

# S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2007

## Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (13. – 14.10.2006)

### S3-Guidelines “Exocrine pancreatic cancer” 2007

#### Authors

G. Adler, T. Seufferlein, S. C. Bischoff, H.-J. Brambs, S. Feuerbach, G. Grabenbauer, S. Hahn, V. Heinemann, W. Hohenberger, J. M. Langrehr, M. P. Lutz, O. Micke, H. Neuhaus, P. Neuhaus, H. Oettle, P. M. Schlag, R. Schmid, W. Schmiegell, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, I. Kopp

received 2.5.2007  
accepted 9.5.2007

#### Bibliography

DOI 10.1055/s-2007-963224  
Z Gastroenterol 2007; 45:  
487 – 523 © Karl Demeter  
Verlag im Georg Thieme Verlag  
KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 0044-2771

#### Correspondence

**Prof. Guido Adler**  
Klinik für Innere Medizin I,  
Universitätsklinikum Ulm  
Robert-Koch-Straße 8  
89081 Ulm  
Tel.: ++ 49/731/50044500  
Fax: ++ 49/731/50044502  
guido.adler@uniklinik-ulm.de

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

In Zusammenarbeit mit der/dem

- ▶ Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (ARO)
- ▶ Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V.
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- ▶ Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie (CAO-V)/Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAO-V)
- ▶ Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)
- ▶ Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Leitung: G. Adler, T. Seufferlein, I. Kopp

#### Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

Über 95 Prozent 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 Pankreasgangsystem (PanIN: pancreatic intraepithelial neoplasia). Seltener sind zystische Tumoren, die ebenfalls aus den Gangzellen hervorgehen, oder azinäre Tumoren, die von den sekretproduzierenden Parenchymzellen des Pankreas ausgehen. Noch seltener sind endokrine Tumoren, die sich von den endokrinen Zellen der Langerhans-Inseln ableiten.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 12 800 Menschen am Pankreaskarzinom. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Das Pankreaskarzinom nimmt bei Männern den 9. Platz und bei Frauen den 7. Platz in der Statistik der Krebsneuerkrankungen in Deutschland ein. Die meisten Betroffenen erkranken im höheren Lebensalter: Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 68 und für Frauen bei 75 Jahren. Als Todesursache rangiert das Pankreaskarzinom mit etwa 12 100 Verstorbenen im Jahr 2000 an 5. Stelle und ist damit ursächlich für etwa sechs Prozent aller Krebstodesfälle. Damit liegt die Inzidenz des Pankreaskarzinoms sehr nahe bei der jährlichen Mortalitätsrate und ein Langzeitüberleben ist die Ausnahme. Entsprechend ist die 5-Jahres-Überlebensrate beim Pankreaskarzinom mit 4% die geringste aller Krebserkrankungen. Ursächlich dafür sind die späte Diagnosestellung, die daraus folgende geringe kurative Resektionsrate und die schnelle und aggressive Metastasierung.

In den letzten Jahren sind wichtige Fortschritte nicht nur im Verständnis der Entstehung, sondern auch in der Diagnostik und der Therapie des Pankreaskarzinoms erreicht worden. Es war deshalb das gemeinsame Interesse von DGVS und Deutscher Krebsgesellschaft, zum Pankreaskarzinom eine hochwertige Leitlinie, basierend auf den besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenzen unter Berücksichtigung existierender klinischer Erfahrungen, erstellen zu lassen.

Zielsetzung der Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ ist die Sicherstellung einer evidenzbasierten, flächendeckenden, optimalen Versorgung von Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom. Die Leitlinie soll bewirken, dass

- ▶ die Diagnose des Pankreaskarzinoms früher gestellt wird,
- ▶ daraus folgend eine höhere Rate kurativ intendierter Resektionen ermöglicht wird,

- ▶ in der palliativen Situation das Überleben bei guter Lebensqualität deutlich verlängert wird,
- ▶ in der postoperativen Situation das Überleben bei guter Lebensqualität verlängert wird,
- ▶ in der Nachsorge Schmerzen und Mangelernährung nachhaltig verbessert werden.

Die Leitlinie richtet sich an alle in der Diagnostik, Therapie und Nachsorge Beteiligten im ambulanten und stationären Bereich. Sie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen. Sie entbindet den Arzt nicht von seiner Verpflichtung, individuell unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten die adäquate Vorgehensweise zu prüfen. Das Abweichen von der Leitlinie sollte im konkreten Fall begründet werden. Aufgabe vor Ort ist es, die Behandlungsqualität in der kurativen und palliativen Versorgung kontinuierlich zu sichern. Indem die Leitlinie darlegt, welche Entwicklungen erforderlich sind und welche neuen, preisintensiven Substanzen in der adjuvanten und palliativen Situation eingesetzt werden sollten, richtet sie sich auch an indirekt Betroffene wie z.B. die Kostenträger und den Medizinischen Dienst der Krankenkassen.

Die methodischen Empfehlungen der AWMF zur Erarbeitung von Leitlinien (<http://www.awmf-leitlinien.de>), das Leitlinien-Manual des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (<http://www.aezq.de>) und das Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (<http://www.delbi.de>) dienen als Grundlage für die Organisation des Leitlinienprozesses. Wie im folgenden Abschnitt (Leitlinienreport) dargestellt, erfüllt die Leitlinie die Kriterien einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie (S3).

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wird auf 3 Jahre geschätzt. Sollten in dieser Zeit für die Versorgung entscheidende Änderungen evident werden, wird die Koordinierungsgruppe entscheiden, ob einzelne Themenkomplexe oder die gesamte Leitlinie zu einem früheren Zeitpunkt angepasst werden müssen.

Die Erstellung der Leitlinie wurde finanziell unterstützt durch die DGVS und die DKG. Eine Beeinflussung der Arbeit der Teilnehmer an dem Konsensusprozess und der daraus abgeleiteten Empfehlungen hat nicht stattgefunden.

### Organisatorischer Ablauf und methodische Grundlagen des Konsensusprozesses (Leitlinienreport)

Nach Beauftragung durch die DGVS und die DKG wurde der organisatorische Ablauf zur Erstellung der Leitlinie mit dem Vorsitzenden der Leitlinienkommission der AWMF, Herrn Prof. Dr. H.-K. Selbmann, besprochen. Die weitere methodische Betreuung erfolgte durch die Stellvertretende Vorsitzende der Leitlinienkommission der AWMF, Frau Priv. Doz. Dr. Ina Kopp. Am 4.7.2005 wurde das Leitlinienprojekt bei der AWMF angemeldet (AWMF-Register-Nr. 032/010).

#### Rekrutierung der Teilnehmer

Zur Rekrutierung der Mitglieder der Steuerungsgruppe (Koordinatoren) wurden die Präsidenten der Fachgesellschaften, die an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Pankreaskarzinoms beteiligt sind, angeschrieben und um Nennung zweier Repräsentanten gebeten. Zusammen mit den Koordinatoren erfolgte nach Abstimmung über die Themenkomplexe die Nen-

nung und Einladung der Arbeitsgruppenmitglieder (☛ **Tab. 1**). Die Teilnehmer waren niedergelassene und klinisch tätige Ärzte aus den verschiedenen Versorgungsstufen. Sie vertraten die für das Pankreaskarzinom relevanten Schlüsseldisziplinen: Innere Medizin, (Gastroenterologie, Hämatologie-Onkologie), Chirurgie (Viszeralchirurgie), Radioonkologie, Pathologie, Diagnostische Radiologie, Palliativmedizin, Schmerztherapie, Ernährungsmedizin, Psychotherapie-Psychosomatik, Laboratoriumsmedizin und Epidemiologie. Die Patientenvertreterin wurde vom Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. Dormagen benannt.

#### Organisatorischer Ablauf

Nach Abstimmung der Themenkomplexe mit den Koordinatoren wurden der Fragenkatalog erstellt und die Suchbegriffe für die Literaturrecherche definiert (zeitlicher Ablauf siehe ☛ **Tab. 2**). Fragenkatalog und Suchbegriffe wurden danach durch die Arbeitsgruppen überarbeitet und ergänzt. Auf dieser Basis wurde eine systematische Literaturrecherche nach den Suchbegriffen in PubMed/Medline für den Zeitraum von 1995 bis einschließlich Mai 2006 durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe sind im Anhang aufgelistet. Es wurden insgesamt 42 345 Literaturzitate gesichtet (☛ **Tab. 3** und Anhang ☛ **Tab. 10**). Davon wurden 1409 nach folgenden Kriterien ausgewählt: Untersuchungen am Menschen, Originalarbeiten oder systematische Reviews und Anzahl der untersuchten oder behandelten Patienten (> 10), keine Einzelfallbeschreibungen. Die Literatur wurde als Endnote-Datei zur Verfügung gestellt. Im Mai 2006 wurden die endgültigen Fragebögen und die Literaturzitate als Abstracts an alle Mitglieder des Leitlinienprozesses (n=79) versandt, mit der Vorgabe der Auswertung bis Mitte Juli (Delphitechnik). Bis Ende August fassten die Koordinatoren der einzelnen Themenkomplexe die Ergebnisse aus den Arbeitsgruppen zusammen und erstellten Empfehlungen für die Konsensfindung. Vier Wochen vor der Konsensuskonferenz fand mit den Koordinatoren der einzelnen Themenkomplexe eine Vorbesprechung statt. Dabei wurden die Auswertetabellen der Fragenkataloge und die Methodik der Konsensfindung im Rahmen der Konsensuskonferenz besprochen. Bis Mitte September wurden die Unterlagen an alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz geschickt. Die Konsensuskonferenz fand am 13. und 14. Oktober 2006 in Stuttgart-Hohenheim statt. Am ersten Tag wurden innerhalb der Arbeitsgruppen die Vorschläge zur Konsensfindung für die einzelnen Themenkomplexe formuliert (nomineller Gruppenprozess, n=7–12). Zur Unterstützung in methodischen Fragen stand allen Arbeitsgruppen Frau Dr. Kopp (AWMF) zur Verfügung. Am zweiten Tag wurden die Konsensvorschläge dem Plenum (n=57) vorgetragen, diskutiert und, falls erforderlich, modifiziert. Die Abstimmung der Evidenzgrade und Empfehlungsgrade im Plenum erfolgte mithilfe eines TED-Systems.

#### Klassifikation der Evidenzgrade und Empfehlungsgrade

Die Evidenzgrade der relevanten Studien wurden nach den Empfehlungen des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK festgelegt (<http://www.cebm.net/>) (☛ **Tab. 4**). In Vorbereitung auf die Konsensuskonferenz zeigte sich, dass für den Themenkomplex 2 (Diagnostik) diese Kriterien an einzelne Studien nicht anzulegen sind. Deshalb wurde für die Bewertung der Literatur zur Diagnostik eine modifizierte Klassifikation der Evidenzgrade angewandt (☛ **Tab. 5**). In allen Themen-

Tab. 1 Arbeitsgruppen

<b>1. Risikofaktoren/Screening/Risikogruppen</b>		PD Dr. A.-O. Schäfer	Universitätsklinikum, Radiologische Universitätsklinik, Röntgendiagnostik, Freiburg
Leiter:		Prof. Dr. W. Uhl	St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität; Klinik für Chirurgie, Bochum
Prof. Dr. S. C. Bischoff	Universität Hohenheim, Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Stuttgart	Prof. Dr. C. Wagener	Universitätsklinikum, Institut für Klinische Chemie/Zentrallaboratorien, Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. S. Hahn	Knappschafts Krankenhaus, Medizinische Universitätsklinik, Bochum	<b>3. Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)</b>	
Prof. Dr. R. Schmid	Klinikum rechts der Isar der TU, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, München	Leiter:	
Mitglieder:		Prof. Dr. Jens Werner	Universitätsklinikum, Chirurgische Klinik, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg
Prof. Dr. G. Adler	Universitätsklinikum, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I, Ulm	Prof. Dr. W. Hohenberger	Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Allgemeine, Bauch- und Thoraxchirurgie, Erlangen
Prof. Dr. A. Aschoff	Universitätsklinikum, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Ulm	Mitglieder:	
Dr. I. Bergheim	Universität Hohenheim, Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Stuttgart	Prof. Dr. G. Baretton	Universitätsklinikum, Institut für Pathologie, Dresden
Prof. Dr. T. Gress	Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Klinik für Innere Medizin, SP Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Marburg	Prof. Dr. R. Bittner	Marienhospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Stuttgart
Prof. Dr. V. Keim	Universitätsklinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Leipzig	Dr. D. Dittert	Universitätsklinikum, Institut für Pathologie, Dresden
Prof. Dr. M. Lerch	Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Greifswald	Prof. Dr. P. Galle	Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz
Prof. Dr. J. Lüttges	Klinikum Saarbrücken, Pathologisches Institut, Saarbrücken	Prof. Dr. D. Henne-Bruns	Universitätsklinikum, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Ulm
Dr. G. Nagel	Universität Ulm, Institut für Epidemiologie, Ulm	Prof. Dr. Dr. h. c. U. T. Hopt	Universitätsklinikum, Chirurgische Universitätsklinik, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg
Prof. Dr. H. Rieder	Universitätsklinikum, Institut für Humangenetik und Anthropologie, Düsseldorf	Prof. Dr. J. Izbicki	Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg-Eppendorf
<b>2. Diagnostik</b>		Prof. Dr. G. Klöppel	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Pathologie, Campus Kiel
Leiter:		Prof. Dr. K. H. Link	Asklepios Paulinen Klinik, Chirurgisches Zentrum, Wiesbaden
Prof. Dr. H.-J. Brambs	Universitätsklinikum, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Ulm	Prof. Dr. P. Neuhaus	Charité Universitätsmedizin, Charité-Centrum 8 für Chirurgische Medizin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (CVK), Berlin
PD Dr. K. Schlottmann	Katharinen-Hospital gGmbH, Innere Klinik I, Unna	Dr. Jörg Pelz	Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Allgemeine, Bauch- und Thoraxchirurgie, Erlangen
Prof. Dr. B. Wiedenmann	Charité Universitätsmedizin, Charité-Centrum 13, Medizinische Klinik mit SP Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow, Berlin	PD Dr. B. Rau	Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß und Kinderchirurgie, Homburg/Saar
Mitglieder:		Prof. Dr. P. Schlag	Charité Universitätsmedizin, Robert-Rössle-Klinik, Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Campus Berlin-Buch, Berlin
Dr. M. Dobritz	Klinikum rechts der Isar der TU, Institut für Röntgendiagnostik, München	Prof. Dr. H. D. Saeger	Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- u. Gefäßchirurgie, Dresden
Prof. Dr. P. Möller	Universitätsklinikum, Comprehensive Cancer Center, Institut für Pathologie, Ulm	<b>4. Neoadjuvante und adjuvante nicht-chirurgische Therapie</b>	
Prof. Dr. J. Mössner	Universitätsklinikum, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik II; Gastroenterologie und Hepatologie, Leipzig	Leiter:	
Prof. Dr. S. T. Post	Universitätsklinikum gGmbH, Chirurgische Klinik, Mannheim	Prof. Dr. J. M. Langrehr	Charité Universitätsmedizin, Charité-Centrum 8 für Chirurgische Medizin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (CVK), Berlin
Prof. Dr. S. N. Reske	Universitätsklinikum, Klinik für Nuklearmedizin, Ulm		
Prof. Dr. J. F. Riemann	Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH, Medizinische Klinik C, Ludwigshafen		
Prof. Dr. T. Rösch	Charité Universitätsmedizin, Charité-Centrum 13, Medizinische Klinik mit SP Hepatologie und Gastroenterologie, Zentrale interdisziplinäre Endoskopie, Campus Virchow, Berlin		

PD Dr. H. Oettle	Charité Universitätsmedizin, Medizinische Klinik m. S. Hämatologie und Onkologie, Campus Virchow, Berlin
Prof. Dr. W. Schmiegel	Knappschaftskrankenhaus, Medizinische Universitätsklinik, Bochum
Mitglieder:	
Prof. Dr. C. Bokemeyer	Universitätsklinikum, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg-Eppendorf
PD Dr. Th. Brunner	University of Oxford, Churchill Hospital, Radiation Oncology and Biology; Headington, Oxford
Prof. Dr. W. Budach	Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie, Düsseldorf
Prof. Dr. H. Friess	Universitätsklinikum, Chirurgische Klinik, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg
Prof. Dr. M. Geissler	Klinikum Esslingen, Klinik für Onkologie, Gastroenterologie und Allgemeine Innere Medizin, Esslingen
Prof. Dr. T. Meyer	Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Allgemeine, Bauch- und Thoraxchirurgie, Erlangen
PD Dr. A. Reinacher-Schick	Knappschaftskrankenhaus, Medizinische Universitätsklinik, Bochum
Prof. Dr. H. J. Schmall	Universitätsklinikum, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV, Halle (Saale)
Prof. Dr. H. Witzigmann	Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Klinik für Allgemein- und Abdominalchirurgie, Dresden
<b>5. Palliativtherapie</b>	
Leiter:	
Prof. Dr. G. Grabenbauer	Universitätsklinikum, Strahlenklinik, Erlangen
Prof. Dr. V. Heinemann	Universitätsklinikum Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München
Prof. Dr. M. P. Lutz	Caritasklinik St. Theresia, Medizinische Klinik, Saarbrücken
Mitglieder:	
Prof. Dr. U. R. Fölsch	Universitätsklinikum, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Kiel
Prof. Dr. J. T. Hartmann	Universitätsklinikum, Medizinische Universitätsklinik, Innere Medizin II, Tübingen
Prof. Dr. S. Hegewisch-Becker	Internistische Gemeinschaftspraxis Eppendorf
PD Dr. F. Kullmann	Klinikum der Universität, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg
Prof. Dr. M. Lühr	Universitätsklinikum, II. Medizinische Universitätsklinik, Mannheim
Prof. Dr. R. Porschen	Klinikum Bremen Ost, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik, Bremen
Prof. Dr. M. Schilling	Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Homburg/Saar
Prof. Dr. T. Seufferlein	Universitätsklinikum, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I, Ulm
<b>6. Supportive Therapie und Nachsorge</b>	
Leiter:	
Prof. Dr. S. Feuerbach	Klinikum der Universität, Institut für Röntgendiagnostik, Regensburg
PD Dr. O. Micke	Franziskus Hospital gGmbH, Klinik für Strahlenheilkunde und Radioonkologie, Bielefeld

Prof. Dr. H. Neuhaus	Evangelisches Krankenhaus, Medizinische Klinik, Düsseldorf
Mitglieder:	
Prof. Dr. C.F. Dietrich	Caritas-Krankenhaus, Innere Medizin II, Bad Mergentheim
Frau A. Feil	Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V., Siegen
PD Dr. U. Graeven	Kliniken Mariahilf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie, Mönchengladbach
Dr. G. Hege-Scheuing	Universitätsklinikum, Klinik für Anästhesiologie, Ulm
Prof. Dr. E. Klar	Universitätsklinikum, Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Rostock
PD Dr. F. Lordick	Klinikum rechts der Isar der TU, III. Medizinische Klinik, München
Dr. S. Pauls	Universitätsklinikum, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Ulm
Prof. Dr. W. Scheppach	Universitätsklinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg
Prof. Dr. J. Weitz	Universitätsklinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Sektion Chirurgische Onkologie, Heidelberg

komplexen wurde im Rahmen des Gruppenprozesses erfragt, ob die Ergebnisse der Studien auf die Zielpopulation der Leitlinie in Deutschland anwendbar sind.

Basierend auf den Evidenzgraden wurden die Empfehlungsgrade vergeben. Die Klassifikation der Empfehlungsgrade ist in **Tab. 6** dargestellt. In der Regel bestimmt der Evidenzgrad den Empfehlungsgrad (**Tab. 4, 5**). In begründeten Fällen konnte im Rahmen der Konsensuskonferenz davon abgewichen werden:

- ▶ Konsistenz und Effektstärke der Studien
- ▶ Abwägung von Nutzen, Risiken und Nebenwirkungen
- ▶ Anwendbarkeit auf erweiterte Patientengruppen, auf das deutsche Gesundheitssystem oder auf verfügbare Ressourcen

### Klassifikation der Konsensusstärke

Die Abstimmung im Plenum der Konsensuskonferenz erfolgte über ein TED-System. Somit wurde unmittelbar nach Abstimmung der einzelnen Fragen die absolute und prozentuale Zustimmung der Teilnehmer elektronisch dargestellt. Entsprechend **Tab. 7** ergab sich daraus die Klassifikation der Konsensusstärke.

