

---

**Leitlinie der Dt. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Dt. Krebsgesellschaft (DKG)**

---

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 032/010

Entwicklungsstufe:

3 + IDA



## Exokrines Pankreaskarzinom

### Inhaltsverzeichnis:

[Einführung: Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie](#)[Organisatorischer Ablauf und methodische Grundlagen des Konsensusprozesses](#)[Themenkomplex 1: Risikofaktoren/Screening/Risikogruppen](#)[Themenkomplex 2: Diagnostik](#)[Themenkomplex 3: Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms](#)[\(kurative Intention\)](#)[Themenkomplex 4: Adjuvante und neoadjuvante nicht-chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms](#)[Themenkomplex 5: Palliativtherapie](#)[Themenkomplex 6: Supportive Therapie und Nachsorge](#)[Danksagung](#)[Tabelle 1 – Arbeitsgruppen](#)[Tabelle 2 – Zeitlicher Ablauf des Konsensusprozesses](#)[Tabelle 3 – Literaturrecherche](#)[Tabelle 4 – Basis der "Evidenz"grade Themenkomplexe 1, 3, 4, 5, 6](#)[Tabelle 5 – Basis der "Evidenz"grade Themenkomplex 2](#)[Tabelle 6 – Klassifikation der Empfehlungsgrade](#)[Tabelle 7 – Klassifikation der Konsensusstärke](#)[Tabelle 8 – Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen](#)[Oberbauch- und Rückenschmerzen](#)[Tabelle 9 – Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Pankreaskarzinom](#)[Literaturverzeichnis](#)[Anhang](#)

---

**Anmerkung: Die im Text verwendete UICC Stadieneinteilung entspricht der 6. Fassung, 2002**

### 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 Tumore, die ebenfalls aus den Gangzellen hervorgehen, oder azinäre Tumore, die von den sekretproduzierenden Parenchymzellen des Pankreas ausgehen. Noch seltener sind endokrine Tumore, 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-Jahresüberlebensrate beim Pankreaskarzinom mit 4% die geringste aller Krebserkrankungen. Ursächlich dafür ist 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 "Evidenz"-basierten, 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://leitlinien.net>), das Leitlinien-Manual des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (<http://www.aezq.de>, externer Link) und das Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (<http://www.delbi.de>, externer Link) 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 Nennung und Einladung der Arbeitsgruppenmitglieder (Tabelle 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 Tabelle 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 42345 Literaturzitate gesichtet (Tabelle 3 und Anhang Tabelle 10). Davon wurden 1409 nach folgenden Kriterien ausgewählt: Untersuchungen am Menschen, Originalarbeiten oder systematische Reviews und Anzahl der untersuchten oder behandelten Patienten ( $\geq 10$ ), 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 "Evidenz"grade und Empfehlungsgrade im Plenum erfolgte mit Hilfe eines TED Systems.

## Klassifikation der "Evidenz"grade und Empfehlungsgrade

Die "Evidenz"grade der relevanten Studien wurden nach den Empfehlungen des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford, UK festgelegt (<http://www.cebm.net/>, externer Link) (Tabelle 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 "Evidenz"grade angewandt (Tabelle 5). In allen Themenkomplexen wurde im Rahmen des Gruppenprozesses erfragt, ob die Ergebnisse der Studien auf die Zielpopulation der Leitlinie in Deutschland anwendbar sind.

Basierend auf den "Evidenz"graden wurden die Empfehlungsgrade vergeben. Die Klassifikation der Empfehlungsgrade ist in Tabelle 6 dargestellt. In der Regel bestimmt der "Evidenz"grad den Empfehlungsgrad (siehe Tabellen 4 und 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 Tabelle 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://awmf.org/>, externer Link) elektronisch publiziert. Auch die Deutsche Krebsgesellschaft und die DGVS werden die Leitlinie elektronisch zur Verfügung stellen. Nach

## 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 DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung) beachtet werden.**

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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<sup>1</sup>. In Originalpublikationen der letzten 12 Jahre fanden sich wiederholt Assoziationen zwischen Ernährungsfaktoren und der Entstehung eines Pankreaskarzinoms, die mit "Evidenz"stärke 2 b bis 3 b zu bewerten sind<sup>2-6</sup>. Allerdings gibt es auch eine Arbeitsgruppe, die in ihren Kohortenstudien keine Assoziationen von Ernährungsfaktoren und Pankreaskarzinom fanden<sup>7,8</sup>. Nichtsdestotrotz wird eine Ernährungsempfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos als indiziert betrachtet, zumal ein solcher Zusammenhang auch aus biologischer Sicht plausibel erscheint<sup>9</sup>.

**Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang.**

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

##### **Anmerkungen**

Die Studienlage zur Ballaststoffzufuhr ist widersprüchlich. In zwei Fallkontrollstudien wurde eine protektive Wirkung durch erhöhte Ballaststoffzufuhr beschrieben<sup>3,10</sup>, dies wurde jedoch in einer anderen Fallkontrollstudie für Männer nicht bestätigt<sup>11</sup>. 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, "Evidenz"stärke 2 b, starker Konsens

##### **Anmerkungen**

In zwei Kohortenstudien, die an Subpopulationen (Adventisten) durchgeführt wurden, fand sich ein protektiver Effekt von Hülsenfrüchten auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms<sup>12,13</sup>. 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, "Evidenz"stärke: 2 b, starker Konsens

### **Anmerkungen**

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

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 3, mehrheitliche Zustimmung

### **Anmerkungen**

Zwei Fallkontrollstudien deuten auf einen protektiven Zusammenhang zwischen höherer Vitamin C-Zufuhr aus der Nahrung und dem Pankreaskarzinom hin<sup>3,18</sup>. Die Empfehlungsstärke wird allerdings eingeschränkt durch Limitationen, die beide Studien aufweisen. In der Arbeit von Lin et al.<sup>18</sup> sind Größen wie Alter und Rauchen unzureichend berücksichtigt und die Fallzahlen klein. In der Studie von Ji et al.<sup>3</sup> 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, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

### **Anmerkungen**

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

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 b, starker Konsens

### **Anmerkungen**

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

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 b, starker Konsens

### **Anmerkungen**

Die Studienlage zu dieser Thematik ist widersprüchlich. In einer Kohortenstudie war der Verzehr von rotem Fleisch mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert<sup>6</sup>. Allerdings blieb unklar, ob das rote Fleisch selbst oder die Zubereitungsart des Fleisches für diese Risikoassoziation verantwortlich ist<sup>21</sup>. In zwei anderen Studien, davon eine Kohortenstudie von Michaud et al.<sup>7</sup>, konnte kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von rotem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko gefunden werden<sup>3</sup>. Somit muss angenommen werden, dass die von Nothlings<sup>6</sup> 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, "Evidenz"stärke 2 b, 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<sup>6,21</sup>.

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

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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 lediglich um Fallkontrollstudien<sup>21-23</sup>, so dass nur eine "Evidenz"stärke von 3 ausgesprochen werden kann.

