Jack RH, Allum W, Kocher HM, Riaz SP, et al. Resection rate, hospital procedure volume and survival in pancreatic cancer patients in England: Population-based study, 2005-2009. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:190-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705143>
134. Brahmbhatt B, Bhurwal A, Lukens FJ, Buchanan MA, Stauffer JA, Asbun HJ. Pancreatic Surgery in the Older Population: A Single Institution's Experience over Two Decades. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2016;2016:8052175. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28018428>
135. Bliss LA, Yang CJ, Chau Z, Ng SC, McFadden DW, Kent TS, et al. Patient selection and the volume effect in pancreatic surgery: unequal benefits?. *HPB (Oxford)*. 2014;16:899-906. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905343>
136. Bateni SB, Olson JL, Hoch JS, Canter RJ, Bold RJ. Drivers of Cost for Pancreatic Surgery: It's Not About Hospital Volume. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:3804-3811. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30218244>
137. Balzano G, Capretti G, Callea G, Cantu E, Carle F, Pezzilli R. Overuse of surgery in patients with pancreatic cancer A nationwide analysis in Italy. *HPB (Oxford)*. 2016;18:470-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27154812>
138. Schwarz RE. Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002;9:93-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=12021902>
139. Gerke H, White R, Byrne MF, Stiffier H, Mitchell RM, Hurwitz HI, et al. Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and without preoperative biliary drainage. *Dig Liver Dis*. 2004;36:412-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248382>
140. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2005;92:356-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15672425/>
141. Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L, Redaelli CA, Friess H, Buchler MW. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg*. 2001;181:52-9; discussion 87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248177/>
142. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Pitt HA, Lillemoe KD. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications?. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:258-67; discussion 267-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10769088/>

143. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med*. 2010;362:129-37. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071702>
144. Allen V, Gurusamy K, Takwoingi Y, Kalia A, Davidson B. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD009323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383694/>
145. De Rosa A, Cameron I, Gomez D. Indications for staging laparoscopy in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2016;18(1):13-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776846/>
146. Levy J, Tahiri M, Vanounou T, Maimon G, Bergman S. Diagnostic Laparoscopy with Ultrasound Still Has a Role in the Staging of Pancreatic Cancer: A Systematic Review of the Literature. *HPB Surg*. 2016;2016:8092109. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829723/>
147. Ta R, O'Connor D, Sulistijo A, Chung B, Conlon K. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg*. 2019;36(3):251-260. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29649825/>
148. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Buchler MW. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2004;91:586-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15122610/>
149. Fusai G, Warnaar N, Sabin CA, Archibong S, Davidson BR. Outcome of R1 resection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:1309-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325723>
150. Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, Szoke R, Liersch T, Becker H, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:451-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418067>
151. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Gluth A, Bergmann F, Strobel O, et al. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*. 2011;254:311-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606835>
152. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1651-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18351300>
153. Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;246:52-60. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592291>
154. Chang DK, Johns AL, Merrett ND, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2855-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398572>
155. Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. 2009;55:277-83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723142>
156. Jamieson NB, Foulis AK, Oien KA, Going JJ, Glen P, Dickson EJ, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2010;251:1003-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485150>

157. Diener Markus K, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler Christoph M, Antes G, Knaebel H, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563148/>
158. Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. Annals of surgery. 2011;495-501. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248633/>
159. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer--are we there yet?. Histopathology. 2008;52:787-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18081813/>
160. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. Cancer. 2009;115:3483-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536900/>
161. van der Geest LG, Besselink MG, Busch OR, de Hingh IH, van Eijck CH, Dejong CH, et al. Elderly Patients Strongly Benefit from Centralization of Pancreatic Cancer Surgery: A Population-Based Study. Ann Surg Oncol. 2016;23:2002-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26795767>
162. Gajda M, Kenig J. Treatment outcomes of pancreatic cancer in the elderly - literature review. Folia Med Cracov. 2018;58:49-66. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521511>
163. Kim SY, Weinberg L, Christophi C, Nikfarjam M. The outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients aged 80 or older: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2017;19:475-482. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292633>
164. Sukhramwala P, Thoens J, Szuchmacher M, Smith J, DeVito P. Advanced age is a risk factor for post-operative complications and mortality after a pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis and systematic review. HPB (Oxford). 2012;14:649-57. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954000>
165. van der Geest LG, Besselink MG, van Gestel YR, Busch OR, de Hingh IH, de Jong KP, et al. Pancreatic cancer surgery in elderly patients: Balancing between short-term harm and long-term benefit A population-based study in the Netherlands. Acta Oncol. 2016;55:278-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26552841/>
166. Sho M, Murakami Y, Kawai M, Motoi F, Satoi S, Matsumoto I, et al. Prognosis after surgical treatment for pancreatic cancer in patients aged 80 years or older: a multicenter study. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2016;23:188-97. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763744>
167. Shirai Y, Shiba H, Horiuchi T, Saito N, Furukawa K, Sakamoto T, et al. Assessment of Surgical Outcome After Pancreatic Resection in Extremely Elderly Patients. Anticancer Res. 2016;36:2011-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069195>
168. Sahakyan MA, Edwin B, Kazaryan AM, Barkhatov L, Buanes T, Ignjatovic D, et al. Perioperative outcomes and survival in elderly patients undergoing laparoscopic distal pancreatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24:42-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794204>
169. Renz BW, Khalil PN, Mikhailov M, Graf S, Schiergens TS, Niess H, et al. Pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head is justified in elderly patients: A Retrospective Cohort Study. Int J Surg. 2016;28:118-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906329/>

170. Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, Kageyama Y, Takahashi A, Ohkohchi N, et al. Age does not affect complications and overall survival rate after pancreaticoduodenectomy: Single-center experience and systematic review of literature. *Biosci Trends*. 2016;10:300-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27396698/>
171. Hsu CC, Wolfgang CL, Laheru DA, Pawlik TM, Swartz MJ, Winter JM, et al. Early mortality risk score: identification of poor outcomes following upfront surgery for resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:753-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22311282>
172. He W, Zhao H, Chan W, Lopez D, Shroff RT, Giordano SH. Underuse of surgical resection among elderly patients with early-stage pancreatic cancer. *Surgery*. 2015;158:1226-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138347/>
173. Ansari D, Aronsson L, Fredriksson J, Andersson B, Andersson R. Safety of pancreatic resection in the elderly: a retrospective analysis of 556 patients. *Ann Gastroenterol*. 2016;29:221-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27065736>
174. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford)*. 2014;16:46-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461663/>
175. Lyu HG, Sharma G, Brovman E, Ejiofor J, Repaka A, Urman RD, et al. Risk Factors of Reoperation After Pancreatic Resection. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1666-1675. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341868/>
176. Turrini O, Paye F, Bachellier P, Sauvanet A, Sa CA, Le Treut YP, et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: Postoperative outcomes and long term results: A study of the French Surgical Association. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39:171-178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22999411/>
177. Tas F, Sen F, Odabas H, Kilic L, Keskin S, Yildiz I. Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18:839-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996141>
178. Kleeff J, Costello E, Jackson R, Halloran C, Greenhalf W, Ghaneh P, et al. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2016;115:887-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27584663/>
179. Feyko J, Hazard H, Cardinal J, Thomay A, Cho S. Pancreatectomy in Patients with Impaired Renal Function: How Risky Is It?. *Am Surg*. 2016;82:16-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802844>
180. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernandez-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2018;18:2-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191513>
181. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:2541-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247221/>
182. ZfKD, GEKID. Krebs in Deutschland. Bauchspeicheldrüse. 2016; URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c25_bauchspeicheldruese.pdf?__blob=publicationFile
183. Persigehl T, Baumhauer M, Baessler B, Beyer LP, Bludau M, Bruns C, et al. Structured Reporting of Solid and Cystic Pancreatic Lesions in CT and MRI: Consensus-Based Structured Report

- Templates of the German Society of Radiology (DRG). Rofo. 2020;192:641-656. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615626>
184. Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, Derveniz C. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. HPB (Oxford). 2016;18:633-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485057/>
185. Cao F, Li J, Li A, Li F. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: A systemic review and metaanalysis. Oncotarget. 2017;8:15004-15013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122342/>
186. Gebauer F, Damanakis AI, Bruns C. [Oligometastasis in pancreatic cancer : Current state of knowledge and spectrum of local therapy]. Chirurg. 2018;89:510-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29557488>
187. Michalski CW, Erkan M, Huser N, Muller MW, Hartel M, Friess H, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. Dig Surg. 2008;25:473-80. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212120>
188. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanoni S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy?. European Journal of Surgical Oncology. 2016;42:1533-1539. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423449/>
189. Hempel S, Plodeck V, Mierke F, Distler M, Aust DE, Saeger HD, et al. Para-aortic lymph node metastases in pancreatic cancer should not be considered a watershed for curative resection. Scientific reports. 2017;7:7688. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=626324641>
190. Kim Y, Kim SC, Song KB, Kim J, Kang DR, Lee JH, et al. Improved survival after palliative resection of unsuspected stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma. HPB. 2016;18:325-331. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037201/>
191. Klaiher U, Schnaidt ES, Hinz U, Gaida MM, Heger U, Hank T, et al. Prognostic Factors of Survival After Neoadjuvant Treatment and Resection for Initially Unresectable Pancreatic Cancer. Annals of surgery. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30921051/>
192. Lowder CY, Metkus J, Epstein J, Kozak GM, Lavu H, Yeo CJ, et al. Clinical Implications of Extensive Lymph Node Metastases for Resected Pancreatic Cancer. Annals of Surgical Oncology. 2018;25:4004-4011. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30225835/>
193. Philips P, Dunki-Jacobs E, Agle SC, Scoggins C, McMasters KM, Martin RCG. The role of hepatic artery lymph node in pancreatic adenocarcinoma: prognostic factor or a selection criterion for surgery. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2014;16:1051-1055. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25123504/>
194. Shi HJ, Jin C, Fu DL. Preoperative evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous liver metastasis: Diagnosis and assessment of unresectability. World Journal of Gastroenterology. 2016;22:10024-10037. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018110/>
195. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. Surgery (United States). 2016;160:136-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048934/>

196. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, Wolfgang CL, Choti MA, Herman JM, et al. Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified?. *Cancer*. 2007;110:2484-2492. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17941009/>
197. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, Weitz J, Hinz U, Esposito I, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:118-27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066229>
198. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Uchida T. Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival?. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:567-73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=9164539>
199. Massucco P, Ribero D, Sgotto E, Mellano A, Muratore A, Capussotti L. Prognostic significance of lymph node metastases in pancreatic head cancer treated with extended lymphadenectomy: not just a matter of numbers. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3323-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777195>
200. Doi R, Kami K, Ito D, Fujimoto K, Kawaguchi Y, Wada M, et al. Prognostic implication of para-aortic lymph node metastasis in resectable pancreatic cancer. *World J Surg*. 2007;31:147-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171496>
201. Kanda M, Fujii T, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, Sahin TT, et al. Pattern of lymph node metastasis spread in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2011;40:951-955. URL: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51335124>, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182148342>
202. Cordera F, Arciero CA, Li T, Watson JC, Hoffman JP. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2330-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334>
203. Yamada S, Nakao A, Fujii T, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, et al. Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery?. *Pancreas*. 2009;38:e13-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18797422/>
204. Tao L, Yuan C, Ma Z, Jiang B, Xiu D. Surgical resection of a primary tumor improves survival of metastatic pancreatic cancer: A population-based study. *Cancer Management and Research*. 2017;9:471-479. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29056856/>
205. Liu X, Fu Y, Chen Q, Wu J, Gao W, Jiang K, et al. Predictors of distant metastasis on exploration in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400836/>
206. Schwarz M, Isenmann R, Thomsen J, Gaus W, Beger HG. Efficacy of oral ofloxacin for single-dose perioperative prophylaxis in general surgery--a controlled randomized clinical study. *Langenbecks Arch Surg*. 2001;386:397-401. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11735011>
207. Targarona EM, Garau J, Munoz-Ramos C, Roset F, Lite J, Matas E, et al. Single-dose antibiotic prophylaxis in patients at high risk for infection in biliary surgery: a prospective and randomized study comparing cefonicid with mezlocillin. *Surgery*. 1990;107:327-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2106732/>
208. Kujath P, Bouchard R, Scheele J, Esnaashari H. [Current perioperative antibiotic prophylaxis]. *Chirurg*. 2006;77:490, 492-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16773347/>

209. Barnett SP, Hodul PJ, Creech S, Pickleman J, Arahna GV. Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following Pancreaticoduodenectomy. *Am Surg.* 2004;70:222-6; discussion 227. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15055845>
210. Friess H, Buchler MW. Efficacy of somatostatin and its analogues in pancreatic surgery and pancreatic disorders. *Digestion.* 1996;57 Suppl 1:97-102. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813484>
211. Gouillat C, Chipponi J, Baulieux J, Partensky C, Saric J, Gayet B. Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2001;88:1456-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11683740>
212. Hesse UJ, DeDecker C, Houtmeyers P, Demetter P, Ceelen W, Pattyn P, et al. Prospectively randomized trial using perioperative low-dose octreotide to prevent organ-related and general complications after pancreatic surgery and pancreatico-jejunostomy. *World J Surg.* 2005;29:1325-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132406>
213. Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery.* 1995;117:26-31. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7809832>
214. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery Italian Study Group. *Br J Surg.* 1994;81:265-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156354>
215. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 2000;232:419-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973392/>
216. Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg.* 2005;92:1059-67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044410>
217. Konishi M, Kinoshita T, Nakagohri T, Inoue K, Oda T, Takahashi S. Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer. *Arch Surg.* 2002;137:475-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926958/>
218. Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M, Matsuno Y, Kosuge T, Hirohashi S. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2002;89:573-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11972546/>
219. Heeckt P, Safi F, Binder T, Buchler M. [Free intraperitoneal tumors cells in pancreatic cancer--significance for clinical course and therapy]. *Chirurg.* 1992;63:563-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1380421/>
220. Kinoshita T, Ozaki H, Kosuge T, Shimada K. [Effectiveness of intraoperative cytological examination of peritoneal washings for patients with pancreatic cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1992;93:1410-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1448048/>
221. Makary MA, Warshaw AL, Centeno BA, Willet CG, Rattner DW, Fernandez-del Castillo C. Implications of peritoneal cytology for pancreatic cancer management. *Arch Surg.* 1998;133:361-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9565114/>
222. Nakao A, Oshima K, Takeda S, Kaneko T, Kanazumi N, Inoue S, et al. Peritoneal washings cytology combined with immunocytochemical staining in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:2974-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10576385/>

223. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg.* 1991;161:26-9; discussion 29-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1824810/>
224. Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, Weber JC, Boudjema K, Wolf PD, et al. Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile?. *Am J Surg.* 2001;182:120-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11574081>
225. Bassi C, Stocken DD, Olah A, Friess H, Buckels J, Hickey H, et al. Influence of surgical resection and post-operative complications on survival following adjuvant treatment for pancreatic cancer in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Dig Surg.* 2005;22:353-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293966>
226. Capussotti L, Massucco P, Ribero D, Vigano L, Muratore A, Calgaro M. Extended lymphadenectomy and vein resection for pancreatic head cancer: outcomes and implications for therapy. *Arch Surg.* 2003;138:1316-22. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662531>
227. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, DiMagno EP, Burgart LJ, Dahl TR, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery.* 2005;138:618-28; discussion 628-30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269290>
228. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg.* 1995;130:295-9; discussion 299-300. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887797>
229. Hartel M, Niedergethmann M, Farag-Soliman M, Sturm JW, Richter A, Trede M, et al. Benefit of venous resection for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg.* 2002;168:707-12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15362580>
230. Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Kabuto T, Furukawa H, Nakamori S, et al. Practical grouping of positive lymph nodes in pancreatic head cancer treated by an extended pancreatectomy. *Surgery.* 1997;121:244-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9068665>
231. Jurowich C, Meyer W, Adamus R, Kaiser A. [Portal vein resection in the framework of surgical therapy of pancreatic head carcinoma: clarification of indication by improved preoperative diagnostic procedures?]. *Chirurg.* 2000;71:803-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10986602>
232. Kwarada Y, Yokoi H, Isaji S, Naganuma T, Tabata M, Machishi H, et al. Modified standard pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic head cancer. *Digestion.* 1999;60 Suppl 1:120-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10026445>
233. Klempnauer J, Ridder GJ, Bektas H, Pichlmayr R. Extended resections of ductal pancreatic cancer--impact on operative risk and prognosis. *Oncology.* 1996;53:47-53. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8570131>
234. Klinkenbijn JH, van der Schelling GP, Hop WC, van Pel R, Bruining HA, Jeekel J. The advantages of pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in malignant disease of the pancreas and periampullary region. *Ann Surg.* 1992;216:142-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1354435>
235. Kremer B, Vogel I, Luttges J, Kloppel G, Henne-Bruns D. Surgical possibilities for pancreatic cancer: extended resection. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:252-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436834>
236. Lin PW, Shan YS, Lin YJ, Hung CJ. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer: PPPD versus Whipple procedure. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:1601-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16201125>

237. Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, et al. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:427-33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086174>
238. Mu DQ, Peng SY, Wang GF. Extended radical operation of pancreatic head cancer: appraisal of its clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2467-71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832419>
239. Nakao A, Takeda S, Sakai M, Kaneko T, Inoue S, Sugimoto H, et al. Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection. *Pancreas*. 2004;28:289-92. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084973>
240. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg*. 1998;228:508-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9790340/>
241. Roher HD, Heise JW, Goretzki PE. [Stomach saving duodenopancreatectomy Indications and contraindications The most important surgical steps]. *Zentralbl Chir*. 2000;125:961-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190613>
242. Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA. Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 2002;236:137-48. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12170018>
243. Takada T, Yasuda H, Amano H, Yoshida M, Ando H. Results of a pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer: a comparison with results of the Whipple procedure. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:1536-40. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427018>
244. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg*. 2004;240:738-45. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492552>
245. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:935-49; discussion 949-50. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381>
246. Zerbi A, Balzano G, Patuzzo R, Calori G, Braga M, Di Carlo V. Comparison between pylorus-preserving and Whipple pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 1995;82:975-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7648124/>
247. Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Ann Surg*. 2007;245:187-200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17245171/>
248. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, Nagorney DM, Farnell MB. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:922-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137585>
249. Gebhardt C, Meyer W, Jurowich C. [Is resection of left-sided ductal pancreatic carcinoma of value?]. *Zentralbl Chir*. 2000;125:966-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11190614>

250. Kayahara M, Nagakawa T, Ueno K, Ohta T, Kitagawa H, Arakawa H, et al. Distal pancreatectomy - does it have a role for pancreatic body and tail cancer. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:827-32. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684142>
251. Mayumi T, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Int J Pancreatol*. 1997;22:15-21. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9387020>
252. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery*. 2006;139:288-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16546491/>
253. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg*. 2003;7:946-52; discussion 952. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=14675703>
254. Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, et al. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388:101-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684805>
255. Choi S, Han H, Park P, Kim W, Song T, Choi S. Systematic review of the clinical significance of lymph node micrometastases of pancreatic adenocarcinoma following surgical resection. *Pancreatology*. 2017;17(3):342-349. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336226/>
256. Dasari B, Pasquali S, Vohra R, Smith A, Taylor M, Sutcliffe R, et al. Extended Versus Standard Lymphadenectomy for Pancreatic Head Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1725-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055135/>
257. Elshaer M, Gravante G, Kosmin M, Riaz A, Al-Bahrani A. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(2):101-106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27869496/>
258. Karjol U, Chandranath A, Jonnada P, Cherukuru S, Annavarjula V, Morla S. Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Pancreatic Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(8):e9597. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32789099/>
259. Ke K, Chen W, Chen Y. Standard and extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the pancreatic head: a meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(3):453-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164704/>
260. Kotb A, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Satyadas T. Meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials comparing standard versus extended lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma of the head of pancreas. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(3):547-561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978673/>
261. Orci L, Meyer J, Combescure C, Bühler L, Berney T, Morel P, et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2015;17(7):565-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25913578/>
262. Pedrazzoli S. Extent of lymphadenectomy to associate with pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic head cancer for better tumor staging. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(7):577-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045226/>
263. Staerkle R, Vuille-Dit-Bille R, Soll C, Troller R, Samra J, Puhan M, et al. Extended lymph node resection versus standard resection for pancreatic and periampullary adenocarcinoma.