### Implementierung der Leitlinie

Die Qualität einer Leitlinie lässt sich erst nach ihrer Implementierung in den Versorgungsalltag messen. Neben der hier vorliegenden wissenschaftlichen Darstellung wird die Leitlinie von der AWMF in ihrem Informationssystem „AWMF online“ (<http://www.awmf.org/>) elektronisch publiziert. Auch die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) werden die Leitlinie elektronisch zur Verfügung stellen. Nach Publikation der Langversion der Leitlinie werden eine Kurzversion und eine patientengerechte Fassung vorgestellt.

**Tab. 2** Zeitlicher Ablauf des Konsensusprozesses

Rubrik	Teilpunkt	Zeitraum
Initiierung	Festlegung eines Termins für die Konferenz	1/2006
	Auswahl der Konferenzteilnehmer	1/2006
Literaturrecherche	Erstellung der Fragenkataloge sowie deren Überarbeitung und Ergänzung durch die jeweiligen Arbeitsgruppen (Themenkomplexe 1 – 6)	2 – 3/2006
	Erstellung von Suchbegriffen für die Literaturrecherche	4/2006
Delphi-Befragung	Systematische Literaturrecherche	5/2006
	Versand der endgültigen Fragebögen mit seit 1995 veröffentlichter Literatur	Mitte 5/2006
	Beantwortung der Fragenkataloge durch die Arbeitsgruppen	6 – 7/2006
Konferenz	Zusammenfassung/Auswertung der Ergebnisse der Fragenkataloge durch die Koordinatoren und Versand mit Empfehlungen an alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz	9/2006
	Vorbesprechung der Konsensuskonferenz	12.9.2006
	Konsensuskonferenz:	
	Arbeitsgruppensitzungen	13.10.2006
	Plenarsitzung	13. – 14.10.2006
Manuskripterstellung durch Koordinatoren und Leiter der Konsensuskonferenz		bis 2/2007
Klärung offener Fragen durch Email-Befragung aller Teilnehmer der Konsensuskonferenz		5.4.2007
Versand des endgültigen Manuskripts an alle Teilnehmer der Konferenz und Einarbeitung der Kommentare		15.4.2007
Peer-Review des Manuskriptes		6.5.2007

**Tab. 3** Literaturrecherche

Themenkomplex	Referenzen initial	Referenzen Teilnehmer
Themenkomplex 1	16 584	258
Themenkomplex 2	12 419	407
Themenkomplex 3	5 994	202
Themenkomplex 4	2 739	111
Themenkomplex 5	2 241	262
Themenkomplex 6	2 368	169
Summe	42 345	1 409

**Tab. 4** Basis der Evidenzgrade: Centre of Evidence-Based Medicine Oxford, Themenkomplexe 1, 3, 4, 5 und 6

Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	
A	1	systematischer Review (SR) mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)
B	2a	systematischer Review mit Homogenität von Kohortenstudien
	2b	individuelle Kohortenstudien plus RCTs geringer Qualität (z. B. Follow-up < 80%)
C	3	systematische Übersichten mit Homogenität von Fallkontrollstudien sowie individuelle Fallkontrollstudien: EG 3
C	4	Fallserien und Kohortenstudien sowie Fallkontrollstudien niedriger Qualität (d. h. Kohorte: keine klar definierte Vergleichsgruppe, keine Outcome-/Expositions-messung in experimenteller und Kontrollgruppe, kein ausreichender Follow-up; Fallkontrollstudien: keine klar definierte Vergleichsgruppe)
D	5	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades

**Tab. 5** Basis der Evidenzgrade: Centre for Evidence-Based Medicine Oxford, Themenkomplex 2

Empfehlungsgrad	Evidenzstärke	
A	1a	systematischer Review (SR) mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von Level 1 diagnostischen Studien. Klinischer Entscheidungsalgorithmus (clinical decision rule) mit 1b-Studien auch aus unterschiedlichen klinischen Zentren?
	1b	validierende Kohortenstudien (testen Qualität eines spezifischen Tests, basierend auf existierender Evidenz, keine explorative Datensammlung mit Regressionsanalyse)
	1c	diagnostische Ergebnisse, deren Spezifität so hoch („absolut“) ist, dass ein positives Ergebnis die Diagnose ergibt, oder diagnostische Ergebnisse, deren Sensitivität so hoch („absolut“) ist, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt
B	2a	systematischer Review mit Homogenität von diagnostischen Studien > Level 2
	2b	explorative Kohortenstudie mit guter Referenzbasis (d. h. unabhängig vom Test, verblindet oder objektiv bei allen Probanden eingesetzt)
C	3	systematische Übersichten mit Homogenität von Studien EG3b oder besser
C	4	Fallkontrollstudien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard
D	5	Expertenmeinung ohne kritische Diskussion

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

**Tab. 6** Klassifikation der Empfehlungsgrade

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

**Tab. 7** Klassifikation der Konsensusstärke

starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

## Themenkomplex 1: Risikofaktoren/Screening/Risikogruppen

### Risikofaktoren Einleitung

Seit vielen Jahren wird die Ernährung als möglicher Risikofaktor bei der Entstehung des exokrinen Pankreaskarzinoms diskutiert. Allerdings gibt es keine einhelligen bzw. in der klinischen Praxis etablierten Empfehlungen darüber, ob Ernährungsmaßnahmen zur Prävention des Pankreaskarzinoms sinnvoll sind und, wenn ja, welche Ernährungsfaktoren hierbei eine Rolle spielen könnten. Abgesehen von Ernährungsfaktoren sind Lebensgewohnheiten und berufsbedingte Expositionen als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung des Pankreaskarzinoms zu diskutieren. Schließlich soll erörtert werden, inwiefern eine medikamentöse Prophylaxe das Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms reduzieren kann.

### Ernährung Ernährungsempfehlungen

*Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann derzeit nicht gegeben werden. Zur Risikoreduktion des Pankreaskarzinoms sollten aktuelle Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beachtet werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### Anmerkungen

In einer ausführlichen Literaturübersicht des World Cancer Research Funds im Jahr 1997 wurden einige Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und dem Pankreaskarzinom als wahrscheinlich angesehen, jedoch wurde keine der Assoziationen als überzeugend eingestuft [1]. In Originalpublikationen der letzten 12 Jahre fanden sich wiederholt Assoziationen zwischen Ernährungsfaktoren und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms, die mit Evidenzstärke 2b bis 3b zu bewerten sind [2–6]. Allerdings gibt es auch eine Arbeitsgruppe, die in ihren Kohortenstudien keine Assoziationen von Ernährungsfaktoren und Pankreaskarzinom fanden [7, 8]. Nichtsdestotrotz wird eine Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos als indiziert betrachtet, zumal ein solcher Zusammenhang auch aus biologischer Sicht plausibel erscheint [9].

### Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### Anmerkungen

Die Studienlage zur Ballaststoffzufuhr ist widersprüchlich. In zwei Fallkontrollstudien wurde eine protektive Wirkung durch erhöhte Ballaststoffzufuhr beschrieben [3, 10], dies wurde jedoch in einer anderen Fallkontrollstudie für Männer nicht bestätigt [11]. Aufgrund der insgesamt unzureichenden Studienlage mit widersprüchlichen Ergebnissen kann keine positive Empfehlung ausgesprochen werden.

### Empfehlung

*Eine erhöhte Aufnahme von Hülsenfrüchten zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### Anmerkungen

In zwei Kohortenstudien, die an Subpopulationen (Adventisten) durchgeführt wurden, fand sich ein protektiver Effekt von Hülsenfrüchten auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms [12, 13]. Da es sich jedoch in beiden Publikationen um eine sehr spezielle Studienpopulation handelt, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen und deshalb eine allgemeine Empfehlung nicht ausgesprochen werden.

### Ein Vorteil durch erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme zur Reduktion des Risikos eines Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht eindeutig belegt

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke: 2b, starker Konsens

### Anmerkungen

In mehreren Fallkontrollstudien wurde eine risikosenkende Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos durch vermehrten Obst- und Gemüseverzehr beobachtet [2, 3, 14, 15]. Allerdings wurde in einer Kohortenstudie, die im Vergleich zur Fallkontrollstudie als relevanter erachtet wird, kein Zusammenhang zwischen Obst- und Gemüseverzehr und Pankreaskarzinomrisiko gefunden [16]. Dennoch wird eine Empfehlung zu einer Förderung des Obst- und Gemüsekonsums als wünschenswert eingestuft, da regelmäßiger Obst- und Gemüsekonsum das Krebsrisiko generell senkt [17].

### Empfehlung

*Eine Zufuhr Vitamin-C-haltiger Nahrung ist möglicherweise förderlich zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, mehrheitliche Zustimmung

### Anmerkungen

Zwei Fallkontrollstudien deuten auf einen protektiven Zusammenhang zwischen höherer Vitamin-C-Zufuhr aus der Nahrung und dem Pankreaskarzinom hin [3, 18]. Die Empfehlungsstärke wird allerdings eingeschränkt durch Limitationen, die beide Studien aufweisen. In der Arbeit von Lin et al. [18] sind Größen wie Alter und Rauchen unzureichend berücksichtigt und die Fallzahlen klein. In der Studie von Ji et al. [3] konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-C-haltiger Nahrung und Pankreaskarzinomrisiko nur bei Männern beschrieben werden.

### **Fettreduktion in der Nahrung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### **Anmerkungen**

In einer Kohortenstudie bei männlichen Rauchern war die erhöhte Zufuhr gesättigter Fette mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [19]. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer ökologischen Untersuchung [20]. Jedoch wurde in anderen Kohortenstudien kein Zusammenhang [6] bzw. in einer asiatischen Population sogar ein inverser Zusammenhang beschrieben [3].

### **Eine cholesterinarme Ernährung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### **Anmerkungen**

In einer Fallkontrollstudie fand sich ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko in der Gruppe mit hoher Cholesterinzufuhr [18], jedoch konnte diese Beobachtung in einer Kohortenstudie nicht bestätigt werden [7].

### **Eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### **Anmerkungen**

Die Studienlage zu dieser Thematik ist widersprüchlich. In einer Kohortenstudie war der Verzehr von rotem Fleisch mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [6]. Allerdings blieb unklar, ob das rote Fleisch selbst oder die Zubereitungsart des Fleisches für diese Risikoassoziation verantwortlich ist [21]. In zwei anderen Studien, davon eine Kohortenstudie von Michaud et al. [7], konnte kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von rotem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko gefunden werden [3]. Somit muss angenommen werden, dass die von Nothlings [6] beschriebene positive Assoziation am ehesten durch die Zubereitungsart und weniger wahrscheinlich durch Genuss des roten Fleisches selbst verursacht war. Dies führt zu der Gesamtbewertung, dass die Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch nicht mit einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos assoziiert ist.

### **Ein Zusammenhang zwischen bevorzugter Aufnahme von weißem Fleisch und Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht beschrieben werden**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### **Anmerkungen**

Zu dieser Thematik liegen zwei Studien vor, die beide keine Assoziation für den Verzehr von weißem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko gefunden haben [6, 21].

### **Der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen kann mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sein**

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, mehrheitliche Zustimmung

#### **Anmerkungen**

Drei Studien zeigen, dass der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko verbunden ist, allerdings handelt es sich bei allen drei Studien ledig-

lich um Fallkontrollstudien [21–23], so dass nur eine Evidenzstärke von 3 ausgesprochen werden kann.

### **Eine vermehrte Aufnahme von Fisch zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos sollte nicht empfohlen werden**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### **Anmerkungen**

In zwei Kohortenstudien [6, 7] wurde kein Zusammenhang zwischen Fischkonsum und Pankreaskarzinomrisiko gefunden. In dieser Hinsicht sind zwei Fallkontrollstudien, die einen protektiven Effekt berichteten, von nachgeordneter Bedeutung [4, 24].

### **Eine allgemeine Empfehlung zur Reduktion der Zuckerezufuhr kann nicht ausgesprochen werden**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### **Anmerkungen**

Es gibt Hinweise, dass der Zuckerkonsum mit einem erhöhten Risiko des Pankreaskarzinoms assoziiert ist [23, 25, 26]. Ein möglicher statistisch signifikanter Zusammenhang wurde jedoch nur für Frauen berichtet [27].

### **Eine erhöhte Aufnahme von Milch und Milchprodukten führt nicht zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### **Anmerkungen**

Ein Zusammenhang zwischen Milch- bzw. Käsekonsum und dem Risiko für ein Pankreaskarzinom konnte ausgeschlossen werden [6]. Allerdings wurde eine protektive Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos für fermentierte Milchprodukte beschrieben [10]. Da diese Daten aber nur für bestimmte Milchprodukte und nicht insgesamt für Milch und alle Milchprodukte zutreffen, kann keine generelle Empfehlung für diese Gruppe von Nahrungsmitteln ausgesprochen werden. Die protektive Wirkung von fermentierten Milchprodukten ist bislang nur durch eine Einzelstudie belegt.

### **Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden**

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, starker Konsens

#### **Anmerkungen**

In zahlreichen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen moderatem Alkoholkonsum und Pankreaskarzinomrisiko festgestellt [28–31]. Allerdings weisen einzelne Studien darauf hin, dass sehr hoher Alkoholkonsum bzw. Binge-drinking mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sein kann [31–33]. Daraus resultiert die Empfehlung, dass der Alkoholkonsum auf ein moderates Maß beschränkt werden sollte, zumal ein erhöhter Alkoholkonsum auch im Zusammenhang mit der Pathogenese anderer Krebserkrankungen diskutiert wird und chronische Pankreas- und Lebererkrankungen zur Folge haben kann.

### **Ein allgemeiner Verzicht auf Kaffee kann nicht empfohlen werden**

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### **Anmerkungen**

In einigen Fallkontrollstudien war hoher Kaffeekonsum (mehr als drei Tassen pro Tag) mit einer Pankreaskarzinomrisikoerhö-

hung assoziiert [34–36]. Dies konnte mit zwei Ausnahmen [37, 38] in mehreren anderen Kohortenstudien nicht bestätigt werden [28, 29, 39].

### Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### Anmerkungen

Generell besteht zwischen Teekonsum und Pankreaskarzinomrisiko kein Zusammenhang [37, 40]. Möglicherweise hat der Konsum grünen Tees eine protektive Wirkung hinsichtlich der Pankreaskarzinomentstehung [3]. Dagegen fand sich in einer Kohortenstudie, die in Japan durchgeführt wurde, kein derartiger Zusammenhang [41], wobei diese Daten möglicherweise nur beschränkt auf Europa übertragbar sind.

#### Lebensgewohnheiten

##### Empfehlungen

Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### Anmerkungen

Ergebnisse aus Familienstudien zeigen, dass neben einer genetischen Komponente auch bestimmte Lebensgewohnheiten mit dem Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, assoziiert sind [42, 43]. Insbesondere Rauchen und Übergewicht sind als Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gut belegt [44], worauf im Folgenden näher eingegangen wird.

### Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert, deshalb wird eine Vermeidung von Übergewicht empfohlen

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

#### Anmerkungen

In einer Metaanalyse [45] sowie in fünf Kohortenstudien [46–50] und einer Fallkontrollstudie [51] fand sich in verschiedenen Populationen mit Adipositas (BMI > 30) ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko. Insofern ist hier von einem eindeutigen Zusammenhang auszugehen.

### Eine allgemeine Empfehlung zur Förderung der Bewegung vor dem Hintergrund der Gewichtsregulierung kann gegeben werden

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### Anmerkungen

Die Ergebnisse aus Kohortenstudien [46, 50, 52] und einer Fallkontrollstudie [53] deuten auf eine protektive Wirkung von körperlicher Bewegung auf das Pankreaskarzinomrisiko hin. Übergewichtige Personen scheinen von körperlicher Bewegung besonders zu profitieren [46]. Es können jedoch keine differenzierten Empfehlungen zur Bewegungsförderung ausgesprochen werden, da auch widersprüchliche Ergebnisse gefunden wurden [47] und nicht alle Beobachtungen und Zusammenhänge signifikant [50] bzw. konsistent [46] waren.

### Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

#### Anmerkungen

Tabakkonsum in Form von Zigaretten- oder Zigarrenrauchen verdoppelt das Risiko für das Pankreaskarzinom. Dieser Zusammenhang ist konsistent durch Kohortenstudien [38, 49, 54–56] und Fallkontrollstudien [57, 58] belegt. Individuelle genetische Faktoren scheinen den Grad der Assoziationen zu beeinflussen [59–61]. Selbst zwischen Passivrauchen und Pankreaskarzinomrisiko wurde ein Zusammenhang gefunden [62].

#### Berufsbedingte Risikofaktoren

##### Empfehlung

*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.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2b–3, Konsens

#### Anmerkungen

Einige Berufs- und Arbeitsfelder scheinen mit einem geringfügig erhöhtem Erkrankungsrisiko assoziiert zu sein [63–65]. Besondere Risikofaktoren stellen möglicherweise die o.g. Chemikalien dar [66–72].

#### Medikamentöse Prophylaxe

##### Empfehlung

*Eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos ist derzeit nicht bekannt.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2a, Konsens

#### Anmerkungen

Weder die Supplementierung von Antioxidantien [73, 74] noch die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika [75–77] führt zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos.

#### Screening bei asymptomatischer Bevölkerung

##### Empfehlung

*Ein Screening asymptomatischer Personen mit CA 19-9 zur Frühdiagnose sollte nicht durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

#### Anmerkung

Zwei Studien mit hohen Fallzahlen zeigen, dass aufgrund des sehr niedrigen positiven prädiktiven Wertes von CA 19-9 ein Screening der asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt ist [78, 79].

#### Empfehlung

*Molekularbiologische Screeningmethoden wie z.B. die Mutationsanalyse zum Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

#### Anmerkung

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

#### Empfehlung

*Bildgebende Screeninguntersuchungen der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3b, starker Konsens

**Anmerkung**

Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz, die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit bildgebenden Untersuchungsverfahren rechtfertigt [78].

**Risikogruppen – Identifikation und Überwachung****Sporadisches Pankreaskarzinom in der Familie (sporadic pancreatic cancer kindred: SPC)****Empfehlung**

*Verwandte ersten Grades von Patienten mit Pankreaskarzinom haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.*

Evidenzstärke 2b, Konsens

**Anmerkungen**

Für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Pankreaskarzinom ist das Risiko um das 2fache erhöht. Ist das Erkrankungsalter des Patienten unter 60 Jahre, so erhöht sich das Risiko auf das 3fache [80, 81]. Verwandte 2. und 3. Grades eignen sich nicht als Indexpatienten zur Definition eines individuell erhöhten Pankreaskarzinomrisikos. Tritt in einer Familie bei zwei oder mehr erstgradig Verwandten ein Pankreaskarzinom auf, so erfüllt diese Familie die derzeit gültigen Kriterien für das „familiäre Pankreaskarzinom“ und zählt somit nicht zur Gruppe der sporadischen Pankreaskarzinome.

**Empfehlung**

*Eine Empfehlung zur Primärprävention von Angehörigen eines Patienten mit Pankreaskarzinom, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, starker Konsens

**Anmerkung**

Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen auch für die Angehörigen eines Pankreaskarzinompatienten angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen von davon abweichenden Maßnahmen.