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

**Anmerkungen**

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

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

**Anmerkungen**

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

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

**Anmerkungen**

Ein Zusammenhang zwischen Milch- bzw. Käsekonsum und dem Risiko für ein Pankreaskarzinom konnte ausgeschlossen werden<sup>6</sup>. Allerdings wurde eine protektive Wirkung hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos für fermentierte Milchprodukte beschrieben<sup>10</sup>. 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, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

**Anmerkungen**

In zahlreichen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen moderatem Alkoholkonsum und Pankreaskarzinomrisiko festgestellt<sup>28-31</sup>. Allerdings weisen einzelne Studien darauf hin, dass sehr hoher Alkoholkonsum bzw. Binge drinking mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert sein kann<sup>31-33</sup>. 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, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

**Anmerkungen**

In einigen Fallkontrollstudien war hoher Kaffeekonsum (mehr als drei Tassen pro Tag) mit einer Pankreaskarzinomrisikoerhöhung assoziiert<sup>34-36</sup>. Dies konnte mit zwei Ausnahmen<sup>37,38</sup> in mehreren anderen Kohortenstudien nicht bestätigt werden<sup>28,29,39</sup>.

**Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen**

**werden.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

### **Anmerkungen**

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

## **Lebensgewohnheiten**

### **Empfehlungen**

**Zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos sind Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten indiziert.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

### **Anmerkungen**

Ergebnisse aus Familienstudien zeigen, dass neben einer genetischen Komponente auch bestimmte Lebensgewohnheiten mit dem Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, assoziiert sind<sup>42,43</sup>.

Insbesondere Rauchen und Übergewicht sind als Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom gut belegt<sup>44</sup>, worauf im folgenden näher eingegangen wird.

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 2 a, starker Konsens

### **Anmerkungen**

In einer Metaanalyse<sup>45</sup> sowie in fünf Kohortenstudien<sup>46-50</sup> und einer Fallkontrollstudie<sup>51</sup> fand sich in verschiedenen Populationen mit Adipositas (BMI  $\geq$  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, "Evidenz"stärke 2 b, Konsens

### **Anmerkungen**

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

**Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 2 b, starker Konsens

### **Anmerkungen**

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

## **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, "Evidenz"stärke 2 b-3, Konsens

### **Anmerkungen**

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

## **Medikamentöse Prophylaxe**

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2 a, Konsens

### **Anmerkungen**

Weder die Supplementierung von Antioxidantien<sup>73,74</sup> noch die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika<sup>75-77</sup> 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, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

### **Anmerkungen**

Zwei Studien mit hohen Fallzahlen zeigen, dass aufgrund des sehr niedrigen positiven prädiktiven Wertes von CA19-9 ein Screening der asymptomatischen Personen nicht gerechtfertigt ist<sup>78,79</sup>.

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 3b, starker Konsens

### **Anmerkung**

Es existiert derzeit keine wissenschaftliche "Evidenz", die das Screening der asymptomatischen Normalbevölkerung mit bildgebenden Untersuchungsverfahren rechtfertigt<sup>78</sup>.

## **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.**

"Evidenz"stärke 2b, Konsens

### **Anmerkungen**

Für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit Pankreaskarzinom ist das Risiko um das 2-fache erhöht.

Ist das Erkrankungsalter des Patienten unter 60 Jahre, so erhöht sich das Risiko auf das 3-fache<sup>80,81</sup>.

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, "Evidenz"stärke 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 klinischen/ 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-Tumore 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<sup>82</sup>. 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)<sup>83</sup>. 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 prädiaktive 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. "Evidenz"stärke 2 b, 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 57-fache 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<sup>84</sup>.

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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<sup>85-87</sup>. 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. Endosonographie, 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 Lebenszeitrisiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.**

"Evidenz"stärke 2a, starker Konsens

### **Anmerkungen**

Zwei Untersuchungen belegen das deutliche erhöhte Pankreaskarzinomrisiko bei Patienten mit Peutz-Jeghers Syndrom<sup>88,89</sup>.

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

"Evidenz"stärke 2b, starker Konsens

### **Anmerkungen**

Eine Reihe von Untersuchungen in FAMMM bzw. Familien mit Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom belegen das deutliche erhöhte Pankreaskarzinomrisiko<sup>82,90-92</sup>.

**Patienten und Angehörige von Patienten mit hereditärem Mamma- und Ovarialkarzinom haben ein erhöhtes Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken.**

"Evidenz"stärke 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 6-fache gesteigert zu sein<sup>93-95</sup>.

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

"Evidenz"stärke 3, Konsens

### **Anmerkung**

Die Datenlage ist hier sehr spärlich und weist auf eine mögliche Risikoerhöhung hin<sup>96,97</sup>.

**Patienten und Angehörige von Patienten mit Ataxia Teleangiektatika haben kein erhöhtes Pankreaskarzinomrisiko.**

"Evidenz"stärke 3, Konsens

### **Anmerkung**

Die Datenlage zum Pankreaskarzinomrisiko bei Ataxia Teleangiektatika ist aufgrund der geringen Fallzahl nur schwer beurteilbar. Eine Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos scheint nicht gegeben zu sein<sup>98</sup>.

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

"Evidenz"stärke 3 Konsens

### **Anmerkung**

In einer Studie wird ein erhöhtes relatives Risiko von 4,5 für ein Pankreaskarzinom gefunden<sup>99</sup>.

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

"Evidenz"stärke 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.**

"Evidenz"stärke 4, Konsens

### **Anmerkung**

Die Datenlage dazu ist sehr spärlich, weitere Untersuchungen sind erforderlich<sup>96</sup>.

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

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

"Evidenz"stärke 4

### **Anmerkungen**

In einer Studie fand sich eine Assoziation von Pankreaskarzinom mit von Hippel- Lindau Syndrom<sup>96</sup>. 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<sup>100</sup>.

### **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, "Evidenz"stärke 4, Konsens

## **Patienten mit hereditärer Pankreatitis**

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

"Evidenz"stärke 2b, starker Konsens

### **Anmerkung**

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

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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 Endosonographie und ERCP gefunden. Die Wertigkeit dieser Befunde ist bisher unklar. Ein derartiges Überwachungsprogramm sollte daher nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden<sup>85-87,103</sup>.

## **Chronische Pankreatitis**

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

"Evidenz"stärke 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<sup>104-108</sup>.

## **Diabetes mellitus Typ 2**

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

"Evidenz"stärke 2b, Konsens

### **Anmerkungen**

Etwa 1 % der Diabetiker im Alter von 50 Jahren oder jünger entwickeln in den folgenden 3 Jahren ein Pankreaskarzinom. Das entspricht einem etwa 8-fach erhöhten Risiko<sup>109</sup>. Weitere Studien zeigen ein geringer erhöhtes Risiko auf<sup>49,110-117</sup>. Es muss berücksichtigt werden, dass Diabetes ursächlich durch

ein Pankreaskarzinom bedingt sein kann <sup>118,119</sup>.