- Cochrane Database Syst Rev. 2021;1:CD011490. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471373/>
264. Svoronos C, Tsoulfas G, Katsourakis A, Noussios G, Chatzitheoklitos E, Marakis N. Role of extended lymphadenectomy in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma: review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2014;84(10):706-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165093/>
265. Wang W, He Y, Wu L, Ye L, Yao L, Tang Z. Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma An update meta-analysis. *Pancreatology.* 2019;19(8):1074-1080. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668841/>
266. Franceschilli M, Vinci D, Di Carlo S, Sensi B, Siragusa L, Guida A, et al. Central vascular ligation and mesentery based abdominal surgery. *Discov Oncol.* 2021;12(1):24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35201479/>
267. Bhatti I, Peacock O, Awan AK, Semeraro D, Larvin M, Hall RI. Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg.* 2010;34:768-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20052471/>
268. Garcea G, Dennison AR, Ong SL, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:892-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398060/>
269. Hellan M, Sun CL, Artinyan A, Mojica-Manosa P, Bhatia S, Ellenhorn JD, et al. The impact of lymph node number on survival in patients with lymph node-negative pancreatic cancer. *Pancreas.* 2008;37:19-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580439/>
270. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1549-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786531/>
271. Konstantinidis IT, Deshpande V, Zheng H, Wargo JA, Fernandez-del Castillo C, Thayer SP, et al. Does the mechanism of lymph node invasion affect survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma?. *J Gastrointest Surg.* 2010;14:261-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937477/>
272. La Torre M, Cavallini M, Ramacciato G, Cosenza G, del Monte SR, Nigri G, et al. Role of the Lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma Impact on patient stratification and prognosis. *Journal of Surgical Oncology.* 2011; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21713779/>
273. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, et al. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2010;211:196-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20670857/>
274. Pai RK, Beck AH, Mitchem J, Linehan DC, Chang DT, Norton JA. Pattern of lymph node involvement and prognosis in pancreatic adenocarcinoma: direct lymph node invasion has similar survival to node-negative disease. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:228-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263243/>
275. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery.* 2007;141:610-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17462460/>

276. Prenzel KL, Holscher AH, Vallbohmer D, Drebber U, Gutschow CA, Monig SP, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in adenocarcinoma of the pancreatic head. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:993-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20594789/>
277. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1337-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19418101/>
278. Sahin TT, Fujii T, Kanda M, Nagai S, Kodera Y, Kanzaki A, et al. Prognostic Implications of Lymph Node Metastases in Carcinoma of the Body and Tail of the Pancreas. *Pancreas*. 2011; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705947/>
279. Showalter TN, Winter KA, Berger AC, Regine WF, Abrams RA, Safran H, et al. The Influence of Total Nodes Examined, Number of Positive Nodes, and Lymph Node Ratio on Survival after Surgical Resection and Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Cancer: A Secondary Analysis of RTOG 9704. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934270/>
280. Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, Wolfgang C, Herman JM, Schulick RD, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:165-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17896141/>
281. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Yuasa Y, Sueda T. Prognostic impact of para-aortic lymph node metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Surg*. 2010;34:1900-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20376442>
282. Chen S, Zhan Q, Jin JB, Wu ZC, Shi Y, Cheng DF, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open middle pancreatectomy: short-term results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2017;31:962-971. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402095>
283. Xourafas D, Ashley SW, Clancy TE. Comparison of Perioperative Outcomes between Open, Laparoscopic, and Robotic Distal Pancreatectomy: an Analysis of 1815 Patients from the ACS-NSQIP Procedure-Targeted Pancreatectomy Database. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1442-1452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573358/>
284. Mirkin KA, Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Minimally invasive surgical approaches offer earlier time to adjuvant chemotherapy but not improved survival in resected pancreatic cancer. *Surg Endosc*. 2018;32:2387-2396. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101568/>
285. Kauffmann EF, Napoli N, Menonna F, Iacopi S, Lombardo C, Bernardini J, et al. A propensity score-matched analysis of robotic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer based on margin status. *Surgical Endoscopy*. 2019;33:234-242. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943061/>
286. Boggi U, Napoli N, Costa F, Kauffmann EF, Menonna F, Iacopi S, et al. Robotic-Assisted Pancreatic Resections. *World J Surg*. 2016;40:2497-506. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206401>
287. Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Pappas T, Roman SA, Sosa JA. Defining a Hospital Volume Threshold for Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg*. 2017;152:336-342. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030713>
288. Abu Hilal M, Hamdan M, Di Fabio F, Pearce NW, Johnson CD. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study. *Surg Endosc*. 2012;26:1670-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22179475/>
289. Raoof M, Ituarte PHG, Woo Y, Warner SG, Singh G, Fong Y, et al. Propensity score-matched comparison of oncological outcomes between laparoscopic and open distal pancreatic