**Familiäres Pankreaskarzinom (familial pancreatic cancer kindred: FPC)**

Ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko wurde in einer Reihe von hereditären Syndromen beobachtet, bei denen das Pankreaskarzinom nicht zu den führenden klinisch/phänotypischen Ausprägungen gezählt wird (siehe unten). Von diesen Syndromen wird heute das familiäre Pankreaskarzinom (FPC) abgegrenzt. Ein FPC wird immer dann angenommen, wenn in einer Familie mindestens zwei erstgradig Verwandte (unabhängig vom Alter der Erkrankten) an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, ohne dass die Familie die klinischen bzw. familienanamnestischen Kriterien eines anderen erblichen Syndroms (siehe unten) erfüllt. FPC-Tumoren lassen sich histologisch nicht von sporadischen Tumoren unterscheiden. Eine prospektive Studie aus Deutschland konnte zeigen, dass zwischen 1–3% aller Pankreaskarzinompatienten die FPC-Kriterien erfüllen. Das FPC ist damit ähnlich häufig wie andere erbliche Tumorerkrankungen [82]. Das mittlere FPC-Erkrankungsalter unterscheidet sich nicht signifikant vom Alter der sporadischen Fälle ( $\pm 62$ . Lj.). Allerdings scheinen erste Daten

darauf hinzuweisen, dass Kinder von FPC-Patienten möglicherweise bis zu 10 Jahren früher am Pankreaskarzinom erkranken können (Antizipation) [83]. Wie bei allen erblichen Erkrankungen sollte auch Angehörigen von FPC-Familien eine genetische Beratung empfohlen werden. Ein spezifischer Gendefekt für das FPC konnte nur in einer kleinen Subgruppe (ca. 10%) der FPC-Familien nachgewiesen werden, weshalb eine prädiktive Gendiagnostik derzeit ebenfalls außerhalb von Studien nicht empfohlen werden kann.

*Familienangehörige mit mindestens zwei erstgradig Verwandten (unabhängig vom Alter der Erkrankten), die an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind, haben ein im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.*

Evidenzstärke 2b, Konsens

**Anmerkungen**

Das Risiko eines erstgradig Verwandten, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, ist bei zwei Erkrankten in der Familie 18-fach und kann auf das 57fache ansteigen, wenn drei und mehr Familienmitglieder an einem Pankreaskarzinom erkrankt sind. Diese Zahlen basieren jedoch nur auf einer prospektiven Studie und müssen daher noch zurückhaltend interpretiert werden [84].

**Empfehlung**

*Eine Empfehlung zur Primärprävention von Familienangehörigen einer FPC-Familie, abweichend zu den Empfehlungen zur Primärprävention der Normalbevölkerung, kann nicht gegeben werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkungen**

Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen auch für die Angehörigen eines Pankreaskarzinompatienten angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen von davon abweichenden Maßnahmen. In jüngerer Zeit wurden Daten zu ersten bildgebenden Screeninguntersuchungen in Risikofamilien publiziert [85–87]. Deren Bestätigung in unabhängigen Untersuchungen steht jedoch noch aus. Die aktuelle Datenlage erlaubt daher aufgrund des erheblichen Risikos falsch positiver Befunde keine generelle Empfehlung von Screeninguntersuchungen wie z.B. Endosonografie, ERCP oder MRCP für diese Risikogruppe außerhalb von kontrollierten Studien.

**Weitere Erkrankungen/Syndrome, die mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sind**

*Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom haben ein 36 bis 42%iges Lebenszeitrisko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.*

Evidenzstärke 2a, starker Konsens

**Anmerkungen**

Zwei Untersuchungen belegen das deutliche erhöhte Pankreaskarzinomrisiko bei Patienten mit Peutz-Jeghers-Syndrom [88, 89].

**Patienten mit FAMMM-Syndrom (inklusive Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom) haben ein bis zu 17%iges Lebenszeitrisko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken**

Evidenzstärke 2b, starker Konsens

**Anmerkungen**

Eine Reihe von Untersuchungen in FAMMM bzw. Familien mit Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom belegen das deutliche erhöhte Pankreaskarzinomrisiko [82, 90–92]. Patienten und Angehörige von Patienten mit hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom haben ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. Evidenzstärke 2a, Konsens

**Anmerkungen**

Es liegen nur wenige systematische Untersuchungen zum Pankreaskarzinomrisiko in Familien mit hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom vor. Diese beziehen sich in der Regel auf Familien mit bekannten Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1 und 2. In diesen Familien scheint das Pankreaskarzinomrisiko um das 2 bis 6fache gesteigert zu sein [93–95].

**Patienten und Angehörige von Patienten mit HNPCC haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken**

Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Die Datenlage ist hier sehr spärlich und weist auf eine mögliche Risikoerhöhung hin [96, 97].

**Patienten und Angehörige von Patienten mit Ataxia teleangiectatica haben kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko**

Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Die Datenlage zum Pankreaskarzinomrisiko bei Ataxia teleangiectatica ist aufgrund der geringen Fallzahl nur schwer beurteilbar. Eine Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos scheint nicht gegeben zu sein [98].

**Patienten mit FAP und deren Angehörige haben ein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko**

Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkungen**

In einer Studie wird ein erhöhtes relatives Risiko von 4,5 für ein Pankreaskarzinom gefunden [99].

**Patienten mit zystischer Fibrose haben wahrscheinlich kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko**

Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Es gibt dazu in der Literatur keine konkreten Angaben.

**Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom und deren Angehörige haben möglicherweise auch ein erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken**

Evidenzstärke 4, Konsens

**Anmerkung**

Die Datenlage dazu ist sehr spärlich, weitere Untersuchungen sind erforderlich [96].

**Andere Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom einhergehen können**

*Patienten mit von-Hippel-Lindau-Syndrom und Fanconi-Anämie haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom, während Patienten mit Neurofibromatose kein erhöhtes Risiko aufweisen.*

Evidenzstärke 4

**Anmerkungen**

In einer Studie fand sich eine Assoziation von Pankreaskarzinom mit von-Hippel-Lindau-Syndrom [96]. Bei Patienten mit Pankreaskarzinom wurden ferner Mutationen in den Genen FANCC und FANCG nachgewiesen. Ein Verlust der Heterozygotie wurde im resezierten Tumor gefunden. Aus diesen Daten wurde geschlossen, dass Mutationen im FANCC-Gen, wie sie bei Fanconi-Anämie vorkommen, für ein Pankreaskarzinom prädisponieren können. Das relative Risiko und das Lebenszeitrisiko sind nicht bekannt [100].

**Empfehlung**

*Generell können die für die Normalbevölkerung genannten Empfehlungen zur Pankreaskarzinomrisikoreduktion auch auf die Angehörigen der oben genannten Pankreaskarzinompatienten mit hereditären Erkrankungen angewendet werden. Es existiert derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen von davon abweichenden Maßnahmen (siehe auch FPC). Diese Empfehlungen gelten ausdrücklich nur für das Pankreaskarzinomrisiko und berühren anders lautende Empfehlungen zu Screening-/Überwachungsuntersuchungen der jeweiligen erblichen Erkrankung nicht.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 4, Konsens

**Patienten mit hereditärer Pankreatitis**

*Patienten mit hereditärer Pankreatitis haben ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom.*

Evidenzstärke 2b, starker Konsens

**Anmerkung**

Das kumulative Risiko, ein Pankreaskarzinom bis zum 70. Lebensjahr zu entwickeln, liegt in dieser Gruppe zwischen 40 und 44% [101, 102].

**Empfehlung**

*Bildgebende Untersuchungen können zur Überwachung von Patienten mit hereditärer Pankreatitis derzeit nicht empfohlen werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3b, Konsens

**Anmerkungen**

Ein prospektives Screening von Risikofamilien wurde an zwei Institutionen (Johns Hopkins Medical Institution und Universität Seattle) durchgeführt. Das Johns Hopkins empfiehlt ein jährliches, das Seattle-Programm ein Screening alle zwei bis drei Jahre. Bei asymptomatischen Personen wurden für eine chronische Pankreatitis typische Läsionen und überzufällig häufig IPMNs in der Endosonografie und ERCP gefunden. Die Wertigkeit dieser Befunde ist bisher unklar. Ein derartiges Überwachungsprogramm sollte daher nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden [85–87, 103].

**Chronische Pankreatitis**

*Patienten mit langjähriger chronischer Pankreatitis haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms.*

Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### Anmerkungen

Die Angaben über das relative Risiko streuen weit und reichen von 2,3 bis 18,5. Die kumulative Inzidenz wird mit 1,1% nach 5 Jahren, bei 1,8% nach 10 Jahren und bei 4% nach 20 Jahren angegeben [104–108].

### Diabetes mellitus Typ 2

*Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom auf.*

Evidenzstärke 2b, Konsens

### Anmerkungen

Etwa 1% der Diabetiker im Alter von 50 Jahren oder jünger entwickelt in den folgenden 3 Jahren ein Pankreaskarzinom. Das entspricht einem etwa 8-fach erhöhten Risiko [109]. Weitere Studien zeigen ein geringeres erhöhtes Risiko auf [49, 110–117]. Es muss berücksichtigt werden, dass Diabetes ursächlich durch ein Pankreaskarzinom bedingt sein kann [118, 119].

### Empfehlung zur genetischen Beratung

*Die genetische Beratung bei Patienten mit genetischen Syndromen und ihren Angehörigen erfolgt entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer.*

Empfehlungsgrad: A, Konsens

## Themenkomplex 2:

### Diagnostik



#### Diagnostik bei neu aufgetretenen Symptomen

##### Empfehlung

*Neu aufgetretene Oberbauch- und Rückenschmerzen sollten diagnostische Untersuchungen auslösen, die die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erlauben.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, starker Konsens

##### Anmerkungen

Prinzipiell ist bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen, die durch eine Pankreatitis bzw. ein Pankreaskarzinom ausgelöst sein könnten, eine weitere Diagnostik erforderlich. Es existiert keine Literatur, die beantwortet, welche Symptome alleine und in welcher Kombination und ab welchem Alter an ein Pankreaskarzinom denken lassen sollten. Welche Diagnostik alleine oder in Kombination zum Ausschluss eines Pankreastumors ausreichend ist, wird ebenfalls durch Literatur nicht belegt. Neu aufgetretene, nicht durch Veränderungen am Bewegungsapparat erklärbare, alleinige Rückenschmerzen sollten jedoch keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.

● **Tab. 8** stellt einen Vorschlag für ein alters- und verdachtsleveladaptiertes Vorgehen dar, der auf Expertenmeinung basiert.

##### Empfehlung

*Ein neu aufgetretener oder bestehender Diabetes mellitus Typ 2 bei fehlenden weiteren Symptomen im Sinne eines Pankreaskarzinoms sollte keine diagnostischen Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

##### Anmerkung

Nach aktueller Studienlage besteht ein nur mäßiger kausaler Zusammenhang zwischen Typ 2 Diabetes und Pankreaskarzinom

**Tab. 8** Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
niedrig	< 50	nur Schmerz <sup>1</sup>	Sonografie bei Symptompersistenz
mittel	< 50	Schmerz plus <sup>2</sup>	Sonografie, ggf. CT
	> 50	nur Schmerz <sup>1</sup>	Sonografie, ggf. CT
hoch	> 50	Schmerz plus <sup>2</sup>	Sonografie, ggf. CT
		Schmerz plus	Sonografie, ggf. CT/ Endosonografie

<sup>1</sup> 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 Sonografie, komplementär CT oder Endosonografie einsetzen.

<sup>2</sup> Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche).

[109, 111, 114]. Dies und die aktuell geringen Möglichkeiten zur Frühdiagnostik eines Pankreaskarzinoms lassen diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom bei Diabetes mellitus Typ 2 ohne weitere Symptome aktuell als nicht sinnvoll erscheinen.

##### Empfehlung

*Ein neu aufgetretener schmerzloser Ikterus sollte diagnostische Untersuchungen für ein Pankreaskarzinom auslösen.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

##### Anmerkung

Pankreas- oder Gallengangskarzinome sind mit 20% die häufigste Ursache für einen neu aufgetretenen Ikterus bei Patienten in der zweiten Lebenshälfte (> 60 Jahre) [120–122].

##### Empfehlung

*Eine akute Pankreatitis unklarer Ätiologie sollte in bestimmten Fällen (Patienten > 50 Jahre mit erstmaliger „idiopathischer“ Pankreatitis) zusätzliche Maßnahmen zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms auslösen.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 4, Konsens

##### Anmerkungen

Die Pankreaskarzinominzidenz bei der akuten Pankreatitis und noch mehr bei einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis scheint erhöht zu sein, überschreitet jedoch nicht 1–2% aller Fälle von Pankreaskarzinomen bzw. maximal 5% bei den idiopathischen Formen. Es gibt nur wenige systematische Untersuchungen zu dieser Thematik, insbesondere bei den idiopathischen Formen. Die Daten für die Endosonografie in diesem Kontext sind gut dokumentiert. Deswegen wird primär ein endoskopischer Ultraschall empfohlen, der im symptomfreien Intervall nach der akuten Pankreatitis durchgeführt werden sollte. Alternativ kommt eine MD-CT-Untersuchung infrage. Eine Gangabklärung erscheint bei negativem endoskopischem Ultraschall überlegenswert, wobei nur Daten für die ERCP vorliegen, bei der das Risiko einer Post-ERCP-Pankreatitis besteht. Im Analogieschluss kann die Durchführung einer MRCP empfohlen werden [123, 124].

CA 19-9-Bestimmungen sollten zur Diagnose eines Pankreaskarzinoms prinzipiell nicht durchgeführt werden. Es wird auch kein Algorithmus bzw. kein diagnostisches Verfahren empfohlen, mit dem ein erhöhter CA 19-9-Wert abgeklärt werden sollte. Obgleich Pankreaskarzinome auch vor dem 50. Lebensjahr auftreten können, zeigen die altersabhängigen Inzidenzkurven

einen Anstieg erst ab dem 50. Lebensjahr [121]. Daher sollten die oben genannten diagnostischen Untersuchungen erst ab einem Alter von 50 Jahren durchgeführt werden

## Bildgebende Verfahren zur Primär-Diagnostik

### Empfehlung

*Zur Klärung eines Tumorverdacht sind unterschiedliche Verfahren geeignet, wie Sonografie, Endosonografie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2, Konsens

### Anmerkungen

Die oben genannten Verfahren sind unterschiedlich verfügbar und damit nicht in einen für jede Situation definierten Algorithmus einsetzbar. Es bestand Einigkeit darüber, dass prinzipiell zunächst eine Oberbauchsonografie erfolgen sollte, die bereits die Verdachtsdiagnose eines Pankreaskarzinoms und ggf. auch die Metastasendiagnose ermöglicht. Alle weiteren Verfahren ermöglichen ebenfalls den Nachweis eines Pankreaskarzinoms, wobei die ERCP allein zur Diagnose eines duktales Pankreaskarzinoms nicht geeignet ist, da sie lediglich Gangveränderungen nachweist und nicht die Raumforderung selbst zur Darstellung bringt [125, 126].

Die Computertomografie sollte als Multidetektor-Computertomografie mit einem zumindest biphasischen Kontrastmittelprotokoll durchgeführt werden (Pankreasparenchymphase und portalvenöse Phase). Die Schichtdicke sollte  $\leq 3$  mm betragen. Die MRT/MRCP sollte mit einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla und Standardwichtungen (T1 und T2 inklusive MRCP) durchgeführt werden. Die Schichtdicke sollte 5–7 mm betragen. Der endoskopische Ultraschall kann sowohl mit mechanischen Radialscannern als auch mit elektronischen Endosonografiegeräten durchgeführt werden, wobei die publizierte Evidenz auf Arbeiten mit mechanischen Radialscannern beruht. Auch wenn die elektronischen Endosonografiegeräte vermutlich eine bessere Ortsauflösung erreichen, ist nicht untersucht, ob mit diesen Geräten ein Karzinomnachweis mit höherer Sensitivität möglich ist.

### Empfehlung

*Diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Detektion des Pankreaskarzinoms sind die Oberbauchsonografie, die Endosonografie, die Multidetektor-CT-Untersuchung sowie die MRT in Kombination mit der MRCP.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

### Anmerkungen

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

## Zytologische und Labor-Diagnostik

### Empfehlung

*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 ei-*

*nes Pankreaskarzinoms zu entnehmen. Deswegen ist eine ERCP zur Gewebediagnostik des Pankreaskarzinoms nicht indiziert.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, Konsens

### Anmerkungen

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

## Laboruntersuchungen

### Empfehlung

*Bei Nachweis einer Pankreasraumforderung sollte eine CA 19-9-Untersuchung durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2a, mehrheitliche Zustimmung

### Anmerkungen

Die laborchemische Bestimmung von CA 19-9 kann in Einzelfällen zur Differenzialdiagnostik zum Einsatz kommen. Bei potenzieller Resektabilität in der Bildgebung kann ein sehr hoher präoperativer CA 19-9-Wert Anlass geben, eine Staging-Laparoskopie durchzuführen, da in solchen Fällen oft eine größere Tumorauslast, als in der Bildgebung vermutet, z.B. eine disseminierte Tumorauslast. Bisher existieren aber keine Kosten-Nutzen-Analysen, die die Sinnhaftigkeit dieser Bestimmung belegen [127–130].

## Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas

### Empfehlungen

*Bei Vorliegen einer potenziell resektablen, karzinomverdächtigen Raumforderung im Pankreas sollte primär die Resektion erfolgen. Eine endosonografisch gesteuerte Biopsie kann dann durchgeführt werden, wenn es differenzialdiagnostische Hinweise gibt, die das Vorgehen ändern würden, wie z.B. Metastasenverdacht bei einem anderen Malignom in der Vorgeschichte.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2, Konsens

### Anmerkungen

Die endosonografisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms [131–133]. Sie ist jedoch in den allermeisten Fällen entbehrlich, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten. Eine biopsische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei potenziell resektablem Befund ist daher präoperativ nicht notwendig.

### Empfehlung

*Sollte aufgrund differenzialdiagnostischer Erwägungen dennoch eine Biopsie durchgeführt werden, so werden vorzugsweise solche Raumforderungen biopsiert, deren Punktion mit dem geringsten Komplikationsrisiko behaftet ist.*

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 5, Konsens

### Empfehlung

*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.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

**Anmerkung**

Vor Durchführung einer palliativen Chemotherapie muss die Diagnose zytologisch oder histologisch gesichert sein, um mögliche Fehlbehandlungen aufgrund anderer Differenzialdiagnosen auszuschließen [134].

**Empfehlung**

*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.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, starker Konsens

**Präoperative Ausbreitungsdiagnostik****Empfehlung**

*Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektor-Computertomografie und die Endosonografie zu bevorzugen.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1a, Konsens

**Anmerkungen**

Die CT stellt das Standardverfahren zur Beurteilung der Größe des Primärtumors und der lokalen Tumorausbreitung dar. Die Kombination von transabdominellem und endoskopischem Ultraschall kann ähnliche diagnostische Informationen liefern, jedoch ist die bildliche Dokumentation sonografischer Verfahren aus chirurgischer Sicht oft nicht ausreichend und die sonografischen und endosonografischen Verfahren untersucherabhängig. Liegen präoperativ bereits suffiziente Multidetektor-Computertomografie- oder Kernspintomografieuntersuchungen vor, so kann auf weitere Verfahren verzichtet werden. Die Kernspintomografie wird aufgrund ihrer höheren Kosten nur fakultativ zur primären Untersuchung der lokalen Tumorausbreitung herangezogen [135].