## 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, "Evidenz"stärke 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.

Tabelle 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, "Evidenz"stärke 2b, Konsens

#### Anmerkung

Nach aktueller Studienlage besteht ein nur mässiger kausaler Zusammenhang zwischen Typ II Diabetes und Pankreaskarzinom <sup>109,111,114</sup>. 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, "Evidenz"stärke 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) <sup>120-122</sup>.

#### 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, "Evidenz"stärke 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 Endosonographie in diesem Kontext sind gut dokumentiert. Deswegen wird primär ein endoskopischer Ultraschall empfohlen, der im symptomfreien Intervall nach der akuten Pankreatitis durchgeführt werden

sollte. Alternativ kommt eine MD-CT Untersuchung in Frage. Eine Gangabklärung erscheint bei negativem endoskopischem Ultraschall überlegenswert, wobei nur Daten für die ERCP vorliegen, bei der das Risiko einer post-ERCP Pankreatitis besteht. Im Analogieschluss kann die Durchführung einer MRCP empfohlen werden<sup>123,124</sup>. 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<sup>121</sup>. 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 Tumorverdachtes sind unterschiedliche Verfahren geeignet wie Sonographie, Endosonographie, Multidetektor-CT, MRT mit MRCP oder ERCP.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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 Oberbauchsonographie 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<sup>125,126</sup>.

Die *Computertomographie* sollte als Multidetektorcomputertomographie 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 Radialsclannern als auch mit elektronischen Endosonographiegeräten durchgeführt werden, wobei die publizierte "Evidenz" auf Arbeiten mit mechanischen Radialsclannern beruht. Auch wenn die elektronischen Endosonographiegeräte 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 Oberbauchsonographie, die Endosonographie, die Multidetektor-CT-Untersuchung sowie die MRT in Kombination mit der MRCP.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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 Endosonographie zum Teil sogar eine noch höhere Sensitivität. Eine eindeutige Wertung für oder gegen eines der Verfahren kann auch hier nicht vorgenommen werden. Es sollte jenes Verfahren eingesetzt werden, mit dem in einer gegebenen Einrichtung die größte Expertise besteht. Ggf. müssen die Verfahren auch komplementär eingesetzt werden.

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

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 2a, mehrheitliche Zustimmung

### **Anmerkungen**

Die laborchemische Bestimmung von CA 19-9 kann in Einzelfällen zur Differentialdiagnostik zum Einsatz kommen. Bei potentieller 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 Tumormasse vorliegt, als in der Bildgebung vermutet, z.B. eine disseminierte Tumorausbreitung. Bisher existieren aber keine Kosten-Nutzen-Analysen, die die Sinnhaftigkeit dieser Bestimmung belegen<sup>127-130</sup>.

## Gewebediagnostik: Vorgehen bei Raumforderungen im Pankreas

### **Empfehlungen**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2, Konsens

### **Anmerkungen**

Die endosonographisch gestützte Feinnadelpunktion ist sensitiv und hochspezifisch zum histologischen bzw. zum zytologischen Nachweis des Pankreaskarzinoms<sup>131-133</sup>. 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 differentialdiagnostischer Erwägungen dennoch eine Biopsie durchgeführt werden, so werden vorzugsweise solche Raumforderungen biopsiert, deren Punktion mit dem geringsten Komplikationsrisiko behaftet ist.**

Empfehlungsgrad D, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 2A, starker Konsens

### **Anmerkung**

Vor Durchführung einer palliativen Chemotherapie muss die Diagnose zytologisch oder histologisch gesichert sein, um mögliche Fehlbehandlungen auf Grund anderer Differentialdiagnosen auszuschließen<sup>134</sup>.

### **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, "Evidenz"stärke 5, starker Konsens.

## Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

### **Empfehlung**

**Zur präoperativen Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung bzw. zur Beurteilung der Resektabilität sind die Multidetektorcomputertomographie und die Endosonographie zu bevorzugen.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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 sonographischer Verfahren aus chirurgischer Sicht oft nicht ausreichend und die sonographischen und endosonographischen

Verfahren untersucherabhängig. Liegen präoperativ bereits suffiziente Multidetektor- Computertomographie- oder Kernspintomographieuntersuchungen vor, so kann auf weitere Verfahren verzichtet werden. Die Kernspintomographie wird aufgrund ihrer höheren Kosten nur fakultativ zur primären Untersuchung der lokalen Tumorausbreitung herangezogen<sup>135</sup>.

#### **Empfehlung**

**Zur Beurteilung der systemischen Tumorausbreitung ist die Abdomensonographie obligat. Die abdominelle Multidetektor- Computertomographie ist dann obligat, wenn in der Abdomensonographie 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 Endosonographie, ERCP und MRCP sowie Skelettszintigraphie 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, "Evidenz"stärke 2b, Konsens

#### **Anmerkungen**

Ein Vergleich der Literatur zum präoperativen Staging von Pankreaskarzinomen mittels endoskopischem Ultraschall und Computertomographie 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<sup>136</sup>. Eine Literaturübersicht zum MRT ergab eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion einer bilären Obstruktion, jedoch eine geringere Sensitivität bei der Differenzierung zwischen benigner und maligner Ursache der Obstruktion<sup>137</sup>. Allerdings wurden für diese Studie nur bis einschliesslich 2003 publizierte Arbeiten berücksichtigt. Die PET-Untersuchung ist zu aufwändig 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<sup>138</sup>.

#### **Empfehlung**

**Die Staging-Laparoskopie ist fakultativ einzusetzen**

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 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.<sup>139,140</sup>

### **Zystische Prozesse**

#### **Empfehlung**

**Zur Differentialdiagnostik zystischer Prozesse werden prinzipiell Oberbauchsonographie, die Multidetektor-CT-Untersuchung, die MRT mit MRCP sowie die Endosonographie und die ERCP angewandt.**

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 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 endosonographisch gesteuerte Punktion erfolgen.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, Konsens

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

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 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<sup>141</sup>.

## **Therapieevaluation in der palliativen Situation**

### **Empfehlung**

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

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 von Seiten des Patienten**

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 4, starker Konsens

#### **Anmerkung**

Aufgrund der demographischen 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<sup>142-144</sup>. Im Gegensatz zum chronologischen Alter kann aber aufgrund bestehender Komorbiditäten eine Kontraindikation für einen großen viszeralchirurgischen 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<sup>145</sup>.

### **Kriterien der Irresektabilität von Seiten des Tumors**

#### **Extrapankreatische Tumormanifestation**

##### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 3; Konsens

### **Anmerkungen**

Ziel der Resektion beim Pankreaskarzinom ist unabhängig von der Lokalisation die Resektion im Gesunden (R0) <sup>146</sup>. 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 <sup>147-151</sup>.

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 <sup>152</sup>. 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 <sup>146,148,150,153-155</sup>.