- resection. The British journal of surgery. 2018;105:578-586. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=625133363>
290. Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N. Intrapancreatic nerve invasion as a predictor for recurrence after pancreaticoduodenectomy in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreas*. 2011;40:464-468. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21289526/>
291. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Neuville A, Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:350-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17458610/>
292. Wasif N, Ko CY, Farrell J, Wainberg Z, Hines OJ, Reber H, et al. Impact of tumor grade on prognosis in pancreatic cancer: Should we include grade in AJCC staging?. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17:2312-2320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422460/>
293. Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kojima M, et al. Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas. *Pancreas*. 2010;39:e48-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910836/>
294. Lee SE, Jang JY, Kim MA, Kim SW. Clinical implications of immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis in resectable pancreatic cancer. *J Korean Med Sci*. 2011;26:881-5. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738340>
295. Kanda M, Fujii T, Sahin TT, Kanzaki A, Nagai S, Yamada S, et al. Invasion of the splenic artery is a crucial prognostic factor in carcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg*. 2010;251:483-7. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101172>
296. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, Vistoli F, Signori S, Moretto C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. 2009;146:869-881. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744432/>
297. Fatima J, Schnelltdorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk TC, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg*. 2010;145:167-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157085/>
298. Kurahara H, Takao S, Maemura K, Shintchi H, Natsugoe S, Aikou T. Impact of lymph node micrometastasis in patients with pancreatic head cancer. *World J Surg*. 2007;31:483-90; discussion 491-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17219277/>
299. Menon KV, Gomez D, Smith AM, Anthoney A, Verbeke CS. Impact of margin status on survival following pancreatoduodenectomy for cancer: the Leeds Pathology Protocol (LEEPP). *HPB (Oxford)*. 2009;11:18-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19590619/>
300. Mitsunaga S, Hasebe T, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, et al. Detail histologic analysis of nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1636-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18059219/>
301. Bernard V, Kim DU, San Lucas FA, Castillo J, Allenson K, Mulu FC, et al. Circulating Nucleic Acids Are Associated With Outcomes of Patients With Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2019;156:108-118 e4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30240661>
302. Tsai S, George B, Wittmann D, Ritch PS, Krepline AN, Aldakkak M, et al. Importance of Normalization of CA19-9 Levels Following Neoadjuvant Therapy in Patients With Localized

- Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* 2020;271:740-747. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312198/>
303. Akita H, Takahashi H, Ohigashi H, Tomokuni A, Kobayashi S, Sugimura K, et al. FDG-PET predicts treatment efficacy and surgical outcome of pre-operative chemoradiation therapy for resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1061-1067. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28389044/>
304. Aldakkak M, Christians KK, Krepline AN, George B, Ritch PS, Erickson BA, et al. Pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 does not predict the response to neoadjuvant therapy in patients with localized pancreatic cancer. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2015;17:942-952. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255895/>
305. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M, Sato S, Honda G, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer.* 2019;19:252. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30898101>
306. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:267-77. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227978>
307. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, et al. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer.* 2009;101:908-15. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690548>
308. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1200-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=15028824>
309. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1372-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15812554/>
310. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:1073-81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>
311. Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, Ito H, Shimizu H, Yoshidome H, et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer.* 2008;113:2448-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823024/>
312. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;(no pagination): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129987/>
313. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Abdelghani MB, Wei AC, Raoul JL, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379:2395-5406. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575490/>

314. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. JAMA: Journal of the American Medical Association. 2013;310:1473-1481. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24104372/>
315. Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2017;35:3330-3337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28817370/>
316. Valle JW, Palmer D, Jackson R, Cox T, Neoptolemos JP, Ghaneh P, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: Ongoing lessons from the ESPAC-3 study. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:504-512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419109/>
317. Saeed H, Hnoosh D, Huang B, Durbin EB, McGrath PC, Desimone P, et al. Defining the optimal timing of adjuvant therapy for resected pancreatic adenocarcinoma: A statewide cancer registry analysis. Journal of Surgical Oncology. 2016;114:451-455. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238300/>
318. Sun W, Leong CN, Zhang Z, Lu JJ. Proposing the lymphatic target volume for elective radiation therapy for pancreatic cancer: a pooled analysis of clinical evidence. Radiat Oncol. 2010;5:28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398316/>
319. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg. 1985;120:899-903. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4015380
320. Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, Erdmann J, Tran KC, Debois M, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. Ann Surg. 2007;246:734-40. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17968163
321. Morak MJ, van der Gaast A, Incrocci L, van Dekken H, Hermans JJ, Jeekel J, et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. Ann Surg. 2008;248:1031-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092348/>
322. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2001;358:1576-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716884/>
323. Carter R, Stocken DD, Ghaneh P, Bramhall SR, Olah A, Kelemen D, et al. Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data. Int J Cancer. 2009;124:2960-5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330830>
324. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg. 1999;230:776-82; discussion 782-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10615932/>
325. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for

- pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4450-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20837948/>
326. Regine WF, Winter KA, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the US Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1319-26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21499862/>
327. Reni M, Balzano G, Aprile G, Cereda S, Passoni P, Zerbi A, et al. Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine followed by chemoradiation in pancreatic cancer: A randomized phase II trial. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19:2256-2263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237835/>
328. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M, Manton G, Pelissier E, Schraub S. Conventional external irradiation alone as adjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: results of a prospective study. *Radiother Oncol*. 1992;24:191-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1357725>
329. Brunner TB, Merkel S, Grabenbauer GG, Meyer T, Baum U, Papadopoulos T, et al. Definition of elective lymphatic target volume in ductal carcinoma of the pancreatic head based on histopathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:1021-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990004>
330. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB, Sohn TA, Ord SE, Hruban RH, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival A prospective, single-institution experience. *Ann Surg*. 1997;225:621-33; discussion 633-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193189/>
331. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, Winter J, Pawlik TM, Sugar E, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol*. 2008;26:3503-10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18640931>
332. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2008;143:75-83; discussion 83. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209156>
333. Hishinuma S, Ogata Y, Tomikawa M, Ozawa I, Hirabayashi K, Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:511-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16627216>
334. Andriulli A, Festa V, Botteri E, Valvano MR, Koch M, Bassi C, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1644-62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012027>
335. Assifi MM, Lu X, Eibl G, Reber HA, Li G, Hines OJ. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery*. 2011;150:466-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21878232>
336. Bradley A, Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9:4354. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867522>
337. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection

- percentages. PLoS Med. 2010;7:e1000267. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030>
338. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Ann Surg Oncol. 2007;14:2088-96. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298>
339. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. J Clin Oncol. 2020;JCO1902274. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105518>
340. Barbier L, Turrini O, Gregoire E, Viret F, Le Treut YP, Delpero JR. Pancreatic head resectable adenocarcinoma: preoperative chemoradiation improves local control but does not affect survival. HPB (Oxford). 2011;13:64-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159106>
341. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kobayashi T, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011;18:567-74. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331805>
342. Chun YS, Cooper HS, Cohen SJ, Konski A, Burtness B, Denlinger CS, et al. Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer. Ann Surg Oncol. 2011;18:3601-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947697>
343. Heinrich S, Schafer M, Weber A, Hany TF, Bhure U, Pestalozzi BC, et al. Neoadjuvant chemotherapy generates a significant tumor response in resectable pancreatic cancer without increasing morbidity: results of a prospective phase II trial. Ann Surg. 2008;248:1014-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092346>
344. Lutfi W, Talamonti MS, Kantor O, Wang CH, Liederbach E, Stocker SJ, et al. Perioperative chemotherapy is associated with a survival advantage in early stage adenocarcinoma of the pancreatic head. Surgery (United Kingdom). 2016;160:714-724. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27422328/>
345. Czosnyka NM, Borgert AJ, Smith TJ. Pancreatic adenocarcinoma: effects of neoadjuvant therapy on post-pancreatectomy outcomes - an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program targeted variable review. HPB (Oxford). 2017;19:927-932. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28747265>
346. de Geus SW, Eskander MF, Bliss LA, Kasumova GG, Ng SC, Callery MP, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for resected pancreatic adenocarcinoma: A nationwide propensity score matched analysis. Surgery. 2017;161:592-601. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341441>
347. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Survival impact of neoadjuvant therapy in resected pancreatic cancer: A Prospective Cohort Study involving 18,332 patients from the National Cancer Data Base. International Journal of Surgery. 2016;34:96-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573691/>
348. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. The British journal of surgery. 2018;105:946-958. URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=625681595>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033157/pdf/BJS-105-946.pdf>
349. Mokdad AA, Minter RM, Hong Z, Augustine MM, Porembka MR, Wang SC, et al. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A

- Propensity Score Matched Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:515-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621388/>
350. Truty MJ, Kendrick ML, Nagorney DM, Smoot RL, Cleary SP, Graham RP, et al. Factors Predicting Response, Perioperative Outcomes, and Survival Following Total Neoadjuvant Therapy for Borderline/Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Annals of surgery*. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946090/>
351. de Geus SW, Evans DB, Bliss LA, Eskander MF, Smith JK, Wolff RA, et al. Neoadjuvant therapy versus upfront surgical strategies in resectable pancreatic cancer: A Markov decision analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1552-60. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27570116>
352. Franko J, Hsu HW, Thirunavukarasu P, Frankova D, Goldman CD. Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:351-357. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27863846>
353. Fisher AV, Abbott DE, Venkatesh M, Levenson GE, Campbell-Flohr SA, Ronnekleiv-Kelly SM, et al. The Impact of Hospital Neoadjuvant Therapy Utilization on Survival Outcomes for Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2661-2668. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30003452>
354. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, Fritz S, Hackert T, Roth C, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2188-96. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247983>
355. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artru P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2016;315:1844-1853. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27139057/>
356. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim SW, Kwon W, Lee KH, et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. *Annals of surgery*. 2018;268:215-222. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462005/>
357. Chen X, Liu G, Wang K, Chen G, Sun J. Neoadjuvant radiation followed by resection versus upfront resection for locally advanced pancreatic cancer patients: a propensity score matched analysis. *Oncotarget*. 2017;8:47831-47840. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28599299>
358. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, Laheru DA, Zheng L, Narang AK, et al. Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer After Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection. *Annals of surgery*. 2018; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29596120/>
359. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Schneider L, Michalski CW, Springfield C, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With Folfirinox Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg*. 2016;264:457-63. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355262>
360. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, et al. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2019; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610555/>