**Empfehlung**

*Zur Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung ist die Abdomensonografie obligat. Die abdominelle Multidetektor-Computertomografie ist dann obligat, wenn in der Abdomensonografie keine systemische Metastasierung nachgewiesen wurde bzw. wenn in Studiensituationen die Bildgebung nach RECIST-Kriterien (Response-Evaluation-Criteria In Solid Tumors) erwünscht ist. Eine Röntgen-Thorax Untersuchung gehört obligat zum Tumorstaging.*

*Die MRT wird auch für die Untersuchung der systemischen Tumorausbreitung als fakultativ gewertet, wie auch das Thorax-CT zur Staging-Untersuchung. Die Endosonografie, ERCP und MRCP sowie Skelettszintigrafie werden nicht zum Tumorstaging herangezogen.*

*Die FDG-PET-Untersuchung hat ebenso wie die Mikrometastasendiagnostik aus Vollblut aktuell keinen Stellenwert in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik.*

Empfehlungsgrad D, Evidenzstärke 2b, Konsens

**Anmerkungen**

Ein Vergleich der Literatur zum präoperativen Staging von Pankreaskarzinomen mittels endoskopischem Ultraschall und Computertomografie ergab eine etwas höhere Sensitivität für den endoskopischen Ultraschall. Allerdings zeigte sich beim Vergleich der Studien eine hohe Heterogenität bezüglich Design, Qualität und Ergebnissen sowie deutliche methodische Schwächen [136]. Eine Literaturübersicht zum MRT ergab eine hohe

Sensitivität und Spezifität für die Detektion einer biliären Obstruktion, jedoch eine geringere Sensitivität bei der Differenzierung zwischen benigner und maligner Ursache der Obstruktion [137]. Allerdings wurden für diese Studie nur bis einschließlich 2003 publizierte Arbeiten berücksichtigt. Die PET-Untersuchung ist zu aufwendig und zu teuer, auch wenn vereinzelt Äquipotenz zu anderen Untersuchungsmethoden dargestellt wurde. Der Stellenwert des neuen PET-CT-Verfahrens muss in zukünftigen Studien evaluiert werden [138].

**Empfehlung**

*Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 2b, Konsens

**Anmerkungen**

Die Staging-Laparoskopie ist insbesondere dann interessant, wenn sich z.B. aufgrund exzessiv erhöhter CA 19-9-Werte oder bei Aszites der V.a. eine peritoneale Aussaat ergibt, ohne dass diese in der Bildgebung nachweisbar ist. In bis zu einem Drittel der Patienten werden Befunde erhoben, die eine kurative Resektion ausschließen [139, 140].

**Zystische Prozesse****Empfehlung**

*Zur Differenzialdiagnostik zystischer Prozesse werden prinzipiell Oberbauchsonografie, die Multidetektor-CT-Untersuchung, die MRT mit MRCP sowie die Endosonografie und die ERCP angewandt.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkungen**

Keine der aufgeführten Methoden erlaubt eine eindeutige Diagnose. Allenfalls in Kombination mit den unten genannten Verfahren lässt sich in Verbindung mit der jeweiligen klinischen Konstellation eine belastbare Aussage machen.

**Empfehlung**

*Wenn eine Zyste als abklärungsbedürftig angesehen wird, sollte eine endosonografisch gesteuerte Punktion erfolgen.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

*Aus dem Aspirat können die Tumormarker CA 19-9 und CEA gemessen sowie die Zytologie durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 2a, Konsens

**Anmerkungen**

Die angegebenen Untersuchungen beziehen sich jeweils nur auf eine Originalarbeit und machen weitere prospektive multizentrische Untersuchungen notwendig, um die o.g. Empfehlung zu validieren [141].

**Therapieevaluation in der palliativen Situation****Empfehlung**

*Die Untersuchung des Tumoransprechens im Verlauf einer palliativen Chemotherapie sollte prinzipiell mit der Oberbauchsonografie durchgeführt werden. Die Computertomografie sollte nur dann eingesetzt werden, wenn dieses in Studiensituationen erforderlich ist (RECIST-Kriterien) bzw. wenn die Oberbauchsonografie keine Aussage zum Verlauf erlaubt.*

Empfehlungsgrad: D, Konsens

### Themenkomplex 3: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)

#### Einleitung

Im Folgenden wird das chirurgische Procedere bei Pankreastumoren beschrieben. Hierbei werden insbesondere die Kriterien definiert, welche eine Resektabilität des Tumors in kurativer Intention ermöglichen. Neben dem perioperativen Management der Patienten wird vor allem die chirurgische Technik, das chirurgisch-taktische Vorgehen bei unterschiedlichen Tumorentitäten 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.

#### Kriterien der Irresektabilität vonseiten des Patienten Empfehlung

*Das Alter sollte kein Kriterium sein, einen Patienten von der Resektion eines Pankreaskarzinoms auszuschließen.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

*Komorbidität kann ein Kriterium sein, bei einem Patienten auf eine Resektion zu verzichten.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### Anmerkung

Aufgrund der demografischen Entwicklung wird die Bevölkerung in den nächsten Jahrzehnten zunehmend älter werden. Somit wird die Anzahl der Patienten im fortgeschrittenen Alter (> 75 Jahre) mit Pankreaskarzinomen ebenfalls ansteigen. Verschiedene Berichte zeigen bereits heute, dass das rein chronologische Alter keine Kontraindikation für operative Eingriffe am Pankreas sind, da die operativen Ergebnisse mit denen von jüngeren Patientengruppen vergleichbar sind [142–144]. Im Gegensatz zum chronologischen Alter kann aber aufgrund bestehender Komorbiditäten eine Kontraindikation für einen großen viszeralkirurgischen Eingriff bestehen. Hierbei sind einzelne Erkrankungsbilder anhand der Literatur nicht zu spezifizieren. Es ist jedoch bekannt, dass bis zu 30% aller perioperativen Komplikationen und bis zu 50% aller postoperativen Todesfälle auf kardiale Ursachen zurückzuführen sind. Zusätzlich haben Patienten mit chronisch respiratorischen Erkrankungen oder Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen. Die Entscheidung, ob eine Pankreasoperation sinnvoll und sicher durchgeführt werden kann, muss bei diesen Risikopatienten durch eine sorgfältige präoperative Abklärung und interdisziplinäre Beurteilung der Gesamtkonstellation auch unter Berücksichtigung der Behandlungsalternativen und des Patientenwunsches erzielt werden [145].

#### Kriterien der Irresektabilität vonseiten des Tumors Extrapankreatische Tumormanifestation Empfehlung

*Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen kann ein Pankreaskarzinom im Gesunden resektabel sein.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, Konsens

#### Infiltration des Truncus coeliacus und der Art. mes. sup. Empfehlung

*Die Infiltration des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior erlaubt fast nie eine Resektion im Gesunden.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 4, starker Konsens

#### Infiltration der Pfortader und der Vena mes. sup. Empfehlung

*Die Infiltration der Pfortader sollte kein Ausschluss für eine Resektion sein. Die Infiltration der V. mes. sup. lässt seltener als diejenige der Pfortader eine Resektion im Gesunden zu.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

#### Anmerkungen

Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom ist unabhängig von der Lokalisation die Resektion im Gesunden (R0) [146]. Auch lokal fortgeschrittene Karzinome sollten ggf. mit den entsprechenden Nachbarorganen en bloc reseziert werden, da auch bei erweiterter R0-Resektion die Prognose identisch zu der nach Standardresektion ist [147–151].

Die Resektion der Pfortader und der Vena mesenterica superior im Rahmen einer Pankreasresektion sollte durchgeführt werden, wenn dadurch eine R0-Resektion möglich ist. Ein systematischer Review zeigt, dass bei einem hohen Prozentsatz dieser Patienten die Lymphknoten bereits befallen sind [152]. Andererseits wird durch viele Serien aus Pankreaszentren belegt, dass die Morbidität und Mortalität des Eingriffs und die Langzeitprognose der Patienten nach En-bloc-Resektion von Pankreas und Pfortader (bzw. V. mesenterica superior) mit der von Patienten ohne Pfortaderresektion und entsprechendem Krankheitsstadium vergleichbar ist [146, 148, 150, 153–155].

Die Infiltration des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior erlaubt dagegen fast nie eine Resektion im Gesunden. Auf eine Aussage zum Ausmaß der Gefäßinfiltration wird bewusst verzichtet. Die Resektion von tumorinfiltrierten Arterien im Rahmen einer Pankreasresektion ist technisch möglich, sollte jedoch zurzeit als experimentell angesehen werden [149, 151, 156, 157].

#### Präoperative Cholestase

##### Empfehlung

*Eine präoperative Galleableitung mittels Stent sollte nicht regelhaft erfolgen, sondern nur, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation nicht sofort erfolgen kann.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

#### Anmerkungen

Infektionen nach ERCP und Stenteinlage sind in 73% der Fälle zu beobachten [158]. Infektionen des biliären Systems zum Zeitpunkt der Pankreasresektionen sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert, sodass auf einen Stent verzichtet werden sollte, wenn eine Operation rasch erfolgen kann [159–162]. Ein Stent sollte platziert werden, wenn eine Cholangitis vorliegt oder die Operation z. B. aufgrund der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie nicht sofort durchgeführt werden kann.

#### Perioperative Antibiotikaphylaxe

##### Empfehlung

*Eine perioperative Antibiotikaphylaxe sollte immer erfolgen.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1c, starker Konsens

*Hierbei sollte die Prophylaxe unterschiedslos zwischen Patienten mit und ohne Stent erfolgen.*

Empfehlungsgrad: C, Konsens

### Anmerkungen

Eine Antibiotikaprophylaxe sollte bei hepatobiliären chirurgischen Eingriffen regelhaft durchgeführt werden, da hierdurch postoperative infektiöse Komplikationen inklusive Wundinfekte signifikant reduziert werden [163]. Die perioperative Prophylaxe sollte postoperativ nicht fortgesetzt werden, da hierdurch keine Vorteile bestehen, andererseits jedoch das Risiko von Komplikationen inklusive der Ausbildung von Resistenzen und Allergien ansteigt [164]. Im Falle einer Cholangitis wird eine Antibiotikatherapie durchgeführt.

### Perioperative Somatostatinprophylaxe Empfehlung

*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.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 1a, Konsens

### Anmerkungen

Die Studienlage ist bezüglich des Vorteils einer Somatostatinprophylaxe heterogen. Alle Studien haben bezüglich der postoperativen Letalität keine Unterschiede gezeigt. Eine Metaanalyse über insgesamt 1918 Patienten und 10 randomisierte Studien zeigt jedoch, dass Somatostatin die Morbidität und die pankreasspezifischen Komplikationen inklusive der Frequenz der biochemisch nachweisbaren Fisteln signifikant reduziert [165]. Die weitere Differenzierung bezüglich der Resektionsverfahren in Subgruppenanalysen zeigt wiederum keine Vorteile der Somatostatinprophylaxe, sodass zurzeit die Patientengruppe, die von einer perioperativen Sekretionsinhibition mit Somatostatin profitiert, noch nicht identifiziert werden kann.

Erschwert wird die Einschätzung der Wirksamkeit der Somatostatinprophylaxe dadurch, dass aktuell keine einheitliche Definition der Pankreasfistel existiert. Daraus ergeben sich eventuell Unterschiede in der Klassifikation postoperativer Komplikationen. Somit ist der Vergleich der Daten in den publizierten Studien erschwert. 2005 wurde eine neue Klassifikation der Pankreasfistel im Rahmen einer Konsensuskonferenz entwickelt [166]. Dies ist als ein Versuch zu werten, eine international anerkannte und vergleichbare Definition der Pankreasfistel in zukünftigen Publikationen zu ermöglichen. Aus diesen Gründen kann generell keine Empfehlung für die perioperative Applikation von Somatostatin gegeben werden.

### Intraoperativ angestrebte Resektionsgrenzen Empfehlung

*Es liegen keine gesicherten Daten zum notwendigen Sicherheitsabstand bei der Resektion eines Pankreaskarzinoms vor. Aus der praktischen Tätigkeit lässt sich ableiten, dass makroskopisch eingeschätzte Resektionsgrenzen*

- ▶ am Pankreasgewebe: 10 mm
- ▶ bei den Gallengängen: 10 mm
- ▶ am Magen/Pylorus: 10 mm

*betragen sollten, um eine kurative Resektion (R0) durchzuführen.*

*Im Bereich des Retroperitoneums lassen sich aus anatomischen Gründen hierzu keinerlei Zielsetzungen über die Resektion im Gesunden hinaus vorgeben.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, Konsens

### Intraoperative Sonografie der Leber

#### Empfehlung

*Eine intraoperative Sonografie der Leber ist bei präoperativ unauffälligem Abdomen-CT nicht notwendig.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

*Im Falle eines unklaren Sono-Abdomen-/CT-Befundes sollte die Klärung präoperativ angestrebt werden. Bei unklaren Fällen kann die intraoperative Sonografie eine weitere Abklärung herbeiführen.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, Konsens

### Anmerkungen

Die Qualität der neuesten Generation der Multidetektor-Computertomografen ist so hochwertig, dass die intraoperative Sonografie bei fehlendem Nachweis von Metastasen in der präoperativen CT-Diagnostik keine zusätzlichen Informationen erbringt. Somit ist bei präoperativ unauffälligem CT eine intraoperative Sonografie nicht notwendig [167]. Im Falle von in der präoperativen Abklärung unklar gebliebenen Veränderungen der Leber ist eine intraoperativ durchgeführte Sonografie ggf. eine sinnvolle diagnostische Ergänzung, um die Operabilität eines Pankreaskarzinoms zu klären. Im Falle der laparoskopischen Abklärung der Resektabilität eines Pankreastumors kann die intraoperative Sonografie die Palpation ersetzen und die reine Inspektion der Oberfläche der Leber sinnvoll ergänzen [168].

### Intraoperative Peritoneallavage/Zytologie

#### Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### Anmerkungen

Nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms kommt es bei den meisten Patienten zu einem Rezidiv. Es wird spekuliert, dass dieses Folge möglicher makroskopisch zum Zeitpunkt der Operation nicht detektierbarer Mikrometastasen des Peritoneums ist [169]. Obwohl mittels Peritoneallavage diese peritonealen Mikrometastasen detektiert werden können, konnte eine prognostische Relevanz von positiven zytologischen Befunden bisher nicht nachgewiesen werden, sodass sie kein Ausschlusskriterium für eine radikale Resektion sind und damit auf die Peritoneallavage verzichtet werden kann [170, 171].

### Resektionsausmaß/OP-Technik/bevorzugte Anastomosentechnik

#### Empfehlung

*Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom ist unabhängig von der Lokalisation die Resektion im Gesunden (R0).*

### Karzinome des Pankreaskopfes

#### Empfehlung

*Im Falle des Pankreaskopfkarzinoms beinhaltet die Resektion i. d. R. die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pylorus-*

halt. 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.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1c, Konsens

### Klassischer Whipple versus pp-Whipple

#### Empfehlung

Bezüglich der postoperativen Komplikationen und Letalität sowie der onkologischen Langzeitergebnisse sind beide Verfahren (pyloruserhaltende [pp] vs. magenresezierende partielle Duodenopankreatektomie [klassisch]) gleichwertig (1a).

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1a, Konsens

#### Anmerkung

Eine Metaanalyse der Literatur zu pyloruserhaltender vs. klassischer Duodenopankreatektomie ergab keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Verfahren hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Überleben der Patienten. Allerdings wird auf die große Heterogenität zwischen den Studien, die in die Analyse eingingen, hingewiesen [172].

### Karzinome des Pankreasschwanzes

#### Empfehlung

Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion. Bezüglich der Operationserweiterung gelten die oben genannten Kriterien [173–175].

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3, Konsens

### Karzinome im Pankreaskorpus

#### Empfehlung

Pankreaskorpuskarzinome machen im Allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich [173–175].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

### Adhärenz des Tumors mit umgebenen Organen

#### Empfehlung

Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen (extrahepatische lokale Manifestationen) kann ein Tumor im Gesunden resektabel sein [147–151].

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, Konsens

### Radikale erweiterte Lymphadenektomie

#### Empfehlung

Ein Benefit der tatsächlich erweiterten Resektion konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Ziel einer jeden Resektion muss die R0-Resektion sein.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

#### Anmerkungen

Die standardisierte Lymphadenektomie bei einer OP nach Whipple aufgrund eines Pankreaskopfkarcinoms sollte folgendermaßen durchgeführt werden: komplette und zirkuläre Ausdissektion der Lymphknoten des Lig. hepatoduodenale sowie um die A. hepatica communis und Pfortader und den kranialen Anteil der V. mes. sup. Des Weiteren beinhaltet sie die Ausdissektion des Truncus-coeliacus-Lymphknoten rechts und der rechten Hemizirkumferenz des Stammes der A. mes. sup.

Der Begriff „radikale erweiterte Lymphadenektomie“ beinhaltet unterschiedliche Dissektionsausmaße. So unterscheidet

sich die Anzahl der entfernten Lymphknoten und die zusätzlich notwendige Operationsdauer für eine erweiterte Lymphadenektomie in den 4 randomisierten Studien zu diesem Thema erheblich [176–178]. Übereinstimmend ist bei diesen 4 Studien aus Europa, Japan und den USA, dass durch die erweiterte Radikalität der Lymphknotendissektion über die Standarddissektion hinaus (Def. s.o.) kein Vorteil in Bezug auf das Langzeitüberleben erzielt wird. Somit konnte bisher ein Benefit der tatsächlich erweiterten Resektion nicht nachgewiesen werden.

### Operative Strategie bei IPMT/zystischen Pankreastumoren

#### Empfehlung

Alle potenziell malignen Tumorentitäten werden primär in gleicher Zielsetzung und bezüglich des Pankreas mit gleichem Resektionsausmaß operiert wie das duktales Pankreaskarzinom.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

#### Anmerkungen

Zystische Tumoren des Pankreas umfassen ein breites Spektrum mit unterschiedlichen histologischen Charakteristika inklusive entzündlichen (Pseudozyste), benignen (serös) sowie Zysten unklarer oder maligner Genese (IPMT, muzinös) [179]. Eine eindeutige Differenzierung von gut- und bösartigen Zysten ist mittels moderner CT- oder MRT-Untersuchungen nicht möglich. Die Endosonografie und die Zytologie des Zysteninhaltes sind bei der Differenzierung von benignen und malignen Zysten dem CEA-Wert des Zysteninhaltes unterlegen und letztlich nicht eindeutig [180, 181]. Aufgrund der präoperativ nicht möglichen Differenzierung zwischen benignen und malignen zystischen Läsionen wird bei vertretbarem operativen Risiko die Resektion empfohlen [182–184]. Bei Hochrisikopatienten und bei Patienten mit kleinen serösen Tumoren ohne Symptome kann dagegen primär auf eine Resektion verzichtet werden und eine engmaschige Kontrolle des Pankreas sinnvoll sein [183]. Auch ist eine limitierte Resektion (Segmentresektion, Enukleation) bei serösen Zystadenomen und den frühen Stadien von IPMT der Seitengänge ausreichend [179, 184]. Andererseits ist die Prognose der fortgeschrittenen IPMT sowie der muzinösen Zystadenokarzinome identisch zu der des duktales Adenokarzinoms, sodass alle potenziell malignen zystischen Tumorentitäten primär in gleicher Zielsetzung und mit gleichem Resektionsausmaß operiert werden sollten wie das duktales Pankreaskarzinom.

### Therapeutisches Procedere bei Nachweis von Fernmetastasen

#### Empfehlung

Im Falle des Nachweises von Fernmetastasen eines duktales Pankreaskarzinoms (Organmetastasen, Peritonealkarzinose, als Fernmetastasen geltende Lymphknotenmetastasen) verbessert die Resektion des Primärtumors die Prognose nicht und sollte deshalb im Regelfall unterbleiben.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3, Konsens

### Resektion intraoperativ nachweisbarer Fernmetastasen

#### Empfehlung

Im Falle von erst intraoperativ nachweisbaren Fernmetastasen sollte eine Resektion trotz gegebener Resektabilität im Regelfall unterbleiben.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

## Anmerkungen

In Zentren ist heute die Morbidität von Pankreasresektionen stark reduziert und die Mortalität unter 5%. Die Pankreasresektion im Falle einer nachgewiesenen Metastasierung kann somit bei akzeptablen Komplikationsraten zu einer exzellenten Schmerzkontrolle führen und wurde bereits in einigen Publikationen als Alternative zur palliativen Doppelbypassoperation angesehen. Trotz Fortschritten in der adjuvanten Therapie ist jedoch bis heute kein Überlebensvorteil durch die Resektion eines metastasierten Pankreaskarzinoms nachgewiesen worden [185–187].