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 zur Zeit als experimentell angesehen werden <sup>149,151,156,157</sup>.

## **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, "Evidenz"stärke 3, Konsens

### **Anmerkungen**

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

## **Perioperative Antibiotikaprophylaxe**

### **Empfehlung**

**Eine perioperative Antibiotikaprophylaxe sollte immer erfolgen.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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 <sup>163</sup>. 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<sup>164</sup>. Im Falle einer Cholangitis wird eine Antibiotikatherapie durchgeführt.

## Perioperative Somatostatin-Prophylaxe

### 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, "Evidenz"stärke 1a, Konsens

### Anmerkungen

Die Studienlage ist bezüglich des Vorteils einer Somatostatin-Prophylaxe 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<sup>165</sup>. Die weitere Differenzierung bezüglich der Resektionsverfahren in Subgruppenanalysen zeigt wiederum keine Vorteile der Somatostatinprophylaxe, so dass zur Zeit 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<sup>166</sup>. 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, "Evidenz"stärke 5, Konsens

## Intraoperative Sonographie der Leber

### Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, Konsens

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

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 3, Konsens

### Anmerkungen

Die Qualität der neuesten Generation der Multidetektor-Computertomographen ist so hochwertig, dass die intraoperative Sonographie bei fehlendem Nachweis von Metastasen in der präoperativen CT-Diagnostik keine zusätzlichen Informationen erbringt. Somit ist bei präoperativ unauffälligem CT eine intraoperative

Sonographie nicht notwendig<sup>167</sup>. Im Falle von in der präoperativen Abklärung unklar gebliebenen Veränderungen der Leber ist eine intraoperativ durchgeführte Sonographie ggf. eine sinnvolle diagnostische Ergänzung, um die Operabilität eines Pankreaskarzinoms zu klären. Im Falle der laparoskopischen Abklärung der Resektabilität eines Pankreastumors kann die intraoperative Sonographie die Palpation ersetzen und die reine Inspektion der Oberfläche der Leber sinnvoll ergänzen<sup>168</sup>.

## **Intraoperative Peritoneallavage / Zytologie**

### **Empfehlung**

**Aus der intraoperativen Peritoneallavage ergeben sich keine therapeutischen Konsequenzen. Deshalb besteht keine Indikation zur intraoperativen Peritoneallavage mit Zytologiegewinnung.**  
Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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<sup>169</sup>. Obwohl mittels Peritoneallavage diese peritonealen Mikrometastasen detektiert werden können, konnte eine prognostische Relevanz von positiven zytologischen Befunden bisher nicht nachgewiesen werden, so dass sie kein Ausschlusskriterium für eine radikale Resektion sind und damit auf die Peritoneallavage verzichtet werden kann<sup>170,171</sup>.

## **Resektionsausmaß / OP-Technik / bevorzugte Anastomosen-technik**

### **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 Pyloruserhalt. In seltenen Fällen kann bei Ausdehnung des Karzinoms nach links eine totale Pankreatektomie notwendig sein.**

**Ggf. sollte im Falle der Infiltration von Nachbarorganen und anderer Strukturen die Resektion entsprechend ausgedehnt werden.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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<sup>172</sup>.

## **Karzinome des Pankreasschwanzes**

### **Empfehlung**

**Das operative Verfahren bei Karzinomen des Pankreasschwanzes ist die Pankreaslinksresektion.**

**Bezüglich der Operationserweiterung gelten die oben genannten Kriterien<sup>173-175</sup>.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 3, Konsens

## **Karzinome im Pankreaskorpus**

### **Empfehlung**

**Pankreaskorpuskarzinome machen im allgemeinen eine subtotale Pankreaslinksresektion oder ggf. eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich** <sup>173-175</sup>.

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, Konsens

### **Adhärenz des Tumors mit umgebenen Organen:**

#### **Empfehlung**

**Trotz einer Infiltration von Nachbarorganen (extrahepatische lokale Manifestationen) kann ein Tumor im Gesunden resektabel sein** <sup>147-151</sup>.

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 2b, Konsens

#### **Anmerkungen**

Die standardisierte Lymphadenektomie bei einer OP nach Whipple aufgrund eines Pankreaskopfkarzinoms 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 der 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 <sup>176-178</sup>. 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 potentiell malignen Tumorentitäten werden primär in gleicher Zielsetzung und bezüglich des Pankreas mit gleichem Resektionsausmaß operiert wie das duktales Pankreaskarzinom.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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) <sup>179</sup>. Eine eindeutige Differenzierung von gut- und bösartigen Zysten ist mittels moderner CT- oder MRT-Untersuchungen nicht möglich. Die Endosonographie und die Zytologie des Zysteninhaltes sind bei der Differenzierung von benignen und malignen Zysten dem CEA-Wert des Zysteninhaltes unterlegen und letztlich nicht eindeutig <sup>180,181</sup>. Aufgrund der präoperativ nicht möglichen Differenzierung zwischen benignen und malignen zystischen Läsionen wird bei vertretbarem operativen Risiko die Resektion empfohlen <sup>182-184</sup>. 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 <sup>183</sup>. Auch ist eine limitierte Resektion (Segmentresektion, Enukektion) bei serösen Zystadenomen und den frühen Stadien von IPMT der Seitengänge ausreichend <sup>179,184</sup>. Andererseits ist die Prognose der fortgeschrittenen IPMT sowie der muzinösen Zystadenokarzinome identisch zu der des duktales Adenokarzinoms, so dass alle potentiell 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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<sup>185-187</sup>.

## **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, "Evidenz"stärke 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<sup>188</sup>. In diesen Fällen kann die diagnostische Laparoskopie als minimalinvasive Technik vorteilhaft für den Patienten sein und die diagnostische Abklärung vervollständigen (siehe auch Themenkomplex 2)<sup>188,189</sup>. Aufgrund der im Vergleich zu Pankreaskopfkarzinomen spät auftretenden Symptomatik ist besonders bei der Lokalisation von Pankreaskarzinomen im Pankreas corpus- und -schwanz eine diagnostische Laparoskopie sinnvoll. Im Gegensatz hierzu sind laparoskopisch durchgeführte onkologische Pankreasresektionen, obwohl technisch durchführbar, als experimentell anzusehen<sup>190</sup>.

## **Intraoperative Schnellschnittuntersuchungen**

### **Empfehlung**

**Unabhängig von eventuellen Schnellschnittuntersuchungen zur Diagnose von Fernmetastasen sollte der Pankreasabsetzungsrand und ggf. der Gallengangsabsetzungsrand im Schnellschnitt untersucht werden<sup>191</sup>.**

**Daneben sollten putative Lebermetastasen und eine evtl. Peritonealkarzinose erfasst werden. Lymphknoten sowie der retroperitoneale Absetzungsrand müssen nicht beurteilt werden.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1c, Konsens

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 4, Konsens

## **Histologische Beurteilung des Resektionspräparates**

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2, Konsens

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2b, Konsens

**Notwendige Angaben durch Pathologen:**

A. **pT-Klassifikation**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 3, starker Konsens

B. **pN-Klassifikation**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 3, starker Konsens

C. **Anzahl der untersuchten LK**

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke: 4, Konsens

D. **Lymphknotenmikrometastasen**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 3, Konsens

E. **R-Klassifikation**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 2a, starker Konsens

F. **Status an der Resektionsfläche zum Restpankreas**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 2a, starker Konsens

G. **Status an der retropankreatischen Resektionsfläche**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 2a, starker Konsens

H. **Lymphgefäßinvasion** Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 3, starker Konsens

I. **Blutgefäßinvasion**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke: 3; starker Konsens

J. **Nervenscheideninvasion**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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<sup>194</sup>.

**Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1c, Konsens

## Themenkomplex 4:

### Adjuvante und neoadjuvante nicht-chirurgische 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, "Evidenz"stärke 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<sup>195,196,197</sup>. Allerdings überträgt sich dieser Vorteil möglicherweise nicht in ein verbessertes Gesamtüberleben<sup>195</sup>. 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, "Evidenz"stärke 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 von Seiten des Tumors (z.B. G3, T4-Stadium) keine Rolle.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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<sup>195 196</sup>. Generelle Kontraindikationen für eine adjuvante Therapie sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1b, Konsens

#### **Anmerkungen**

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

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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<sup>195</sup>. Die Studie von Neoptolemos et al. gibt den Performance Status der eingeschlossenen Patienten nicht an. Für das ECOG-Status 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, "Evidenz"stärke 2b, Konsens

#### **Anmerkung**

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<sup>197</sup>.

b) 5-FU / Folinsäure (AIO-Schema)

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 1b, Konsens

#### **Anmerkung**

Die größte kontrollierte, randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie liegt derzeit mit Gemcitabin vor <sup>195</sup>.

### d) Lokoregionäre Chemotherapie

Empfehlungsgrad: keiner, "Evidenz"stärke 5, Konsens

#### **Anmerkung**

Aufgrund fehlender ausreichender Daten kann keine Empfehlung gegeben werden.

#### **Empfehlung**

**Die Dauer der adjuvanten Chemotherapie sollte 6 Monate betragen.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 3, Konsens

#### **Anmerkung**

Diese Empfehlung basiert auf der in den randomisierten Studien gewählten Therapiedauer von 6 Monaten <sup>195 197</sup>. 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, "Evidenz"stärke 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 <sup>195</sup> bzw. Therapiebeginn im Median 46 Tage nach OP <sup>197</sup>).

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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 Placebogruppe <sup>195</sup>.

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 1b, Konsens

#### **Anmerkung**

Eine aktuelle Metaanalyse <sup>196</sup>, sowie die ESPAC-1 Studie <sup>197</sup> zeigen keinen Benefit einer adjuvanten Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom.

#### **Empfehlung**

**Eine additive Radiochemotherapie beim Pankreaskarzinom nach R1 Resektion kann nicht generell empfohlen werden. In Einzelfällen kann es eine individuell zu diskutierende Option darstellen. Idealerweise sollten diese Patienten im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studienprotokollen behandelt werden.**

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 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<sup>198</sup>. 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 4, starker Konsens

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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<sup>199</sup>, Palmer<sup>200</sup> und Glimelius<sup>201</sup> hat sich die Chemotherapie in der Palliativsituation gegenüber der besten supportiven Therapie sowohl hinsichtlich des Überlebens der Patienten, als auch hinsichtlich der Lebensqualität als überlegen erwiesen. Dies wird in einer aktuellen Cochrane Analyse bestätigt<sup>202</sup>. Durch die Studie von Burris<sup>203</sup> 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, "Evidenz"stärke 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<sup>199-201,203</sup>.

#### **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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

#### **Anmerkung**

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

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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<sup>203,205,206,208,209</sup>.

## **Medikamente zur palliativen Erstlinientherapie**

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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<sup>203,205,206,208,209</sup>.

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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<sup>210</sup>. 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<sup>211</sup>.

#### **Empfehlung**

**5-FU/Folinsäure wird nicht als Standardtherapie empfohlen**

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 4, Konsens

#### **Anmerkungen**

Es sind nur Phase-2-Daten zur Dauerinfusion von 5-FU beim Pankreaskarzinom verfügbar, die uneinheitliche Ergebnisse zeigen. Ein direkter Vergleich mit Gemcitabin in einer Phase III Studie fehlt<sup>212-214</sup>.

### **Empfehlungen**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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 <sup>205,211</sup>.

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 <sup>206,215</sup>.

### **5-FU/Oxaliplatin**

#### **Empfehlung**

**Diese Kombination sollte nicht als Standard eingesetzt werden.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 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 <sup>216</sup>.

### **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, "Evidenz"stärke 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 <sup>207,217</sup>. Die Studien sind bislang nur in Abstractform publiziert. Randomisierte, kontrollierte Studien zur Kombination aus 5-FU und Gemcitabin zeigten keinen signifikanten Unterschied im Überleben <sup>208,218,219</sup>.

### **Gemcitabin/Erlotinib**

#### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1, Konsens

#### **Anmerkungen**

Eine Auswertung der Studie, die von der CHMP der EMEA 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, inoperablen Pankreaskarzinom jedoch nicht vom Überleben der Patienten unterschied, die Gemcitabin und Placebo erhalten hatten. Dieser Befund führte zu einer Empfehlung der EMEA, 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, "Evidenz"stärke 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<sup>221</sup>. Eine aktuelle, vorzeitig beendete Phase III Studie zeigte keinen Überlebensvorteil dieser Kombination im Vergleich zur Monotherapie. Die Studie liegt bislang nur als Abstract vor<sup>222</sup>.

## Capecitabin/Oxaliplatin

### Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2b, starker Konsens

### Empfehlung

**Patienten mit gutem Karnofsky Index (=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, "Evidenz"stärke 3, Konsens

### Anmerkung

Subgruppenanalysen von Phase III Studien zeigen konsistent einen größeren Überlebensvorteil der Kombinationstherapie bei Patienten mit KPS $\geq$  90%<sup>205,206 207</sup>.

## Weitere Substanzen

**Substanzen wie Mitomycin C (Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1)<sup>212</sup>, die Kombination aus Cisplatin, Epirubicin, 5-FU und Gemcitabin (PEFG) (Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 2)<sup>223</sup> und die Kombination aus Gemcitabin und Docetaxel (Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2b)<sup>224-227</sup> 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, "Evidenz"stärke 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,

## Palliative Therapiealgorithmen

### **Empfehlung**

**Die palliative Chemotherapie sollte mit Gemcitabin begonnen werden.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 5, starker Konsens

### **Anmerkung**

Es gibt keine Studien, die eine sequentielle 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 in Frage (s.o.).

### **Empfehlung**

**Allgemein übliche Praxis ist eine Dauertherapie bis zum Progress.**

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 1b, starker Konsens

### **Anmerkung**

Diese Verlaufsparemeter orientieren sich an der gängigen klinischen Praxis, die durch Phase III Studien belegt ist<sup>203</sup>.