361. Pietrasz D, Turrini O, Vendrely V, Simon JM, Hentic O, Coriat R, et al. How Does Chemoradiotherapy Following Induction FOLFIRINOX Improve the Results in Resected Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma? An AGEO-FRENCH Multicentric Cohort. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26:109-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362063/>
362. Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, Schumpelick V. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. 1995;82:1259-61. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7552013>
363. Reni M, Panucci MG, Ferreri AJ, Balzano G, Passoni P, Cattaneo GM, et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:651-8. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395232>
364. Yamaguchi K, Nakamura K, Kobayashi K, Nakano K, Konomi H, Mizumoto K, et al. ERT following IORT improves survival of patients with resectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:1244-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16001672/>
365. Messick C, Hardacre JM, McGee MF, Siegel CT, Stellato TA, Sanabria JR, et al. Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2008;195:308-11; discussion 312. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18207129>
366. Showalter TN, Rao AS, Rani Anne P, Rosato FE, Rosato EL, Andrel J, et al. Does intraoperative radiation therapy improve local tumor control in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma? A propensity score analysis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2116-22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437078>
367. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2008;87:318-25. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=18199514>
368. Zygiogianni GA, Kyrgias G, Kouvaris J, Antypas C, Skarlatos J, Armpilia C, et al. Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature. *Minerva Chir*. 2011;66:361-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873971/>
369. Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, Nemoto K, Matsuno S, Nishimura Y, et al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomised study. *Radiother Oncol*. 2008;87:326-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342968/>
370. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncology*. 2016;17:801-810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160474/>
371. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, Fox CA, Cwynarski MT, Diffey BL, et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J*. 1980;281:1589-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7004559/>
372. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg*. 1994;81:882-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8044610/>
373. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol*. 1996;7:593-600. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8879373/>

374. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD002093. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855985/>
375. Wainberg Z, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana S, De La Fouchardière C, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10409):1272-1281. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37708904/>
376. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15:2403-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>
377. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2016;34:2784-2796. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247222/>
378. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364:1817-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561347>
379. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:1960-1966. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452677/>
380. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. New England Journal of Medicine. 2013;369:1691-1703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131140/>
381. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36:2545-2556. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791286/>
382. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;3778-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581537/>
383. National Institute for H, Care E. Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management NICE Guideline NG85. 2018; URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85>
384. Tu C, Zheng F, Wang JY, Li YY, Qian KQ. An Updated Meta-analysis and System Review: is Gemcitabine+Fluoropyrimidine in Combination a Better Therapy Versus Gemcitabine Alone for Advanced and Unresectable Pancreatic Cancer?. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2015;16:5681-5686. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320435/>
385. Li Q, Yan H, Liu W, Zhen H, Yang Y, Cao B. Efficacy and safety of gemcitabine-fluorouracil combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE. 2014;9:e104346. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25093849/>
386. Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, O'Connor CA, Chantrell L, Biankin AV, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD011044. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29557103>

387. Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Marten A, Winkelmann C, et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). *Gut*. 2013;62:751-759. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773551/>
388. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:2231-2237. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307500/>
389. Eltawil KM, Renfrew PD, Molinari M. Meta-analysis of phase III randomized trials of molecular targeted therapies for advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2012;14:260-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404265>
390. Ciliberto D, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2013;49:593-603. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989511>
391. Tong M, Wang J, Zhang H, Xing H, Wang Y, Fang Y, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus anti-angiogenesis therapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical randomized phase III trials. *Journal of Cancer*. 2019;10:968-978. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854103/>
392. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38:1378-1388. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31976786>
393. Park W, Chen J, Chou J, Varghese A, Yu K, Wong W, et al. Genomic Methods Identify Homologous Recombination Deficiency in Pancreas Adenocarcinoma and Optimize Treatment Selection. *Clinical Cancer Research*. 2020;26: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444418/>
394. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317-327. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157963>
395. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, Dholakia AS, Raman SP, Hacker-Prietz A, et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* (0008543X). 2015;121:1128-1137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538019/>
396. Zhu CP, Shi J, Chen YX, Xie WF, Lin Y. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2011;99:108-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21571383/>
397. Hurt CN, Falk S, Crosby T, McDonald A, Ray R, Joseph G, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017;116:1264-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376080/>
398. Ambe C, Fulp W, Springett G, Hoffe S, Mahipal A. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:284-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26018826>

399. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898-2913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946039/>
400. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637832/>
401. Roeland E, Bohlke K, Baracos V, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020;38(21):2438-2453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32432946/>
402. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD004200. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437477/>
403. Hausegger KA, Thurnher S, Bodendorfer G, Zollkofer CL, Uggowitz M, Kugler C, et al. Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered WallStents. AJR Am J Roentgenol. 1998;170:403-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9456954/>
404. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. Gut. 2004;53:729-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082593/>
405. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, Mason RR, Hatfield AR, Leung JW, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet. 1987;2:57-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2439854/>
406. Aranha GV, Prinz RA, Greenlee HB. Biliary enteric bypass for benign and malignant disease. Am Surg. 1987;53:403-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3605859/>
407. DiFronzo LA, Egrari S, O'Connell TX. Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. Arch Surg. 1998;133:820-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9711954/>
408. Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL, Hansen PD. Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. Ann Surg. 2003;237:86-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496534/>
409. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 21. 2017; URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/informationen-zur-methodik/>
410. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien", 2 Auflage. 2020; URL: <https://www.awmf.org/regelwerk/>