## Laparoskopische Operationstechnik

### Empfehlung

*Es besteht eine Indikation für das laparoskopische Tumorstaging beim Pankreaskarzinom. Dagegen wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt die laparoskopische Chirurgie beim Pankreaskarzinom nicht empfohlen.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### Anmerkungen

Trotz standardisierter präoperativer Abklärung der Operabilität eines Pankreaskarzinoms mit modernster Bildgebung ist eine kurative Resektion in ca. 20% der Fälle aufgrund von lokaler Tumorausdehnung oder erst intraoperativ ersichtlicher Peritonealkarzinose oder Lebermetastasierung nicht durchführbar [188]. In diesen Fällen kann die diagnostische Laparoskopie als minimalinvasive Technik vorteilhaft für den Patienten sein und die diagnostische Abklärung vervollständigen (siehe auch Themenkomplex 2) [188, 189]. Aufgrund der im Vergleich zu Pankreaskopfkarcinomen spät auftretenden Symptomatik ist besonders bei der Lokalisation von Pankreaskarzinomen im Pankreaskorpus und -schwanz eine diagnostische Laparoskopie sinnvoll. Im Gegensatz hierzu sind laparoskopisch durchgeführte onkologische Pankreasresektionen, obwohl technisch durchführbar, als experimentell anzusehen [190].

## Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen

### Empfehlung

*Unabhängig von eventuellen Schnellschnittuntersuchungen zur Diagnose von Fernmetastasen sollte der Pankreasabsetzungsrand und ggf. der Gallengangsabsetzungsrand im Schnellschnitt untersucht werden [191]. Daneben sollten putative Lebermetastasen und eine evtl. Peritonealkarzinose erfasst werden. Lymphknoten sowie der retroperitoneale Absetzungsrand müssen nicht beurteilt werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1c, Konsens

*Intraoperative Nadelbiopsien oder Inzisionsbiopsien des Primärtumors im Pankreas zur Diagnosesicherung bezüglich ihrer Dignität unklarer Pankreasläsionen sollten unterbleiben.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, Konsens

## Histologische Beurteilung des Resektionspräparates

### Empfehlung

*Kriterien der R0-Resektion sind der tumorfreie Absetzungsrand am Ductus hepaticus, an der Pankreasresektionsfläche sowie zirkumferenziell inklusive retroperitonealer Präparaterand. Zusätzliche Voraussetzung ist, dass keine Fernmetastasen (Organe, Peritoneum, Lymphknoten) belassen werden [192, 193].*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2, Konsens

*Das Präparat sollte mittels Tuschemarkierung des retroperitonealen Absetzungsrandes aufgearbeitet werden [192, 193].*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

*Notwendige Angaben durch Pathologen:*

### a) pT-Klassifikation

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### b) pN-Klassifikation

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### c) Anzahl der untersuchten LK

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 4, Konsens

### d) Lymphknotenmikrometastasen

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

### e) R-Klassifikation

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

### f) Status an der Resektionsfläche zum Restpankreas

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

### g) Status an der retropankreatischen Resektionsfläche

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

### h) Lymphgefäßinvasion

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### i) Blutgefäßinvasion

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3; starker Konsens

### j) Nervenscheideninvasion

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

## Anmerkungen

Bezüglich der Mindestanforderungen der Anzahl zu entfernender Lymphknoten gibt es lediglich die Empfehlung der UICC, dass für die Festlegung pN0 mindestens 10 Lymphknoten untersucht werden sollten. Diese Zahl ist nicht durch Literaturdaten untermauert. Unabhängig davon sollte im pathologisch-histologischen Befundbericht die Anzahl der untersuchten Lymphknoten dokumentiert werden.

Für die Identifikation von Lymphknotenmikrometastasen ist die UICC-Definition (0,2 bis 2 mm) zu verwenden; hierunter fallen jedoch nicht sogenannte disseminierte Tumorzellen [194].

## Empfehlung

*Für Schnellschnittuntersuchungen ist der histologische Befund ausschlaggebend. Für das paraffineingebettete Gewebe ist die Histologie und ggf. Immunhistologie notwendig [192, 193].*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1c, Konsens

## Themenkomplex 4:

### Adjuvante und neoadjuvante nichtchirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms



Die chirurgische Therapie ist die einzige kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom. Allerdings liegt das Langzeitüberleben nach Resektion immer noch unter 20%. Sowohl Lokalrezidive wie auch Fernmetastasen spielen bei den Tumorrezidiven eine Rolle.

Voraussetzung für eine adjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms ist die kurativ intendierte Pankreasresektion (R0/R1). Zu fordern ist eine histopathologische Stadieneinteilung des Tumors nach Operation. Hier sollte besonders auf die Resektionsränder, insbesondere am retroperitonealen Absetzungsrand, geachtet werden und diese sollten dokumentiert sein (siehe auch TK3 Chirurgische Therapie).

## Empfehlung

*Nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms besteht im UICC-Stadium I–III eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, Konsens

### Anmerkungen

Nach R0-Resektion (Primärtumor-M0) soll eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. In zwei randomisierten Phase-III-Studien sowie in einer Metaanalyse konnte ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben durch eine adjuvante Therapie gezeigt werden [195–197]. Allerdings überträgt sich dieser Vorteil möglicherweise nicht in ein verbessertes Gesamtüberleben [195]. Da sich bei Rezidiv eines Pankreaskarzinoms die Lebensqualität der Patienten jedoch häufig rasch verschlechtert, wird zur Verzögerung des Rezidivs eine adjuvante Therapie für alle Patienten nach R0-Resektion eines Pankreaskarzinoms empfohlen, sofern keine Fernmetastasen vorliegen. Wenn möglich, sollten Patienten in klinische Therapiestudien eingebracht werden, um die optimale Dauer und Art der adjuvanten Therapie zu ermitteln. Der Verlauf von Patienten, die außerhalb klinischer Studien behandelt werden, ist im Rahmen der Tumordokumentation/Qualitätssicherung hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, der Überlebensrate und von Nebenwirkungen zu dokumentieren.

### Empfehlung

Nach R0-Resektion von Metastasen kann eine adjuvante/additive Chemotherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, Konsens

### Anmerkungen

Zum jetzigen Zeitpunkt kann der Stellenwert einer additiven Chemotherapie nach R0-Resektion von Metastasen nicht abschließend beurteilt werden. Wie der Stellenwert der Metastasenresektion kann auch der Stellenwert einer additiven Chemotherapie nach einer R0-Metastasenresektion aufgrund der Datenlage derzeit nicht beurteilt werden. Wie bereits in Kapitel 3 dargestellt, sollte bei nachweisbaren Fernmetastasen eine Resektion eines Pankreaskarzinoms trotz gegebener Resektabilität im Regelfall außerhalb von Studien unterbleiben.

### Empfehlung

Für die Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie spielen Risikofaktoren vonseiten des Tumors (z. B. G3-, T4-Stadium) keine Rolle.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, Konsens

### Anmerkungen

Aus den vorhandenen Studien lässt sich aktuell kein differenziertes Vorgehen in der adjuvanten Situation in Abhängigkeit vom Grading oder Staging eines Pankreaskarzinoms ableiten [195, 196]. Generelle Kontraindikationen für eine adjuvante Therapie sind in **Tab. 9** zusammengefasst.

**Tab. 9** Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Pankreaskarzinom

Allgemeinzustand schlechter als ECOG 2
unkontrollierte Infektion
Leberzirrhose Child B und C
schwere koronare Herzkrankheit; Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
präterminale und terminale Niereninsuffizienz
eingeschränkte Knochenmarksfunktion
Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

### Empfehlung

Für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie gibt es keine generelle Altersbeschränkung.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, Konsens

### Anmerkungen

In den publizierten Studien wurden auch über 80-jährige Patienten behandelt, ohne dass für diese Altersgruppe ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil berichtet wurde [195, 196].

### Empfehlung

Eine adjuvante Chemotherapie sollte bei ECOG-Status 0–2 durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, Konsens

### Anmerkungen

Diese Empfehlung folgt der allgemeinen Praxis. In der CONKO1-Studie wurden auch Patienten mit einem Karnofsky-Performance-Status von  $\geq 50\%$  (entsprechend maximal ECOG 3) eingeschlossen [195]. Die Studie von Neoptolemos et al. gibt den Performance-Status der eingeschlossenen Patienten nicht an. Für das ECOG-Stadium 3 kann daher die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie individuell gestellt werden.

### Empfehlung

Folgende Chemotherapieprotokolle können adjuvant durchgeführt werden:

a) 5-FU/Folinsäure (Mayo-Protokoll)

Empfehlungsgrad: keiner, Evidenzstärke 2b, Konsens

### Anmerkungen

Die Studie von Neoptolemos et al. wurde von der Gruppe wegen ihrer methodischen Schwächen (Methodik der Randomisierung, Qualitätskontrolle von chirurgischer Therapie und Strahlentherapie) als RCT geringerer Qualität mit 2b bewertet [197].

b) 5-FU/Folinsäure (AIO-Schema)

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, Konsens

### Anmerkung

Obwohl für die infusionalen 5-FU-Protokolle in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms keine Studien vorliegen, wurden für den Fall, dass 5-FU gewählt wird, alle 5-FU-Protokolle als möglich erachtet.

c) Gemcitabin

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, Konsens

### Anmerkung

Die größte kontrollierte, randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie liegt derzeit mit Gemcitabin vor [195].

d) Lokoregionäre Chemotherapie

Empfehlungsgrad: keiner, Evidenzstärke 5, Konsens

### Anmerkung

Aufgrund fehlender ausreichender Daten kann keine Empfehlung gegeben werden.

**Empfehlung**

Die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sollte 6 Monate betragen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Diese Empfehlung basiert auf der in den randomisierten Studien gewählten Therapiedauer von 6 Monaten [195, 197]. Es gibt keine Studien, die vergleichend den Effekt einer längeren oder kürzeren Therapiedauer in der adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms untersucht haben.

**Empfehlung**

*Eine adjuvante Chemotherapie sollte nach Möglichkeit innerhalb von 6 Wochen nach Operation eingeleitet werden.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Es liegen keine systematischen Untersuchungen über den optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer adjuvanten Chemotherapie nach Pankreasresektion vor. Die Empfehlung richtet sich nach der in den vorliegenden Studien geübten Praxis (Therapiebeginn 10–42 Tage nach OP [195] bzw. Therapiebeginn im Median 46 Tage nach OP [197]).

**Empfehlung**

*Beim R1-resezierten Pankreaskarzinom sollte eine additive Chemotherapie durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, mehrheitliche Zustimmung

**Anmerkung**

Diese Empfehlung resultiert aus einer Subgruppenanalyse der CONKO1-Studie, in der 61 Patienten mit R1-Resektion entweder mit Placebo (n=27) oder Gemcitabin (n=34) behandelt wurden. Die mit Gemcitabin behandelten Patienten wiesen ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben und ein besseres Gesamtüberleben auf als die Patienten der Placebo-gruppe [195].

**Empfehlung**

*Die additive Therapie sollte mit Gemcitabin für 6 Monate durchgeführt werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 3, mehrheitliche Zustimmung

**Anmerkung**

Hier gilt Ähnliches wie für die Therapiedauer in der adjuvanten Situation festgestellt.

**Nach einer R0-Resektion bei Pankreaskarzinom gibt es außerhalb von Studien keine Indikationen für die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie**

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, Konsens

**Anmerkung**

Eine aktuelle Metaanalyse [196] sowie die ESPAC-1-Studie [197] zeigen keinen Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom.

**Empfehlung**

*Eine additive Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom nach R1-Resektion kann nicht generell empfohlen werden. In Einzelfäl-*

*len kann sie eine individuell zu diskutierende Option darstellen. Idealerweise sollten diese Patienten im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studienprotokollen behandelt werden.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Es gibt aktuell nur wenige Daten zur Effektivität der Radiochemotherapie nach R1-Resektion und keinen direkten Vergleich zwischen der Effektivität einer Chemotherapie und Radiochemotherapie nach R1-Resektion [198]. Zu beachten sind die im Vergleich zur Chemotherapie in der Regel ausgeprägteren Nebenwirkungen der Radiochemotherapie. Falls eine additive Radiochemotherapie außerhalb von Studien nach R1-Resektion durchgeführt wird, wird eine simultane Therapie mit einer Dauerinfusion von 5-FU empfohlen. Im Anschluss sollte eine Therapie mit Gemcitabin erfolgen. Die Behandlung sollte bevorzugt innerhalb von Studien erfolgen.

**Empfehlung**

*Die chirurgische Therapie ist das einzige kurative Therapieverfahren beim Pankreaskarzinom. Eine alleinige Chemotherapie, eine alleinige Radiochemotherapie oder eine alleinige Strahlentherapie in kurativer Absicht sind nicht indiziert.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 4, Konsens

**Empfehlung**

*Eine neoadjuvante Strahlentherapie, Strahlenchemotherapie oder Chemotherapie ist derzeit beim Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht indiziert. Dies gilt für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren sowie für Patienten mit T4-Tumoren.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Aktuell gibt es für diese Indikation keine ausreichende Studienlage. Die Behandlung sollte nur innerhalb von Studien erfolgen.

**Empfehlung**

*Für eine intraoperative Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom gibt es keine Indikation.*

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 4, starker Konsens

**Empfehlung**

*Targeted Therapies und immuntherapeutische Ansätze haben in der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms keinen Stellenwert.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 5, starker Konsens

**Anmerkung**

Bei unzureichender Studienlage kann hierzu aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Die sich aus der Literatur zu diesem Themenkomplex ergebenden Daten sind auf die in Deutschland bestehenden Verhältnisse anwendbar.

**Themenkomplex 5: Palliativtherapie****Einführung**

Seit den Studien von Mallinson [199], Palmer [200] und Gliemeli [201] hat sich die Chemotherapie in der Palliativsituation gegenüber der besten supportiven Therapie sowohl hin-

sichtlich des Überlebens der Patienten als auch hinsichtlich der Lebensqualität als überlegen erwiesen. Dies wird in einer aktuellen Cochrane-Analyse bestätigt [202]. Durch die Studie von Burris [203] wurde Gemcitabin als Standard in der palliativen Chemotherapie des Pankreaskarzinoms etabliert. Der Stellenwert neuer Kombinationschemotherapien wurde in zahlreichen Phase-III-Studien untersucht, die Bedeutung von molekularen Therapien („targeted therapies“) wurde und wird in Phase-III-Studien etabliert. Die Mehrzahl der abgeschlossenen Studien steht noch nicht als Vollpublikation, sondern nur als Kongresspräsentation oder Abstract zur Verfügung.

## Indikation zur Chemotherapie

### Empfehlung

*Beim metastasierten Pankreaskarzinom besteht die Indikation für eine palliative Chemotherapie.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### Anmerkung

Die palliative Chemotherapie führt zur Lebensverlängerung sowie zur Verbesserung der Lebensqualität und des „klinischen Benefits“ (clinical benefit), d.h. insbesondere zu verringertem Schmerzmittelverbrauch und geringerem Gewichtsverlust [199–201, 203].

### Empfehlung

*Die Chemotherapie sollte primär bei Nachweis von Metastasen begonnen werden. Eine Größenprogredienz des Tumors, Metastasen-induzierte Symptome oder sonstige Komplikationen sollten nicht abgewartet werden.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### Empfehlung

*Gewichtsverlauf, Albumin im Serum, CA 19-9-Wert, Hämoglobinwert und Tumordifferenzierungsgrad bei Diagnose haben keinen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### Anmerkung

Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (KI < 70% ECOG > 2) ist der Nutzen einer Chemotherapie fraglich [195, 204–206]; dies zeigt auch eine bisher nur in Abstractform vorliegende Subgruppenanalyse einer Phase-III-Studie [207].

### Empfehlung

*Auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom sollen ab Diagnosestellung behandelt werden.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens

### Anmerkungen

Aktuelle Phase-III-Studien zeigen in der Untergruppe der Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Pankreaskarzinom einen ähnlichen Nutzen der Chemotherapie wie in der metastasierten Situation [203, 205, 206, 208, 209].

## Medikamente zur palliativen Erstlinientherapie

### Empfehlung

*Daten aus mehreren Phase-III-Studien etablieren Gemcitabin als Standarderstlinientherapie für die palliative systemische Behandlung.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, Konsens

### Anmerkungen

Die Beurteilung ergibt sich u.a. auf dem Boden eines konsistenten 1-Jahres-Überlebens von 18–20% bei einer Therapie mit Gemcitabin in zahlreichen Phase-III-Studien [203, 205, 206, 208, 209].

### Empfehlung

*Gemcitabin sollte in konventioneller Dosierung (1000 mg/m<sup>2</sup> über 30 Minuten) verabreicht werden.*

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

### Anmerkungen

Es gibt eine pharmakokinetische Rationale für die protrahierte Infusion von Gemcitabin als sogenannte Fixed-Dose-Rate-Infusion (10 mg/m<sup>2</sup>/min über 150 min; FDR). Dazu gibt es eine publizierte randomisierte Phase-II-Studie, die in ihrem primären Endpunkt (Zeit bis zum Therapieversagen, time to treatment failure) negativ war [210]. Eine Phase-III-Studie zum Vergleich der konventionellen Gemcitabintherapie mit der FDR-Infusion liegt nur mit vorläufigen Daten vor, zeigt jedoch keine signifikante Überlegenheit der FDR-Infusion [211].

### Empfehlung

*5-FU/Folsäure wird nicht als Standardtherapie empfohlen.*

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 4, Konsens

### Anmerkungen

Es sind nur Phase-II-Daten zur Dauerinfusion von 5-FU beim Pankreaskarzinom verfügbar, die uneinheitliche Ergebnisse zeigen. Ein direkter Vergleich mit Gemcitabin in einer Phase-III-Studie fehlt [212–214].

### Empfehlungen

*Kombinationschemotherapien mit Gemcitabin können derzeit nicht allgemein als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms empfohlen werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, Konsens

Dies wird im Folgenden für einzelne Kombinationen näher erläutert.

## Gemcitabin/Oxaliplatin oder Gemcitabin/Cisplatin

### Empfehlung

*Diese Kombination sollte nicht standardmäßig eingesetzt werden.*

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, Konsens

### Anmerkungen

Zur Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin gibt es 2 randomisierte, kontrollierte Studien, die beide einen Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie bzgl. des Tumoransprechens und einen konsistenten Trend zu längerem Überleben zeigen. In beiden Studien erreichte der Unterschied im Überleben jedoch nicht statistische Signifikanz. Die Kombinationstherapie ist jedoch mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen verbunden [205–211]. Zur Kombination aus Gemcitabin mit Cisplatin gibt es 2 randomisierte, kontrollierte Studien, mit konsistentem Trend zu längerem Überleben. Auch bei dieser Kombination wurde in beiden Studien jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben beobachtet, aber deutlich mehr Nebenwirkungen als bei der Monotherapie [206, 215].

## 5-FU/Oxaliplatin

### Empfehlung

Diese Kombination sollte nicht als Standard eingesetzt werden.  
Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2a, starker Konsens

### Anmerkung

Zur Kombination aus 5-FU und Oxaliplatin gibt es nur eine kleine Phase-II-Studie mit geringer Patientenzahl, die einen Vorteil für die Kombination im Vergleich zur Monotherapie mit 5-FU oder Oxaliplatin zeigte [216].

## Gemcitabin/Capecitabin oder Gemcitabin/5-FU

### Empfehlung

Die Kombination aus Gemcitabin und Capecitabin oder 5-FU wird bis zum Vorliegen definitiver Publikationen nicht als Standardtherapie empfohlen.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2, Konsens

### Anmerkungen

Die Kombination aus Gemcitabin und dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin wurde in 2 randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Davon konnte nur in einer Studie ein signifikanter Unterschied im medianen und 1-Jahres-Überleben der Gesamtpopulation zugunsten der Kombination gezeigt werden [207, 217]. Die Studien sind bislang nur in Abstractform publiziert. Randomisierte, kontrollierte Studien zur Kombination aus 5-FU und Gemcitabin zeigten keinen signifikanten Unterschied im Überleben [208, 218, 219].