## Palliative Strahlentherapie

### **Empfehlung**

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

**Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1, starker Konsens**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2a, starker Konsens<sup>235</sup>.

## Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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<sup>236-240</sup>.

### **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 Pankreaskarzinom vorliegt.**

Konsens

In 5 randomisierten **Radiochemotherapiestudien** (randomisierte Phase II Studien) wurde ein medianes Überleben von 10.3 und 13.2 Monaten beschrieben<sup>241,242-245</sup>.

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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<sup>205,206,209,246</sup>.

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2b

### **Anmerkungen**

Zum direkten Vergleich zwischen Radiochemotherapie und Chemotherapie zeigen ältere randomisierte Phase II Studien<sup>238,241</sup> keinen Unterschied bzw. einen geringen Vorteil zugunsten der Radiochemotherapie. Ein

aktueller Abstract einer Phase III Studie ergibt eine Unterlegenheit der Radiochemotherapie<sup>247</sup>. 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, inoperablen Pankreaskarzinom als überlegene Alternative zur alleinigen Chemotherapie zu empfehlen<sup>202</sup>.

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<sup>248</sup>. Dieses Konzept sollte in prospektiven Studien geprüft werden.

### **Empfehlung**

**Eine Radiochemotherapie ist bei metastasierten Pankreaskarzinomen nicht indiziert.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 4, starker Konsens

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

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 3, Konsens

### **Anmerkung**

Bei etwa 10% der Patienten, die eine RCT erhalten, kann eine sekundäre Resektabilität erzielt werden<sup>249</sup>.

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, Konsens

### **Anmerkung**

Es besteht die größte Datenbasis für die 5-FU Dauerinfusion als Radiosensitizer bei einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil<sup>242,243,245,250,251</sup>.

### **Empfehlung**

**Die Kombination aus 5-FU/Mitomycin C sollte zur Radiochemotherapie auf Grund erhöhter**

**hämatologischer Toxizität** <sup>240,252</sup> **ausserhalb von Studien nicht eingesetzt werden**  
Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 2b, Konsens

Gemcitabin oder die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin sollten ebenfalls zur Radiochemotherapie  
ausserhalb von Studien auf Grund erhöhter Toxizität nicht eingesetzt werden <sup>244,245,253-256</sup>.  
Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, Konsens

## Stellenwert von Targeted Therapy Ansätzen

### Empfehlung

#### **Molekulare Therapiestrategien wie Marimastat**

(Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1), **Tanomastat** (Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1), **Tipifarnib**  
(Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1) und Cetuximab (Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 3) **haben**  
**aktuell keinen Stellenwert in der palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms** <sup>209,221,257-259</sup>  
Konsens.

## Intraarterielle Chemotherapie

### Empfehlung

**Die intraarterielle Chemotherapie hat keinen Stellenwert in der palliativen Therapie des**  
**Pankreaskarzinoms** <sup>260,261</sup>.  
Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 4, starker Konsens

## Immun- /genterapeutische Ansätze

### Empfehlung

#### **Immun- oder genterapeutische Ansätze**

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 2b, Konsens  
**bzw. Hyperthermie +/- Radio-/Radiochemo- oder Chemotherapie**  
Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 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. <sup>262</sup>

## Radiofrequenz-Thermoablation

### Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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 neuroablative**  
**Verfahren (insbesondere die Coeliacusblockade) beim Pankreas-CA einen Stellenwert 266- 268.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

### **Empfehlung**

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

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke: 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, "Evidenz"stärke 1b, starker Konsens

### **Anmerkungen**

Zwei Übersichten von Studien zur Schmerztherapie bei Tumorschmerz kamen zu der Schlussfolgerung, dass auf Grund 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<sup>269,270</sup>

### **Empfehlung**

**Beim Pankreaskarzinom sind keine bestimmten Applikationswege (oral oder transdermal) für die Opioid-Gabe zu bevorzugen. Mögliche gastrointestinale Probleme, insbesondere Obstipation, die auf Grund von Motilitätsstörungen entstehen können, sind zu berücksichtigen**<sup>271,272</sup>.

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 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**<sup>267,273</sup>.

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

### **Empfehlung**

**Invasive Therapieverfahren (vorzugsweise die subcutane oder intravenöse Opioidgabe, ggf. rückenmarksnahe Opioidgabe) können indiziert sein, wenn mit dem WHO-Stufenschema keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht werden kann**<sup>274</sup>.

Empfehlungsgrad: D, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

### **Empfehlung**

**Grundsätzlich kann eine Coeliacusblockade zur Schmerztherapie bei Pankreaskarzinom bei einigen Patienten indiziert sein**<sup>275</sup>.

Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 1b, starker Konsens

### **Anmerkungen**

Zur Thematik der Coeliacusblockade liegt zwar eine Metaanalyse<sup>276</sup> vor, die 59 Publikationen berücksichtigt. Von den 59 Studien berichten nur 24 über 2 oder mehr Patienten, so dass 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<sup>277</sup> ("Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 4, starker Konsens

#### **Empfehlung**

**Hinsichtlich der optimalen technischen Durchführung ist kein bestimmtes Verfahren zu präferieren.**  
Empfehlungsgrad: C, "Evidenz"stärke 4, Konsens

#### **Anmerkungen**

In der Metaanalyse von Eisenberg et al.<sup>276</sup> wurden in 32 % keine radiologischen Verfahren wie (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, "Evidenz"stärke 3, starker Konsens

#### **Anmerkungen**

In einer retrospektiven Analyse bei 59 Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinomen 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.<sup>278</sup>

#### **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, "Evidenz"stärke 5, Konsens

#### **Empfehlung**

**Eine psychoneurologische Betreuung kann zur Schmerzlinderung beim Pankreaskarzinom sinnvoll sein.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 5, starker Konsens

## **Ernährung und Tumorkachexie**

### **Enterale Ernährung**

#### **Empfehlung**

**Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifische 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 5, starker Konsens

##### **Anmerkung**

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zur Supplementation von Antioxidantien in der Primär- und Sekundärprävention ergab, dass eine Supplementation der Ernährung mit Betakaroten, 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, "Evidenz"stärke 4, starker Konsens

#### **Medikamente zur Appetitsteigerung bei Tumorkachexie**

**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, "Evidenz"stärke 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 Tumore, 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, Diarrhoe, Obstipation usw.) gefragt werden und deren Behandlung angestrebt werden.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 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

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

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1a, Konsens

### Anmerkungen

Einer Metaanalyse liegen 21 Studien zugrunde, die chirurgische Verfahren mit Stent-Techniken und Metalstents 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. Metalstents 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 Metalstents als Therapie der ersten Wahl bewertet <sup>286</sup>.