## Gemcitabin/Erlotinib

### Empfehlung

Für die Kombination aus Gemcitabin und dem EGF-Rezeptortyrosinkinaseinhibitor Erlotinib zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben zugunsten der Kombinationstherapie [220]. Der Unterschied im medianen Überleben liegt bei etwa 2 Wochen, das 1-Jahres-Überleben liegt bei 24% in der Gruppe mit Kombinationstherapie und bei 19% in der Gruppe mit der Gemcitabin Monotherapie.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, Konsens

### Anmerkungen

Eine Auswertung der Studie, die von der CHMP der EMA im Internet veröffentlicht wurde, zeigt, dass in der Kombinationstherapiegruppe das mediane Überleben der Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom um 22% verlängert war, sich in der Gruppe von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom jedoch nicht vom Überleben der Patienten unterschied, die Gemcitabin und Placebo erhalten hatten. Dieser Befund führte zu einer Empfehlung der EMA, die Kombination Gemcitabin und Erlotinib für die Indikation „metastasiertes Pankreaskarzinom“ zuzulassen. Patienten, die unter der Kombinationstherapie mit Erlotinib nach 4–8 Wochen eine Hautreaktion > Grad 2 aufwiesen, scheinen von der Therapie besonders zu profitieren. Bei Patienten, die innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen keinen Hautausschlag/Rash entwickeln, soll bei fehlendem Tumoransprechen in der Bildgebung (d. h. lediglich Stabilisierung der Erkrankung, keine partielle oder komplette Remission) die weitere Therapie mit Erlotinib überdacht werden.

## Gemcitabin/Bevacizumab

### Empfehlung

Diese Kombination wird nicht empfohlen.  
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2, starker Konsens

### Anmerkungen

In einer Phase-II-Studie wurde für die Kombination aus Gemcitabin und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab ein Benefit der Kombination gezeigt, allerdings bei deutlich erhöhter Toxizität [221]. Eine aktuelle, vorzeitig beendete Phase-III-Studie zeigte keinen Überlebensvorteil dieser Kombination im Vergleich zur Monotherapie. Die Studie liegt bislang nur als Abstract vor [222].

## Capecitabin/Oxaliplatin

### Empfehlung

Für die Kombination aus Capecitabin und Oxaliplatin gibt es keine ausreichende Datenlage.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, starker Konsens.

### Empfehlung

Patienten mit gutem Karnofsky-Index ( $\geq 90\%$  bzw. ECOG 0–1) können von einer Kombinationstherapie mit Gemcitabin/Oxaliplatin, Gemcitabin/Cisplatin oder Gemcitabin/Capecitabin mehr als von einer Monotherapie profitieren.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

### Anmerkung

Subgruppenanalysen von Phase-III-Studien zeigen konsistent einen größeren Überlebensvorteil der Kombinationstherapie bei Patienten mit KPS  $\geq 90\%$  [205–207].

### Weitere Substanzen

Substanzen wie Mitomycin C (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1) [212], die Kombination aus Cisplatin, Epirubicin, 5-FU und Gemcitabin (PEFG) (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2) [223] und die Kombination aus Gemcitabin und Docetaxel (Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b) [224–227] haben keinen Stellenwert in der Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms.

## Zweitlinientherapie

### Empfehlung

Bei Versagen der Erstlinientherapie kann eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden. Insbesondere bei gutem Allgemeinzustand des Patienten, Patientenwunsch, ggf. insuffizienter Vorbehandlung oder gutem Tumoransprechen in der Erstlinientherapie kann eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden.  
Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

### Anmerkungen

Es gibt mehrere, überwiegend einarmige Phase-II-Studien, die die Wirksamkeit einer Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms i.S.v. Tumoransprechen zeigen. Möglich ist eine Therapie mit 5-FU, Capecitabine oder Raltitrexed, ggf. auch in Kombination mit Oxaliplatin, Docetaxel oder Irinotecan [228–234].

## Palliative Therapiealgorithmen

### Empfehlung

Die palliative Chemotherapie sollte mit Gemcitabin begonnen werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

**Anmerkung**

Es gibt keine Studien, die eine sequenzielle palliative Therapie des Pankreaskarzinoms untersuchen. Die Empfehlung ist, mit Gemcitabin zu beginnen. Alternativ kommen beim metastasierten Pankreaskarzinom die Kombination aus Gemcitabin mit Erlotinib und beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumor bei Patienten mit sehr gutem Performance-Status die Kombination aus Gemcitabin mit einem Platinanalog oder Capecitabin infrage (s. o.).

**Empfehlung**

Allgemein übliche Praxis ist eine Dauertherapie bis zum Progress. Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 5, starker Konsens

**Anmerkung**

Diese Fragestellung ist bisher formal nicht untersucht; die aktuelle Datenlage beim Pankreaskarzinom erlaubt noch nicht, von der bisherigen Praxis der Dauertherapie abzuweichen.

**Klinische Effektivität der Chemotherapie****Empfehlung**

Zur Evaluation der klinischen Effektivität der Chemotherapie werden Remissionsverhalten und klinischer Nutzen („clinical benefit“) bzw. die Kombination aus beiden herangezogen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

**Anmerkung**

Diese Verlaufsparameter orientieren sich an der gängigen klinischen Praxis, die durch Phase-III-Studien belegt ist [203].

**Palliative Strahlentherapie****Empfehlung**

Indikationen für eine palliative Strahlentherapie sind auf symptomatische Metastasen begrenzt (insbesondere Skelett- und zerebrale Metastasen).

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, starker Konsens

Eine alleinige Strahlentherapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinoms ist nicht indiziert.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2a, starker Konsens [235]

**Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren****Empfehlung**

Wenn eine Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom durchgeführt wird, sollte eine Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

**Anmerkung**

Die Radiochemotherapie ist in einigen (überwiegend älteren) Studien der alleinigen Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom überlegen, die Studienlage ist jedoch nicht einheitlich [236–240].

**Empfehlungen**

Die Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinom ist derzeit nicht Standard; ihr möglicher Nutzen ist für solche Patienten gegeben, bei denen ein fraglich resektables Pankeaskarzinom vorliegt.

**Konsens**

In 5 randomisierten Radiochemotherapiestudien (randomisierte Phase-II-Studien) wurde ein medianes Überleben von 10,3 und 13,2 Monaten beschrieben [241–245].

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3

In 4 randomisierten Phase-III-Studien zur Chemotherapie sind beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom vergleichbare Überlebenszeiten von 8,7–11,7 Monaten beschrieben worden [205, 206, 209, 246].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, Konsens

**Anmerkung**

Zum direkten Vergleich zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie zeigen ältere randomisierte Phase-II-Studien [238, 241] keinen Unterschied bzw. einen geringen Vorteil zugunsten der Radiochemotherapie. Ein aktueller Abstract einer Phase-III-Studie ergibt eine Unterlegenheit der Radiochemotherapie [247]. Die aktuelle Cochrane-Übersicht kommt zu dem Ergebnis, dass sich mit einer Radiochemotherapie im Vergleich zur besten supportiven Therapie und zur alleinigen Radiotherapie bessere Überlebenszeiten erzielen lassen, die Radiochemotherapie aber mit mehr Toxizität verbunden ist. Es gibt, so die Schlussfolgerung dieses Reviews, aktuell keine ausreichende Evidenz, die Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom als überlegene Alternative zur alleinigen Chemotherapie zu empfehlen [202]. Problematisch beim Konzept der Radiochemotherapie ist das bei einigen Patienten mit Pankreaskarzinom rasche Auftreten von Metastasen. Diese Tatsache berücksichtigt ein Konzept der französischen GERCOR-Gruppe. In einer retrospektiven Analyse zeigte sich, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem Pankreaskarzinom, die nach 3-monatiger Chemotherapie keinen Progress i.S.v. Metastasen aufwiesen, von einer dann durchgeführten Radiochemotherapie mehr profitierten als von einer alleinigen Chemotherapie [248]. Dieses Konzept sollte in prospektiven Studien geprüft werden.

**Empfehlung**

Eine Radiochemotherapie ist bei metastasierten Pankreaskarzinomen nicht indiziert.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

Wenn eine Radiochemotherapie eines lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinoms durchgeführt wird, sollte diese konventionell fraktioniert und dreidimensional geplant werden (Einzeldosis 1,8–2 Gy; Gesamtdosis 50–54 Gy), um die Toxizität nicht zu erhöhen [242–245].

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, Konsens

**Empfehlung**

Bei deutlichem Ansprechen eines lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms auf eine Radiochemotherapie und Erreichen von potenzieller Resektabilität sollte nach entsprechender Ausbreitungsdiagnostik, ggf. auch einer Laparoskopie, eine Operation erwogen werden.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Bei etwa 10% der Patienten, die eine RCT erhalten, kann eine sekundäre Resektabilität erzielt werden [249].

**Empfehlung**

Wenn eine Radiochemotherapie außerhalb von Studien durchgeführt wird, sollte diese mit infusionalem 5-FU durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Es besteht die größte Datenbasis für die 5-FU Dauerinfusion als Radiosensitizer bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil [242, 243, 245, 250, 251].

**Empfehlung**

Die Kombination aus 5-FU/Mitomycin C sollte zur Radiochemotherapie aufgrund erhöhter hämatologischer Toxizität [240, 252] außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 2b, Konsens  
Gemcitabin oder die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin sollten ebenfalls zur Radiochemotherapie außerhalb von Studien aufgrund erhöhter Toxizität nicht eingesetzt werden [244, 245, 253–256].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

**Stellenwert von Targeted-Therapy-Ansätzen****Empfehlung**

Molekulare Therapiestrategien wie Marimastat (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1), Tanomastat (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1), Tipifarnib (Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1) und Cetuximab (Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 3) haben aktuell keinen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms [209, 221, 257–259].

Konsens

**Intraarterielle Chemotherapie****Empfehlung**

Die intraarterielle Chemotherapie hat keinen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms [260, 261].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

**Immun-/gentherapeutische Ansätze****Empfehlung**

- ▶ Immun- oder gentherapeutische Ansätze  
Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2b, Konsens
  - ▶ bzw. Hyperthermie ± Radio-/Radiochemo- oder Chemotherapie  
Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 4, Konsens
- haben aktuell keinen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms.

**Anmerkung**

Diese Therapieansätze haben derzeit experimentellen Charakter und sollten mangels Studiendaten außerhalb von Studien nicht eingesetzt werden [262].

**Radiofrequenz-Thermoablation****Empfehlung**

Die Radiofrequenz-Thermoablation hat keinen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

**Themenkomplex 6:  
Supportive Therapie und Nachsorge****Schmerztherapie****Empfehlungen**

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 [263–265].

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 [266–268].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

**Empfehlung**

Es gibt keine spezifischen Kriterien, die die Medikamentenauswahl zur Tumorschmerztherapie beim Pankreaskarzinom beeinflussen. Dies gilt für den Einsatz von Nichtopioiden (NSAR, COXIBE, Metamizol, Paracetamol).

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke: 4

Diese Empfehlung gilt auch für den Einsatz und die Auswahl von Opioiden. Es gibt keine Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

**Anmerkungen**

Zwei Übersichten von Studien zur Schmerztherapie bei Tumorschmerz kamen zu der Schlussfolgerung, dass aufgrund der Heterogenität der in den Studien eingesetzten Methodik sowie der völlig unterschiedlichen Instrumente, die zur Beurteilung des Ergebnisses eingesetzt wurden, eine Metaanalyse dieser Studien aus methodischen Gründen nicht möglich ist. Auf dieser etwas eingeschränkten Datenbasis zeigten sich NSAR in den Studien der Placebogabe überlegen. Die Kombination aus NSAR und Opiat war der alleinigen Gabe von NSAR oder Opiat nur in einigen Studien geringfügig, aber signifikant überlegen [269, 270].

**Empfehlung**

Beim Pankreaskarzinom sind keine bestimmten Applikationswege (oral oder transdermal) für die Opioidgabe zu bevorzugen. Mögliche gastrointestinale Probleme, insbesondere Obstipation, die aufgrund von Motilitätsstörungen entstehen können, sind zu berücksichtigen [271, 272].

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, Konsens

**Empfehlung**

Der Einsatz von Adjuvantien sollte nach dem WHO-Stufenschema erfolgen. Es liegen keine spezifischen Empfehlungen im Hinblick auf den Einsatz von Adjuvantien wie z.B. Antiemetika beim Pankreaskarzinom vor [267, 273].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

**Empfehlung**

Invasive Therapieverfahren (vorzugsweise die subkutane oder intravenöse Opioidgabe, ggf. rückenmarksnahe Opioidgabe) können indiziert sein, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden kann [274].

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### Empfehlung

Grundsätzlich kann eine Coeliacusblockade zur Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom bei einigen Patienten indiziert sein [275].  
Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

### Anmerkungen

Zur Thematik der Coeliacusblockade liegt zwar eine Metaanalyse [276] vor, die 59 Publikationen berücksichtigt. Von den 59 Studien berichten nur 24 über 2 oder mehr Patienten, sodass es sich zur Hälfte um Kasuistiken handelt. 21 Studien haben retrospektiven Charakter. In 63% handelte es sich um den Einsatz der Coeliacusblockade bei Pankreaskarzinomen. Keinesfalls entsprach die angewandte Technik in allen Fällen dem heutigen Standard, in 32% fand keine radiologische Kontrolle der Alkoholapplikation statt. Nur 2 Publikationen, die hier berücksichtigt wurden, befassen sich mit der Schmerzqualität. Auch die Schmerzcharakteristik findet in keiner der Publikationen Berücksichtigung. Zusammenfassend wird der Methode in 70–90% ein guter Langzeiteffekt bescheinigt, die Nebenwirkungen sind transient und harmlos, schwere Komplikationen selten.

Eine weitere Publikation [277] (Evidenzstärke 3) stellt die Hypothese auf, dass die Plexusblockade bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden die Schmerztherapie und das Überleben verbessert. Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie, bei der neben der systemischen Therapie eine Plexusblockade mit Alkohol und eine „Sham“-Plexusblockade durchgeführt wurde. Weiterhin wurde die Lebensqualität (QoL) berücksichtigt, eingeschlossen wurden 100 Patienten mit nicht resektablen Pankreaskarzinomen und Schmerzen. Bei diesem Studiendesign verbesserte die Plexusblockade signifikant die Schmerzreduktion im Vergleich zur systemischen Therapie alleine, beeinflusste aber nicht das Überleben der Patienten und hatte keinen Effekt auf die Opioiddosierung.

### Empfehlung

Ausreichende Studien zum optimalen Zeitpunkt einer Coeliacusblockade liegen nicht vor.

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### Empfehlung

Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 4, Konsens

### Anmerkungen

In der Metaanalyse von Eisenberg et al. [276] wurden in 32% keine radiologischen Verfahren (Fluoroskopie oder CT) eingesetzt. Vergleichende Studien, die die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Techniken (CT, Fluoroskopie, US, EUS) beschreiben, existieren nicht. Es gibt keine Studien, die verschiedene Schmerzmittel bei der Blockade miteinander vergleichen. Es werden zudem unterschiedliche Mengen von Alkohol und Lokalanästhetika eingesetzt.

### Empfehlung

Der Stellenwert einer thorakoskopischen Splanchniektomie zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom kann nicht abschließend beurteilt werden. Es handelt sich wegen seiner Invasivität um ein Reserveverfahren.

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 3, starker Konsens

### Anmerkungen

In einer retrospektiven Analyse bei 59 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom werden die videothorakoskopische Splanchniektomie und die perkutane Coeliacusblockade miteinander verglichen, und zwar hinsichtlich einer Reduktion von Schmerzen, der Lebensqualität und der zu verabreichenden Opioidmenge. Eine Verbesserung der Lebensqualität und eine deutliche Schmerzreduktion war mit beiden Methoden gleichermaßen festzustellen, der Einfluss auf die Lebensqualität erwies sich mit der Plexusblockade als gering überlegen. Die benötigte Opioidmenge konnte durch beide Maßnahmen reduziert werden. Die videothorakoskopische Splanchniektomie wird deshalb als Reserveverfahren empfohlen, da die Plexusblockade die weniger invasive Maßnahme mit gleicher Effizienz darstellt [278].

### Empfehlung

Die Indikation für eine Strahlentherapie mit dem alleinigen Ziel einer Schmerztherapie bildet beim Pankreaskarzinom die Ausnahme.

Empfehlungsgrad: D, Konsens

### Anmerkungen

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

### Empfehlung

Pankreasenzyme sind zur Schmerztherapie beim Pankreaskarzinom nicht geeignet.

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, Konsens

### Empfehlung

Eine psychoonkologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

## Ernährung und Tumorkachexie

### Enterale Ernährung

#### Empfehlung

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 [279].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, starker Konsens

#### Empfehlung

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“ [280].

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, starker Konsens

## Vitamine, Spurenelemente und Mikronutrients

### Empfehlung

In physiologischen, d. h. in der Nahrung vorkommenden Mengen sind Vitamine, Spurenelemente und andere Mikronährstoffe wichtige Bestandteile einer ausgewogenen Kost. Hingegen gibt

es keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in sog. pharmakologischer Dosierung. Ebenso fehlt ein Unbedenklichkeitsnachweis [280].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

#### Anmerkung

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zur Supplementation von Antioxidantien in der Primär- und Sekundärprävention ergab, dass eine Supplementation der Ernährung mit Betakarotin, Vitamin A und Vitamin E möglicherweise die Sterblichkeitsrate erhöht, anstatt sie zu erniedrigen [281].

### Ernährung nach Pankreatektomie oder bei Pankreasgangobstruktion

#### Empfehlung

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.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 4, starker Konsens

### Medikamente zur Appetitsteigerung bei Tumorkachexie

#### Empfehlung

Es gibt für mehrere Substanzen, z. B. Ibuprofen, Megesterolacetat, Steroide, Thalidomid und Cannabinoide, einzelne positive Studien, ohne dass der klinische Stellenwert für eine medikamentöse Therapie zur Appetitanregung bei Patienten mit Tumorkachexie bei metastasiertem Pankreaskarzinom abschließend beurteilt werden kann [282–285].

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 1b–3, starker Konsens

#### Anmerkung

Es gibt zu den einzelnen Substanzen Studien unterschiedlicher Qualität bis hin zu einer kontrollierten, randomisierten Studie, die die Gabe von Dronabinol mit Megesterolacetat bzw. der Kombination aus Dronabinol und Megesterolacetat bei Patienten mit Tumorkachexie vergleicht. Die Studie zeigt eine Überlegenheit der Megesterolacetatmonotherapie. Ein reiner Placeboarm fehlt jedoch in der Studie, nur etwa 1/3 der Patienten hatten gastrointestinale Tumoren, die Zahl der Patienten mit Pankreaskarzinomen wird nicht berichtet [284].

### Supportive Therapie weiterer Symptome eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms

#### Empfehlung

Ein wesentliches Behandlungsziel der supportiven Therapie ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität. Dabei sollte gezielt nach belastenden Symptomen (z. B. Fatigue, Juckreiz, Diarrhö, Obstipation usw.) gefragt und deren Behandlung angestrebt werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### Maßnahmen bei tumorbedingter Cholestase

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

### Stents

#### Empfehlung

Metallstents werden als Therapie der Wahl angesehen, Plastikstents sollen eingesetzt werden, wenn die Überlebenszeit auf < 3 Monate eingeschätzt wird.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1a, Konsens

#### Anmerkungen

Einer Metaanalyse liegen 21 Studien zugrunde, die chirurgische Verfahren mit Stent-Techniken und Metallstents mit Plastikstents vergleichen. Die Studie beinhaltet 1454 Patienten. Stent-Techniken bieten im Vergleich zur Chirurgie eine geringere Komplikationsrate, aber auch eine höhere Rezidivrate hinsichtlich der Obstruktion. Tendenziell bestand in der chirurgischen Gruppe eine höhere 30-Tage-Mortalität. Kein Unterschied ergab sich hinsichtlich des technischen und des therapeutischen Erfolges. Metallstents haben eine geringere Reokklusionsrate als Plastikstents, kein Unterschied fand sich hinsichtlich des technischen Erfolges, des primären therapeutischen Erfolges, der Komplikationen und der 30-Tage-Mortalität. Insgesamt werden Metallstents als Therapie der ersten Wahl bewertet [286].

#### Empfehlung

Wenn Metallgitterstents verwendet werden, müssen diese nicht zwingend Polyurethan-beschichtet sein.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2b, mehrheitliche Zustimmung

#### Anmerkungen

Zwei Studien befassen sich mit Polyurethan-beschichteten Stents [287, 288]. In einer einarmigen Studie mit 30 Patienten entsprechen die Resultate für die Polyurethan-beschichteten Stents den aus der Literatur bekannten Ergebnissen mit nicht beschichteten Metallstents [287], sodass sich kein Vorteil für beschichtete Stents ergibt. Eine zweite Studie mit 112 Patienten vergleicht Polyurethan-beschichtete mit selbstexpandierenden Metallstents und beschreibt eine signifikant höhere Offenheitsrate der beschichteten Stents bei distalen Gallengangsstenosen, da die Beschichtung ein Tumoreinwachsen in den Stent verhindert. Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede im Überleben zwischen beiden Gruppen und in der Gruppe, die beschichtete Stents erhielt, war eine erhöhte Rate an Cholezystitiden und Pankreatitiden zu verzeichnen [288].

#### Empfehlung

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 frustriertem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

#### Anmerkung

Die Literatur zur PTCD ist „historisch“ [289]. Neuere Studien, die die perkutane Applikation von Metallstents mit dem endoskopischen Zugang bei Verwendung eines gleichen Stentdesigns vergleichen, existieren nicht.

### Biliodigestive Anastomose

#### Empfehlung

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 Ausaat oder Lebermetastasen differenziert werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, Konsens

### Empfehlung

Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben [290–292].

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 2, Konsens

### Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose

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.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 5, Konsens

### Anmerkung

Spezielle Literatur liegt zu diesem Thema nicht vor.

### Tumorbedingte Stenosen des oberen Gastrointestinaltraktes

#### Empfehlung

Bei einer tumorbedingten funktionellen Magenausgangsstenose ist ein medikamentöser Therapieversuch gerechtfertigt, wobei die Medikamente Metoclopramid und Erythromycin im Vordergrund stehen. Eine endoskopische Stentanlage und eine chirurgische Intervention sind nicht empfehlenswert.

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, starker Konsens

### Anmerkung

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

### Empfehlung

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.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke 3, Konsens

### Anmerkung

Die zur endoskopischen Stentanlage publizierten Daten sind meist monozentrische Sammelkasuistiken von Patienten mit unterschiedlichen Ursachen für eine Obstruktion im Duodenum [293, 294]. Randomisierte prospektive Studien zum Vergleich der endoskopischen Stentanlage mit der chirurgischen Gastroenterostomie liegen nicht vor.

### Prophylaktische Gastroenterostomie

#### Empfehlung

Wird intraoperativ eine Irresektabilität diagnostiziert, erscheint nach vorliegenden Daten die Anlage einer prophylaktischen Gastroenterostomie sinnvoll.

Empfehlungsgrad: C, Evidenzstärke 2b, Konsens

### Anmerkung

Die dazu publizierte Literatur, eine monozentrische, prospektive, randomisierte Studie, zeigt, dass eine prophylaktische Gastrojejunostomie bei nicht resektablen periampullären Karzinomen das Auftreten einer späteren Magenausgangsstenose signifikant reduziert [144].

### Stellenwert hämatopoetischer Wachstumsfaktoren beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom

#### Empfehlung

Granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (G-CSF bzw. GM-CSFs) haben keinen Stellenwert in der supportiven Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, starker Konsens

### Anmerkung

Eine Chemotherapie, die so aggressiv ist, dass sie den Einsatz von Granulozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren notwendig macht, ist in der palliativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom nicht sinnvoll. Verwiesen wird auf die aktuellen Guidelines der ASCO zum Einsatz von Wachstumsfaktoren [295].

### Empfehlung

Erythrozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (Erythropoetin) können unter bestimmten Bedingungen (z.B. bei chronischer Tumoranämie) einen Stellenwert haben.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, starker Konsens

### Anmerkung

Auch hier sei auf die aktuellen Guidelines der ASCO [296] bzw. der EORTC [297] verwiesen.

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

#### Empfehlung

Amifostin oder andere Zytoprotektiva haben keinen Stellenwert bei der Chemo- und/oder Radiotherapie beim Pankreaskarzinom.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 1, starker Konsens

### Anmerkung

Diese Empfehlung folgt der Metaanalyse des Chemotherapie- und Radiotherapie-Expertenpanels der ASCO [298].

### Beurteilung der Lebensqualität bei Patienten mit Pankreaskarzinom

#### Empfehlung

Zur Messung der Lebensqualität steht mit dem QLQ-C30 und dem zugehörigen spezifischen Pankreasmodul QLQ-PAN 26 ein geeignetes Instrument zur Verfügung.

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, Konsens

### Anmerkung

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

**Nachsorge**

**Nachsorgeprogramm nach kurativer Resektion**

**Empfehlung**

Ein strukturiertes Nachsorgeprogramm kann beim Pankreaskarzinom stadienunabhängig nicht empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke 5, Konsens

**Anmerkungen**

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

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

**Rehabilitation nach kurativer Resektion eines Pankreaskarzinoms**

**Empfehlung**

Eine Anschlussheilbehandlung kann unter bestimmten Umständen in Einzelfällen sinnvoll sein. Es sollte eine Abstimmung mit dem familiären Umfeld erfolgen.

Empfehlungsgrad: D, Evidenzstärke 5, Konsens

**Anmerkung**

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

**Danksagung**

Wir bedanken uns bei den Mitarbeiter/Innen der Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm, T. Locher, R. Lorenz, M. Porzner, I. Rueß, A. Stein, E. Thanner sowie Herrn Christian Aslan für die Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung der Konsensuskonferenz.

**Anhang**

Siehe **Tab. 10**

**Tab. 10** Suchbegriffe für die Literaturrecherche: Suchebene 1: alle Arbeitsgruppen: pancreatic cancer | pancreatic neoplasm | pancreatic carcinoma | ductal adenocarcinoma of the pancreas; AG-spezifische Suchebenen 2 – 5: Arbeitsgruppe

Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5
<i>Themenkomplex 1</i>			
<i>Risikofaktoren</i>			
risk factor	nutrition	*   dietary fibre   fiber   legume   fruit   vegetables   vitamin c   fat   cholesterol   red meat   white meat   barbecued   grilled   nitrate   nitrite   fish   sugar   saccharide   milk   milk produce   alcohol   coffee   tea	
	lifestyle	*exercise   sports   physical activity   weight   obesity   nicotine	
	occupational risks		
prophylaxis   prevention	vitamins   NSAID		
screening	CA19-9   genomic analysis   genetic analysis   DNA array tool   technique   method   Cost-effectiveness		
risk group sporadic	*   prevention   prophylaxis   screening   surveillance	tool   technique   method   CA 19-9   pancreatic juice	genetic analysis (k-ras/p16)
risk group hereditary	*   familial pancreatic   hereditary pancreatic cancer   prevention   prophylaxis   genetic consultation   surveillance	*   genetic consultant   tool   technique   method   CA 19-9   pancreatic juice	genetic analysis (k-ras/p16)

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 10 (Fortsetzung)

Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5
	Peutz-Jeghers Syndrome   FAMMM Syndrome   pancreatic cancer melanoma syndrome   Hereditary breast/ovarian cancer (BRCA2)   HNPCC   Ataxia teleangiectasia   FAP Cystic fibrosis   Li-Fraumeni syndrome   Lindau's disease   Neurofibromatosis   Fanconi's anemia   Seattle family X   Familial fibrocystic pancreatic atrophy   Hereditary pancreatitis	therapy   pancreatectomy surveillance   CA 19-9	
risk group	chronic pancreatitis diabetes		
<i>Themenkomplex 2</i> <i>Diagnostik</i>			
diagnosis	abdominal pain   back ache   back pain   hyperglycemia   diabetes   jaundice   acute pancreatitis ERCP   ultrasound   MRI   endoscopic ultrasound   computed tomography   MRCP cytology   aspirate laboratory test   serum marker pancreatic tumor   lesion	age supposed malignancy   elevated CA 19-9   sensitivity bile duct   pancreatic duct biopsy   surgery	solitary   curative   size   localisation   technique   palliative   metastatic resection   biopsy   aspirate
	biopsy	cystic   pseudocyst   serous   mucinous pathological finding   histological report pathological report	content   criteria   pancreatectomy
	preoperative diagnostic   staging   response to chemotherapy	ultrasound   computer tomography   ct   mri   bone scan   chest x-ray   endoscopic ultrasound   ercp   mrcp   pet   micrometastases   laparoscopy	
<i>Themenkomplex 3</i> <i>Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms</i>			
surgery	inoperable   nonresectable	age   elderly   comorbidity   infiltration	Celiac artery   truncus coeliacus   Superior mesenteric artery   Superior mesenteric vein   Liver/hepatic vein
	cholestasis	preoperative stent   ERCP	
	resection margins		
	inoperative	ultrasonography   peritoneal lavage	cytologic examination
	perioperative	antibiotics   somastatin   octreotide	stent
	tumor of the head   pylorus preserving   tumor of the tail   tumor of the body   locally advanced growth   extended lymphadenectomy   cystic tumors of the pancreas   intraductal papillary mucinous tumor   metastatic   metastases   laparoscopic   frozen section   rapid section   R0 resection	histology   pathology   criteria inflammation   neoplastic	

Tab. 10 (Fortsetzung)

Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5
	pancreatic fistula		
<i>Themenkomplex 4</i>			
<i>Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie</i>			
adjuvant chemotherapy	curative resection   R0 resection	differentiation   locally advanced   micro-metastases	
	Age   elderly   ECOG   5-FU/folinic acid (Mayo)   5-FU/folinic acid (AIO)   Gemcitabine   Capecitabine Regional   Start   time after surgery   postoperative begin   R1 resection		
adjuvant chemoradiation   chemoradiotherapy   radiochemotherapy	R0 resection   UICC   risk factors	differentiation   locally advanced   micrometastases	
	5-fluorouracil continuous infusion   5-fluorouracil   Mitomycin   Gemcitabine   age   elderly   ECOG   R1 resection		
radiotherapy   radiation	curative intention		
chemoradiation   chemoradiotherapy   radiochemotherapy	curative intention		
chemotherapy	curative intention		
neoadjuvant radiotherapy   neoadjuvant radiation	locally advanced   inoperable   T4   protocol   duration   dosis   technique   chemotherapy		
radiotherapy   chemoradiation   radiochemotherapy   chemoradiotherapy	downsizing   tumor mass reduction   stable disease	locally advanced   T4   inoperable	surgery
neoadjuvant radiochemotherapy	locally advanced   inoperable	surgery   radiochemotherapy	
intraoperative radiation   intraoperative radiotherapy	UICC   risk factors	differentiation   locally advanced   micrometastases	
adjuvant therapy   neoadjuvant therapy	targeted therapies		
<i>Themenkomplex 5</i>			
<i>Palliative Chemotherapie und Strahlentherapie</i>			
palliative chemotherapy	*   metastases   metastatic   progressive   size   prognostic factors	Karnofski   ECOG   albumin   CA 19-9   differentiation   hemoglobin	
	symptoms   locally advanced   inoperable   first line   gemcitabine 5-fluorouracil/folinic acid (AIO)   gemcitabine/oxaliplatin   gemcitabine/cisplatin   oxaliplatin/5-fluorouracil/folinic acid   gemcitabine/capecitabine   gemcitabine/erlotinib   gemcitabine/bevacizumab   capecitabine/oxaliplatin polychemotherapy second line	fixed dose rate   infusion *   indication	
		5-FU/folinic acid (Mayo)   5-fluorouracil continuous infusion   oxaliplatin/5-fluorouracil/folinic acid   capecitabine mono   capecitabine/oxaliplatin	

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 10 (Fortsetzung)

Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5
	third line	*   indication   oxaliplatin/5-fluorouracil/ folinic acid   5-fluorouracil/mitomycin   capecitabine/mitomycin	
	sequence   order   duration   time   surveillance   efficacy		
palliative radiotherapy	locally advanced   inoperable   metastatic   symptoms   protocol   chemotherapy	*   5-fluorouracil continuous infusion   5-fluorouracil/mitomycin   gemcitabine	
palliative therapies	targeted therapy	marimastat   tanomastat   tipifamib   bevacizumab   cetuximab	
	intra-arterial chemotherapy	*   indication	
	immunotherapy   gene therapy   hyperthermia   radiofrequency thermoablation		
<b>Themenkomplex 6</b> <i>Supportive Therapie</i>			
palliation	pain therapy	*   WHO   non-opioids   opioids nmda antagonists   celiac plexus block   pancreatic enzymes   thorascoscopic splanchnicectomy   radiotherapy   radiation	application   antiemetics   constipation
	nutrition	metastatic   cachexia radiotherapy   radiation   pancreatectomy appetite	nutrition   vitamins supplements corticosteroids   dronabinol   megestrol acetate   growth hormone   Eicosapentaenoic acid   probiotics   ibuprofen
	symptoms	fatigue   pruritus   constipation   diarrhea   pleural effusion	
	cholestasis	stent   stenting PTCD biliodigestive anastomosis	plastic   metal cholangitis
	gastric outlet obstruction	drug therapy stent   stenting   surgery	erythromycin   metoclopramide
	duodenal obstruction	stent   stenting   surgery	
	palliative surgery		
	hematopoietic growth factors	*   granulocytes   erythrocytes	
	cytoprotective agents	*   amifostine	
	pancreatic enzymes	pancreatectomy	
	follow-up   after-care	curative resection	rehabilitation

## Literatur

- 1 Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. Nutrition 1999; 15: 523–526
- 2 Fernandez E, La Vecchia C, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 23–27
- 3 Ji BT, Chow WH, Gridley G et al. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study in Shanghai China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4: 885–893
- 4 Soler M, Chatenoud L, La Vecchia C et al. Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study. Eur J Cancer Prev 1998; 7: 455–460
- 5 Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC et al. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer. Int J Cancer 2005; 114: 817–823
- 6 Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP et al. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1458–1465
- 7 Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC et al. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. Am J Epidemiol 2003; 157: 1115–1125
- 8 Michaud DS, Skinner HG, Wu K et al. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 518–524
- 9 Hine RJ, Srivastava S, Milner JA et al. Nutritional links to plausible mechanisms underlying pancreatic cancer: a conference report. Pancreas 2003; 27: 356–366
- 10 Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Rumia S et al. Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-

- based case-control study in The Netherlands. *Int J Cancer* 1991; 48: 540–549
- 11 Lyon JL, Slattery ML, Mahoney AW *et al.* Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 513–518
  - 12 Fraser GE. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 532S–538S
  - 13 Mills PK, Beeson WL, Abbey DE *et al.* Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists. *Cancer* 1988; 61: 2578–2585
  - 14 Chan JM, Wang F, Holly EA. Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2093–2097
  - 15 Negri E, La Vecchia C, Franceschi S *et al.* Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991; 48: 350–354
  - 16 Larsson SC, Hakansson N, Naslund I *et al.* Fruit and vegetable consumption in relation to pancreatic cancer risk: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 301–305
  - 17 Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr Cancer* 2006; 54: 111–142
  - 18 Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T *et al.* Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *J Gastroenterol* 2005; 40: 297–301
  - 19 Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR *et al.* Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 783–792
  - 20 Zhang J, Zhao Z, Berkel HJ. Animal fat consumption and pancreatic cancer incidence: evidence of interaction with cigarette smoking. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 500–508
  - 21 Anderson KE, Sinha R, Kulldorff M *et al.* Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. *Mutat Res* 2002; 506–507: 225–231
  - 22 Anderson KE, Kadlubar FF, Kulldorff M *et al.* Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene: associations with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2261–2265
  - 23 Ghadirian P, Baillargeon J, Simard A *et al.* Food habits and pancreatic cancer: a case-control study of the Francophone community in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 895–899
  - 24 Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C *et al.* Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 85–90
  - 25 Michaud DS, Liu S, Giovannucci E *et al.* Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1293–1300
  - 26 Silvera SA, Rohan TE, Jain M *et al.* Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 431–436
  - 27 Schernhammer ES, Hu FB, Giovannucci E *et al.* Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2098–2105
  - 28 Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T *et al.* Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 99: 742–746
  - 29 Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC *et al.* Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 429–437
  - 30 Silverman DT. Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Teratog Carcinog Mutagen* 2001; 21: 7–25
  - 31 Brown LM. Epidemiology of alcohol-associated cancers. *Alcohol* 2005; 35: 161–168
  - 32 Ye W, Lagergren J, Weiderpass E *et al.* Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2002; 51: 236–239
  - 33 Talamini G, Bassi C, Falconi M *et al.* Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1303–1311
  - 34 MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D *et al.* Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 1981; 304: 630–633
  - 35 Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. The Italian Pancreatic Cancer Study Group. *Pancreas* 1995; 11: 223–229
  - 36 Lyon JL, Mahoney AW, French TK *et al.* Coffee consumption and the risk of cancer of the exocrine pancreas: a case-control study in a low-risk population. *Epidemiology* 1992; 3: 164–170
  - 37 Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W *et al.* Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 1081–1086
  - 38 Qiu D, Kurosawa M, Lin Y *et al.* Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 2005; 15 (Suppl 2): S157–167
  - 39 Tavani A, La Vecchia C. Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990–1999. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 241–256
  - 40 La Vecchia C, Negri E, Franceschi S *et al.* Tea consumption and cancer risk. *Nutr Cancer* 1992; 17: 27–31
  - 41 Nagano J, Kono S, Preston DL *et al.* A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 501–508
  - 42 Hemminki K, Dong C, Vaittinen P. Cancer risks to spouses and offspring in the Family-Cancer Database. *Genet Epidemiol* 2001; 20: 247–257
  - 43 Hemminki K, Jiang Y. Cancer risks among long-standing spouses. *Br J Cancer* 2002; 86: 1737–1740
  - 44 Nilsen TI, Vatten LJ. A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trøndelag, Norway. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 645–652
  - 45 Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 519–523
  - 46 Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC *et al.* Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama* 2001; 286: 921–929
  - 47 Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L *et al.* Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 459–466
  - 48 Rapp K, Schroeder J, Klenk J *et al.* Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005; 93: 1062–1067
  - 49 Larsson SC, Permert J, Hakansson N *et al.* Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts. *Br J Cancer* 2005; 93: 1310–1315
  - 50 Berrington de Gonzalez A, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB *et al.* Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 879–885
  - 51 Silverman DT, Swanson CA, Gridley G *et al.* Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1710–1719
  - 52 Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR *et al.* A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 417–426
  - 53 Hanley AJ, Johnson KC, Villeneuve PJ *et al.* Physical activity, anthropometric factors and risk of pancreatic cancer: results from the Canadian enhanced cancer surveillance system. *Int J Cancer* 2001; 94: 140–147
  - 54 Coughlin SS, Calle EE, Patel AV *et al.* Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 915–923
  - 55 Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T *et al.* A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 249–254
  - 56 Yun YH, Jung KW, Bae JM *et al.* Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corporation Study. *Cancer Detect Prev* 2005; 29: 15–24
  - 57 Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR *et al.* Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 28–37
  - 58 Bonelli L, Aste H, Bovo P *et al.* Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 2003; 27: 143–149
  - 59 Duell EJ, Holly EA, Bracci PM *et al.* A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 297–306