### Empfehlung

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

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2b, mehrheitliche Zustimmung

### Anmerkungen

Zwei Studien befassen sich mit Polyurethan-beschichteten Stents <sup>287 288</sup>. In einer einarmigen Studie mit 30 Patienten entsprechen die Resultate für die Polyurethanbeschichteten Stents den aus der Literatur bekannten Ergebnissen mit nicht beschichteten Metalstents <sup>287</sup>, so dass sich kein Vorteil für beschichtete Stents ergibt. Eine zweite Studie mit 112 Patienten vergleicht Polyurethan-beschichtete mit selbstexpandierenden Metalstents 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 Cholecystitiden und Pankreatitiden zu verzeichnen <sup>288</sup>.

### 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 frustanem Verlauf der endoskopischen Therapie indiziert.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 3, Konsens

### Anmerkung

Die Literatur zur PTCD ist „historisch“ <sup>289</sup>. Neuere Studien, die die perkutane Applikation von Metalstents 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 Aussaat oder Lebermetastasen differenziert werden.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 5, Konsens

### Empfehlung

**Wenn in der Palliativsituation eine biliodigestive Anastomose durchgeführt wird, ist der Choledochojejunostomie gegenüber anderen Bypassverfahren der Vorzug zu geben <sup>290-292</sup>.**

Empfehlungsgrad: B, "Evidenz"stärke 2, Konsens

## Rezidivierende Cholangitiden nach biliodigestiver Anastomose

### Empfehlung

**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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 3, Konsens

**Anmerkung**

Die zur endoskopischen Stentanlage publizierten Daten sind meist monozentrische Sammelkasuisitiken von Patienten mit unterschiedlichen Ursachen für eine Obstruktion im Duodenum<sup>293,294</sup>. 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, "Evidenz"stärke 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<sup>144</sup>.

## **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, "Evidenz"stärke 1, starker Konsens

**Anmerkung**

Eine Chemotherapie, die so aggressiv ist, dass sie den Einsatz von Granulozytenstimulierenden 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<sup>295</sup>.

**Empfehlung**

**Erythrozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren (Erythropoetin) können unter bestimmten**

**Bedingungen (z.B. bei chronischer Tumoranämie) einen Stellenwert haben.**

Empfehlungsgrad: A, "Evidenz"stärke 1, starker Konsens

#### **Anmerkung**

Auch hier sei auf die aktuellen Guidelines der ASCO<sup>296</sup> bzw. der EORTC<sup>297</sup> 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, "Evidenz"stärke 1, starker Konsens

#### **Anmerkung**

Diese Empfehlung folgt der Metaanalyse des Chemotherapie- und Radiotherapie Expertenpanels der ASCO<sup>298</sup>.

## **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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 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, "Evidenz"stärke 5, Konsens

#### **Anmerkung**

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

## **Danksagung:**

Wir bedanken uns bei den MitarbeiterInnen 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.

**Tabelle 1: Arbeitsgruppen**

<i>1. Risikofaktoren / Screening / Risikogruppen</i>	
<b>Leiter:</b> Prof. Dr. S.C. Bischoff	Universität Hohenheim, Institut für Ernährungsmedizin, Stuttgart
Prof. Dr. S. Hahn	Knappschafts-Krankenhaus, Medizinische Universitätsklinik, Bochum
Prof. Dr. R. Schmid	Klinikum rechts der Isar der TU, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, München
<b>Mitglieder:</b>	
Prof. Dr. G. Adler	Universitätsklinikum, Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I, Ulm
Prof. Dr. A. Aschoff	Universitätsklinikum, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Ulm
Dr. I. Bergheim	Universität Hohenheim, Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Stuttgart
Prof. Dr. T. Gress	Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Klinik für Innere Medizin, SP Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Marburg
Prof. Dr. V. Keim	Universitätsklinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Leipzig
Prof. Dr. M. Lerch	Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Greifswald
Prof. Dr. J. Lüttges	Klinikum Saarbrücken, Pathologisches Institut, Saarbrücken
Dr. G. Nagel	Universität Ulm, Institut für Epidemiologie, Ulm
Prof. Dr. H. Rieder	Universitätsklinikum, Institut für Humangenetik und Anthropologie, Düsseldorf
<i>2. Diagnostik</i>	
<b>Leiter:</b> Prof. Dr. H.-J. Brambs	Universitätsklinikum, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Ulm
PD Dr. K. Schlottmann	Katharinen-Hospital gGmbH, Innere Klinik I, Unna
Prof. Dr. B. Wiedenmann	Charité Universitätsmedizin, CharitéCentrum 13, Medizinische Klinik mit SP Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow, Berlin
<b>Mitglieder:</b>	
Dr. M. Dobritz	Klinikum rechts der Isar der TU, Institut für Röntgendiagnostik, München
Prof. Dr. P. Möller	Universitätsklinikum, Comprehensive Cancer Center, Institut für Pathologie, Ulm
Prof. Dr. J. Mössner	Universitätsklinikum, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik und Poliklinik II; Gastroenterologie und Hepatologie, Leipzig
Prof. Dr. S.T. Post	Universitätsklinikum gGmbH, Chirurgische Klinik, Mannheim
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, CharitéCentrum 13, Medizinische Klinik mit SP Hepatologie und Gastroenterologie, Zentrale interdisziplinäre Endoskopie, Campus Virchow, Berlin
PD Dr. A.-O. Schäfer	Universitätsklinikum, Radiologische Universitätsklinik, Röntgendiagnostik, Freiburg
Prof. Dr. W. Uhl	St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität, Klinik für Chirurgie, Bochum
Prof. Dr. C. Wagener	Universitätsklinikum, Institut für Klinische Chemie/Zentrallaboratorien, Hamburg-Eppendorf 3. Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms (kurative Intention)
<b>Leiter:</b> Prof. Dr. J. Werner	Universitätsklinikum, Chirurgische Klinik, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Heidelberg
Prof. Dr. W. Hohenberger	Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Allgemeine, Bauch- und Thoraxchirurgie, Erlangen
<b>Mitglieder:</b>	