- 60 Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H *et al.* Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas* 2005; 30: 95–98
- 61 Wang L, Miao X, Tan W *et al.* Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase and risk of pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 743–751
- 62 Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y *et al.* Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study. *Can J Public Health* 2004; 95: 32–37
- 63 Alguacil J, Pollan M, Gustavsson P. Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population. *Occup Environ Med* 2003; 60: 570–576
- 64 Alguacil J, Porta M, Benavides FG *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: 1004–1013
- 65 Laakkonen A, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer risk among Finnish food industry workers. *Int J Cancer* 2006; 118: 2567–2571
- 66 Fryzek JP, Garabrant DH, Harlow SD *et al.* A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan. *Int J Cancer* 1997; 72: 62–67
- 67 Ji BT, Silverman DT, Stewart PA *et al.* Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001; 39: 92–99
- 68 Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A *et al.* Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 316–324
- 69 Ojajarvi A, Partanen T, Ahlbom A *et al.* Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 841–850
- 70 Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T *et al.* Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 305–315
- 71 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
- 72 Ji J, Hemminki K. Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 283–288
- 73 Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG *et al.* Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 1219–1228
- 74 Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG *et al.* Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev* CD004183 2004
- 75 Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H *et al.* Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep* 2005; 13: 559–583
- 76 Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C *et al.* Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 524–528
- 77 Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 119–123
- 78 Homma T, Tsuchiya R. The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA 19-9 and elastase-1 or ultrasonography. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 119–124
- 79 Kim JE, Lee KT, Lee JK *et al.* Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182–186
- 80 McWilliams RR, Rabe KG, Olszowid C *et al.* Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 388–394
- 81 Klein AP, Brune KA, Petersen GM *et al.* Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64: 2634–2638
- 82 Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S *et al.* CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 730–737
- 83 McFaul CD, Greenhalf W, Earl J *et al.* Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut* 2006; 55: 252–258
- 84 Tersmette AC, Petersen GM, Offerhaus GJ *et al.* Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 738–744
- 85 Brentnall TA. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 437–445
- 86 Canto MI, Goggins M, Yeo CJ *et al.* Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 606–621
- 87 Canto MI, Goggins M, Hruban RH *et al.* Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 766–781; quiz 665
- 88 Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447–1453
- 89 Lim W, Olschwang S, Keller JJ *et al.* Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 2004; 126: 1788–1794
- 90 Lynch HT, Brand RE, Hogg D *et al.* Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2002; 94: 84–96
- 91 Rulyak SJ, Brentnall TA, Lynch HT *et al.* Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2003; 98: 798–804
- 92 Vasen HF, Gruis NA, Frants RR *et al.* Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000; 87: 809–811
- 93 Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed* 2005; 7: 60
- 94 Asperen CJ van, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ *et al.* Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42: 711–719
- 95 Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1358–1365
- 96 Lilley M, Gilchrist D. The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 17–21
- 97 Aarnio M, Sankila R, Pukkala E *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–218
- 98 Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K *et al.* Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer* 2001; 93: 288–293
- 99 Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH *et al.* Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1394–1396
- 100 Couch FJ, Johnson MR, Rabe K *et al.* Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 383–386
- 101 Howes N, Lerch MM, Greenhalf W *et al.* Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252–261
- 102 Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMaggio EP *et al.* Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442–446
- 103 Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR *et al.* Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S82–86
- 104 Bansal P, Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 247–251
- 105 Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S *et al.* The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 1997; 113: 587–592
- 106 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G *et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433–1437
- 107 Malka D, Hammel P, Maire F *et al.* Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51: 849–852
- 108 Talamini G, Falconi M, Bassi C *et al.* Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1253–1260
- 109 Chari ST, Leibson CL, Rabe KG *et al.* Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504–511
- 110 Coughlin SS, Calle EE, Teras LR *et al.* Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160–1167
- 111 Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A *et al.* Type-II diabetes and pancreatic cancer. A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076–2083

- 112 *Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S et al.* Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *Jama* 2005; 294: 2872–2878
- 113 *Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L et al.* Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1360–1365
- 114 *Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C et al.* Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 403–410
- 115 *Chow WH, Gridley G, Nyren O et al.* Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 930–931
- 116 *Silverman DT, Schiffman M, Everhart J et al.* Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 1830–1837
- 117 *Everhart J, Wright D.* Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *Jama* 1995; 273: 1605–1609
- 118 *Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM.* Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 81–84
- 119 *Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN et al.* Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int J Cancer* 2006; 118: 2105–2109
- 120 *Bjornsson E, Ismael S, Nejdert S et al.* Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 86–94
- 121 *Reisman Y, Gips CH, Lavelle SM et al.* Clinical presentation of (subclinical) jaundice – the Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group. *Hepato-gastroenterology* 1996; 43: 1190–1195
- 122 *Watanabe I, Sasaki S, Konishi M et al.* Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28: 160–165
- 123 *Balthazar EJ.* Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation. *Pancreatol* 2005; 5: 330–344
- 124 *Mujica VR, Barkin JS, Go VL.* Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 2000; 21: 329–332
- 125 *Adamek HE, Albert J, Breer H et al.* Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 2000; 356: 190–193
- 126 *Hanninen EL, Rieke J, Amthauer H 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: 117–125
- 127 *Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB.* Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA 19-9. *Pancreas* 1994; 9: 731–734
- 128 *Nazli O, Bozdag AD, Tansug T et al.* The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2000; 47: 1750–1752
- 129 *Ritts RE Jr, Nagorney DM, Jacobsen DJ et al.* Comparison of preoperative serum CA 19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas* 1994; 9: 707–716
- 130 *Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V et al.* Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *Am J Surg* 2006; 191: 191–197
- 131 *Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 844–850
- 132 *Klapman JB, Chang KJ, Lee JG et al.* Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2658–2661
- 133 *Varadarajulu S, Wallace MB.* Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004; 11: 15–22
- 134 *David O, Green L, Reddy V et al.* Pancreatic masses: a multi-institutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1998; 19: 423–427
- 135 *Bipat S, Phoa SS, van Delden OM 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: 438–445
- 136 *Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA et al.* Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 717–725; quiz 664
- 137 *Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E et al.* Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003; 139: 547–557
- 138 *Pakzad F, Groves AM, Ell PJ.* The role of positron emission tomography in the management of pancreatic cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 248–256
- 139 *Schachter PP, Avni Y, Shimonov M et al.* The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2000; 135: 1303–1307
- 140 *Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD et al.* Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 2002; 235: 1–7
- 141 *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: 383–389
- 142 *Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG et al.* Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222: 426–434; discussion 434–437
- 143 *Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH et al.* Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 697–706
- 144 *Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM et al.* Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periaampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999; 230: 322–328; discussion 328–330
- 145 *American College of Physicians.* Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 1997; 127: 309–312
- 146 *Wagner M, Redaelli C, Lietz M et al.* Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004; 91: 586–594
- 147 *Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA et al.* Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. *Pancreatic Tumor Study Group.* *Ann Surg* 1996; 223: 154–162
- 148 *Leach SD, Lee JE, Chamsangavej C et al.* Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998; 85: 611–617
- 149 *Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA et al.* En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 147–157; discussion 157–158
- 150 *Nakao A, Takeda S, Inoue S et al.* Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 2006; 30: 976–982; discussion 983–984
- 151 *Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL et al.* Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1035–1046
- 152 *Siriwardana HP, Siriwardana AK.* Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 662–673
- 153 *Carrere N, Sauvanet A, Goere D et al.* Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg* 2006; 30: 1526–1535
- 154 *Riediger H, Makowiec F, Fischer E et al.* Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenteric-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1106–1115
- 155 *Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD et al.* Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 2001; 182: 120–129
- 156 *Li B, Chen FZ, Ge XH et al.* Pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3: 612–615
- 157 *Settmacher U, Langrehr JM, Husmann I et al.* Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas. *Chirurg* 2004; 75: 1199–1206
- 158 *Schwarz RE.* Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 93–97
- 159 *Gerke H, White R, Byrne MF et al.* Complications of pancreaticoduodenectomy after neoadjuvant chemoradiation in patients with and

- without preoperative biliary drainage. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 412–418
- 160 Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S et al. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 356–361
- 161 Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2001; 181: 52–59; discussion 87
- 162 Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 258–267; discussion 267–268
- 163 Targarona EM, Garau J, Munoz-Ramos C 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: 327–334
- 164 Kujath P, Bouchard R, Scheele J et al. Current perioperative antibiotic prophylaxis. *Chirurg* 2006; 77: 490, 492–498
- 165 Connor S, Alexakis N, Garden OJ et al. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1059–1067
- 166 Bassi C, Dervenis C, Butturini G et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8–13
- 167 Finlayson C, Hoffman J, Yeung R et al. Intraoperative ultrasound does not improve detection of liver metastases in resectable pancreatic cancer. *Am J Surg* 1998; 175: 99–101
- 168 Kolecki R, Schirmer B. Intraoperative and laparoscopic ultrasound. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 251–271
- 169 Warsaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455–465
- 170 Konishi M, Kinoshita T, Nakagohri T et al. Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 475–480
- 171 Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M et al. Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 573–578
- 172 Diener MK, Knaebel HP, Heukaufner C et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Pylorus-preserving Versus Classical Pancreaticoduodenectomy for Surgical Treatment of Periampullary and Pancreatic Carcinoma. *Ann Surg* 2007; 245: 187–200
- 173 Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW et al. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 922–927
- 174 Shimada K, Sakamoto Y, Sano T et al. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139: 288–295
- 175 Shoup M, Conlon KC, Klimstra D et al. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 946–952; discussion 952
- 176 Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R 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: 508–517
- 177 Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005; 138: 618–628; discussion 628–630
- 178 Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355–366; discussion 366–368
- 179 Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D et al. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351: 1218–1226
- 180 Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330–1336
- 181 Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E et al. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 543–547
- 182 Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004; 239: 678–685; discussion 685–687
- 183 Bassi C, Salvia R, Molinari E et al. Management of 100 consecutive cases of pancreatic serous cystadenoma: wait for symptoms and see at imaging or vice versa? *World J Surg* 2003; 27: 319–323
- 184 Hirano S, Kondo S, Ambo Y et al. Outcome of duodenum-preserving resection of the head of the pancreas for intraductal papillary-mucinous neoplasm. *Dig Surg* 2004; 21: 242–245
- 185 Takada T, Yasuda H, Amano H et al. Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 567–573
- 186 Mann O, Strate T, Schneider C et al. Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer – current state and perspectives. *Anticancer Res* 2006; 26: 681–686
- 187 Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 118–127
- 188 Friess H, Kleeff J, Silva JC et al. The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periampullary malignancies. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 675–682
- 189 Urbach DR, Swanstrom LL, Hansen PD. The effect of laparoscopy on survival in pancreatic cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 191–199
- 190 Santoro E, Carlini M, Carboni F. Laparoscopic pancreatic surgery: indications, techniques and preliminary results. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1174–1180
- 191 Cioc AM, Ellison EC, Proca DM et al. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1169–1173
- 192 Luttgies J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg* 1999; 16: 291–296
- 193 Compton CC, Henson DE. Protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas: a basis for checklists. *Cancer Committee, College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 1129–1136
- 194 Sakata E, Shirai Y, Yokoyama N et al. Clinical significance of lymph node micrometastasis in ampullary carcinoma. *World J Surg* 2006; 30: 985–991
- 195 Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2007; 297: 267–277
- 196 Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372–1381
- 197 Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210
- 198 Penberthy DR, Rich TA, Shelton CH et al. A pilot study of chronomodulated infusional 5-fluorouracil chemoradiation for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 681–684
- 199 Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB et al. Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 1980; 281: 1589–1591
- 200 Palmer KR, Kerr M, Knowles G et al. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 882–885
- 201 Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593–600
- 202 Yip D, Karapetis C, Strickland A et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3 CD002093 2006
- 203 Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J 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: 2403–2413
- 204 Storniolo AM, Enas NH, Brown CA et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1261–1268
- 205 Louvet C, Labianca R, Hammel P et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3509–3516

- 206 Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3946–3952
- 207 Herrmann R, Bodoky G, Rushstaller T et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *J Clin Oncol* 2005; 23: A4010
- 208 Berlin JD, Catalano P, Thomas JP et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270–3275
- 209 Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1430–1438
- 210 Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3402–3408
- 211 Poplin E, Levy D, Berlin J et al. Phase III trial of gemcitabine (30 min infusion) versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion (FDR) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol* 2006; 24: LBA4004
- 212 Maisey N, Chau I, Cunningham D et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3130–3136
- 213 Ducreux M, Rougier P, Pignon JP et al. A randomised trial comparing 5-FU with 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1185–1191
- 214 Lutz MP, Koniger M, Muche R et al. A phase II study of weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 993–997
- 215 Colucci G, Giuliani F, Gebbia V et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002; 94: 902–910
- 216 Ducreux M, Mitry E, Ould-Kaci M et al. Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 467–473
- 217 Cunningham D, Chau I, Stocken DD et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine plus capecitabine (GemCAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005; 3: PS11
- 218 Di Costanzo F, Carlini P, Doni L et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005; 93: 185–189
- 219 Riess M, Helm A, Niedergethmann I et al. A randomised prospective, multicentre phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: A1092
- 220 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 15: 1960–6
- 221 Kindler HL, Friberg G, Singh DA et al. Phase II Trial of Bevacizumab Plus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8033–8040
- 222 Kindler H, Niedzwiecki, Hollis D et al. A double-blind, placebo controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients with advanced pancreatic cancer (PC): a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303. *Proceedings of the ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007: A108
- 223 Reni M, Passoni P, Bonetto E et al. Final results of a prospective trial of a PEFG (Cisplatin, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Gemcitabine) regimen followed by radiotherapy after curative surgery for pancreatic adenocarcinoma. *Oncology* 2005; 68: 239–245
- 224 Lutz MP, Van Cutsem E, Wagener T et al. Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9250–9256
- 225 Shepard RC, Levy DE, Berlin JD et al. Phase II study of gemcitabine in combination with docetaxel in patients with advanced pancreatic carcinoma (E1298). A trial of the eastern cooperative oncology group. *Oncology* 2004; 66: 303–309
- 226 Ridwelski K, Fahlke J, Kuhn R et al. Multicenter phase-I/II study using a combination of gemcitabine and docetaxel in metastasized and unresectable, locally advanced pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 297–302
- 227 Jacobs AD, Otero H, Picozzi VJ Jr et al. Gemcitabine combined with docetaxel for the treatment of unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer Invest* 2004; 22: 505–514
- 228 Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003; 88: 1180–1184
- 229 Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H et al. Second-line treatment with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in gemcitabine-pretreated advanced pancreatic cancer: A phase II study. *Invest New Drugs* 2005; 23: 369–375
- 230 Reni M, Pasetto L, Aprile G et al. Raltitrexed-eloxatin salvage chemotherapy in gemcitabine-resistant metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 785–791
- 231 Demols A, Peeters M, Polus M et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006; 94: 481–485
- 232 Oettle H, Arnold D, Esser M et al. Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 635–638
- 233 Burris HA 3rd, Rivkin S, Reynolds R et al. Phase II trial of oral rubitecan in previously treated pancreatic cancer patients. *Oncologist* 2005; 10: 183–190
- 234 Mitry E, Ducreux M, Ould-Kaci M et al. Oxaliplatin combined with 5-FU in second line treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Results of a phase II trial. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 357–363
- 235 Willett CG, Czito BG, Bendell JC et al. Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4538–4544
- 236 Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865–867
- 237 Moertel CG, Frytak S, Hahn RG et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981; 48: 1705–1710
- 238 Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil – an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 373–378
- 239 Cohen L, Woodruff KH, Hendrickson FR et al. Response of pancreatic cancer to local irradiation with high-energy neutrons. *Cancer* 1985; 56: 1235–1241
- 240 Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1345–1350
- 241 *Gastrointestinal Tumor Study Group*. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751–755
- 242 Shinchi H, Takao S, Noma H et al. Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 146–150
- 243 McGinn CJ, Zalupski MM, Shureiqi I et al. Phase I trial of radiation dose escalation with concurrent weekly full-dose gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4202–4208
- 244 Kachnic LA, Shaw JE, Manning MA et al. Gemcitabine following radiotherapy with concurrent 5-fluorouracil for nonmetastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Cancer* 2001; 96: 132–139

- 245 Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1293–1302
- 246 Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3776–3783
- 247 Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: A FFCD-SFRO study. *J Clin Oncol* 2006; 24: A4008
- 248 Huguet F, Andre T, Hammel P et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 20: 326–331
- 249 Sa Cunha A, Rault A, Laurent C et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 359–365
- 250 Fisher BJ, Perera FE, Kocha W et al. Analysis of the clinical benefit of 5-fluorouracil and radiation treatment in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 291–295
- 251 Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1346–1352
- 252 Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S et al. Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. *Onkologie* 2000; 23: 436–442
- 253 Ikeda M, Okada S, Tokuyue K et al. A phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1551–1554
- 254 Talamonti MS, Catalano PJ, Vaughn DJ et al. Eastern Cooperative Oncology Group Phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer: a regimen with unexpected early toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3384–3389
- 255 Brunner TB, Grabenbauer GG, Klein P et al. Phase I trial of strictly time-scheduled gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 144–153
- 256 Mücke O, Hesselmann S, Bruns F et al. Results and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. *Anticancer Res* 2005; 25: 1523–1530
- 257 Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2610–2616
- 258 Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD et al. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3447–3455
- 259 Moore MJ, Hamm J, Dancy J et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12–9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3296–3302
- 260 Beger HG, Link KH, Gansauge F. Adjuvant regional chemotherapy in advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. *Hepato-gastroenterology* 1998; 45: 638–643
- 261 Ghaneh P, Neoptolemos JP. Conclusions from the European Study Group for Pancreatic Cancer adjuvant trial of chemoradiotherapy and chemotherapy for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 567–587, vii–viii
- 262 Lohr M, Hoffmeyer A, Kroger J et al. Microencapsulated cell-mediated treatment of inoperable pancreatic carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 1591–1592
- 263 Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999; 85: 1849–1858
- 264 Zech DF, Grond S, Lynch J et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65–76
- 265 Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409–416
- 266 Graham AL, Andren-Sandberg A. Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 1997; 58: 542–549
- 267 Caraceni A, Portenoy RK. Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 639–653
- 268 Ross GJ, Kessler HB, Clair MR et al. Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites. *Am J Roentgenol* 1989; 153: 1309–1311
- 269 McNicol E, Strassels S, Goudas L et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975–1992
- 270 Carr DB, Goudas LC, Balk EM et al. Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 23–31
- 271 Payne R, Mathias SD, Pasta DJ et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588–1593
- 272 De Conno F, Ripamonti C, Saita L et al. Role of rectal route in treating cancer pain: a randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naive cancer patients with pain. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1004–1008
- 273 Cherny NI. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 70–116; quiz 117–120
- 274 Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA et al. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer. *Surg Neurol* 1999; 51: 6–11
- 275 Staats PS, Hekmat H, Sauter P et al. The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain Med* 2001; 2: 28–34
- 276 Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290–295
- 277 Wong GJ, Schroeder DR, Carns PE et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291: 1092–1099
- 278 Stefaniak T, Basinski A, Vingerhoets A et al. A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoracoscopic splanchnicectomy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 768–773
- 279 Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245–259
- 280 Arends J, Zuercher G, Fietkau R et al. DGEM Leitlinie Enterale Ernährung: *Onkologie. Akt Ernähr Med* 2003; 28: 61–68
- 281 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2007; 297: 842–857
- 282 Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE et al. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995; 72: 185–188
- 283 Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54: 540–545
- 284 Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 567–573
- 285 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3299–3306
- 286 Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* CD004200 2006
- 287 Hausegger KA, Thurnher S, Bendorfer G et al. Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 403–408
- 288 Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T et al. A prospective randomised study of „covered“ versus „uncovered“ diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004; 53: 729–734

- 289 *Speer AG, Cotton PB, Russell RC et al.* Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 1987; 2: 57–62
- 290 *Urbach DR, Bell CM, Swanstrom LL et al.* Cohort study of surgical bypass to the gallbladder or bile duct for the palliation of jaundice due to pancreatic cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 86–93
- 291 *DiFronzo LA, Egrari S, O'Connell TX.* Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg* 1998; 133: 820–825
- 292 *Aranha GV, Prinz RA, Greenlee HB.* Biliary enteric bypass for benign and malignant disease. *Am Surg* 1987; 53: 403–406
- 293 *Song HY, Shin JH, Yoon CJ et al.* A dual expandable nitinol stent: experience in 102 patients with malignant gastroduodenal strictures. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 1443–1449
- 294 *Kaw M, Singh S, Gagneja H et al.* Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction. *Surg Endosc* 2003; 17: 646–650
- 295 *Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al.* 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205
- 296 *Rizzo JD, Lichtin AE, Wolf SH et al.* Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083–4107
- 297 *Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al.* EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007; 43: 258–270
- 298 *Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ et al.* 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2895–2903