Prof. Dr. G. Baretton	Universitätsklinikum, Institut für Pathologie, Dresden
Prof. Dr. R. Bittner	Marienhospital, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Stuttgart
Dr. D. Dittert	Universitätsklinikum, Institut für Pathologie, Dresden
Prof. Dr. P. Galle	Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz
Prof. Dr. D. Henne-Bruns	Universitätsklinikum, Zentrum für Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Ulm
Prof. Dr. Dr. h.c. U.T. Hopt	Universitätsklinikum, Chirurgische Universitätsklinik, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg
Prof. Dr. J. Izbicki	Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie, Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. G. Klöppel	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Pathologie, Campus Kiel
Prof. Dr. K.H. Link	Asklepios Paulinen Klinik, Chirurgisches Zentrum, Wiesbaden
Prof. Dr. P. Neuhaus	Charité Universitätsmedizin, Charité-Centrum 8 für Chirurgische Medizin, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie (CVK), Berlin
Dr. J. Pelz	Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Allgemeine, Bauch- und Thoraxchirurgie, Erlangen
PD Dr. B. Rau	Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß und Kinderchirurgie, Homburg/Saar
Prof. Dr. P. Schlag	Charité Universitätsmedizin, Robert-Rössle-Klinik, Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie, Campus Berlin-Buch, Berlin
Prof. Dr. H.D. Saeger	Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Thorax- u. Gefäßchirurgie, Dresden
<b>4. Neoadjuvante und adjuvante nicht-chirurgische Therapie</b>	
<b>Leiter:</b>	Charité Universitätsmedizin, Charité-Centrum 8 für Chirurgische Medizin, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie (CVK), Berlin
Prof. Dr. J.M. Langrehr	Charité Universitätsmedizin, Charité-Centrum 8 für Chirurgische Medizin, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie (CVK), 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
<b>Mitglieder:</b>	
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. Schmoll	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>	
<b>Leiter:</b>	Radiologische Gemeinschaftspraxis am Klinikum Coburg
Prof. Dr. G. Grabenbauer	
Prof. Dr. V. Heinemann	Universitätsklinikum Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München

Prof. Dr. M.P. Lutz	Caritasklinik St. Theresia, Medizinische Klinik, Saarbrücken
<b>Mitglieder:</b>	
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. Löhr	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>	
<b>Leiter:</b>	
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
<b>Mitglieder:</b>	
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

**Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf des Konsensusprozesses**

Rubrik	Teilpunkt	Zeitraum
Koordinierung	Festlegung eines Termins für die Konferenz Auswahl der Konferenzteilnehmer	01/2006 01/2006
	Erstellung der Fragenkataloge sowie deren Überarbeitung und Ergänzung durch die jeweiligen Arbeitsgruppen (Themenkomplexe 1-6)	02-03/2006
Literaturrecherche	Erstellung von Suchbegriffen für die Literaturrecherche	04/2006
	Systematische Literaturrecherche	05/2006
Delphi-Befragung:	Versand der endgültigen Fragebögen mit seit 1995 veröffentlichter Literatur	Mitte 05/2006
	Beantwortung der Fragenkataloge durch die	06-07/2006

	Arbeitsgruppen Zusammenfassung/Auswertung der Ergebnisse der Fragenkataloge durch die Koordinatoren und Versand mit Empfehlungen an alle Teilnehmer der Konsensuskonferenz	09-2006
Konferenz	Vorbesprechung der Konsensuskonferenz	12.09.2006
	Konsensuskonferenz: Arbeitsgruppensitzungen	13.10.2006
	Plenarsitzung	13.-14.10.2006
	Manuskripterstellung durch Koordinatoren und Leiter der Konsensuskonferenz	bis 02/2007
	Klärung offener Fragen durch Email-Befragung aller Teilnehmer der Konsensuskonferenz	5.04.2007
	Versand des endgültigen Manuskripts an alle Teilnehmer der Konferenz und Einarbeitung der Kommentare	15.04.2007
	Peer Review des Manuskriptes	06.05.2007

**Tabelle 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
<b>Summe</b>	<b>42 345</b>	<b>1 409</b>

**Tabelle 4: Basis der "Evidenz"grade: Center of Evidence based Medicine Oxford**

Themenkomplexe 1, 3, 4, 5 und 6		
Empfehlungsgrad	"Evidenz"stärke	
<b>A</b>	<b>1</b>	Systematischer Review (SR) mit Homogenität (keine Heterogenität bzgl. der Ergebnisse der einzelnen Studien) von randomisierten kontrollierten Studien (RCT):
<b>B</b>	<b>2a</b>	Systematischer Review mit Homogenität von Kohortenstudien
	<b>2b</b>	Individuelle Kohortenstudien plus RCTs geringer Qualität (z.B. Follow Up < 80%):
<b>C</b>	<b>3</b>	Systematische Übersichten mit Homogenität von Fall-Kontroll-Studien sowie Individuelle Fall-Kontroll-Studien: EG 3
<b>C</b>	<b>4</b>	Fallserien und Kohortenstudien sowie Fall-Kontroll-Studien niedriger Qualität (d.h. Kohorte: Keine klar definierte Vergleichsgruppe, keine Outcome/ Expositions-messung in experimenteller und Kontrollgruppe, kein ausreichender Follow-Up; Fall-Kontroll-S.: Keine klar definierte Vergleichsgruppe)
<b>D</b>	<b>5</b>	Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes "Evidenz"grades

**Tabelle 5: Basis der "Evidenz"grade: Centre for Evidence-Based Medicine Oxford**

Themenkomplex 2		
Empfehlungsgrad	"Evidenz"stärke	
<b>A</b>	<b>1a</b>	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?
	<b>1b</b>	Validierende Kohortenstudien (testen Qualität eines spezifischen Tests, basierend auf existierender "Evidenz", keine explorative Datensammlung mit Regressionsanalyse)
	<b>1c</b>	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>B</b>	<b>2a</b>	Systematischer Review mit Homogenität von diagnostischen Studien > Level 2
	<b>2b</b>	Explorative Kohortenstudie mit guter Referenzbasis (d.h. unabhängig vom Test, verblindet oder objektiv bei allen Probanden eingesetzt).
<b>C</b>	<b>3</b>	Systematische Übersichten mit Homogenität von Studien EG3b oder besser
<b>C</b>	<b>4</b>	Fall-Kontroll-Studien, schlechter oder nicht unabhängiger Referenzstandard
<b>D</b>	<b>5</b>	Expertenmeinung ohne kritische Diskussion

Tabelle 6: Klassifikation der Empfehlungsgrade

<b>A:</b>	<b>Konsistent Studien mit "Evidenz"grad 1 vorhanden</b>
<b>B:</b>	<b>Konsistent Studien mit "Evidenz"grad 2 oder 3 bzw. Extrapolationen von Studien mit "Evidenz"grad 1</b>
<b>C:</b>	<b>Studien mit "Evidenz"grad 4 oder Extrapolationen von Studien mit "Evidenz"grad 2 oder 3</b>
<b>D:</b>	<b>Expertenmeinung oder inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes "Evidenz"grades</b>

Tabelle 7: Klassifikation der Konsensusstärke

<b>Starker Konsens</b>	<b>Zustimmung von &gt; 95 % der Teilnehmer</b>
<b>Konsens</b>	<b>Zustimmung von &gt; 75 – 95 % der Teilnehmer</b>
<b>Mehrheitliche Zustimmung</b>	<b>Zustimmung von &gt; 50 – 75 % der Teilnehmer</b>
<b>Kein Konsens</b>	<b>Zustimmung von &lt; 50 % der Teilnehmer</b>

Tabelle 8: Alters- und verdachtsleveladaptiertes diagnostisches Vorgehen bei neu aufgetretenen Oberbauch- und Rückenschmerzen

Verdachtslevel	Alter (Jahre)	Symptome	Vorgehen
Niedrig	<50	nur Schmerz*	Sonographie bei Symptompersistenz
Mittel	>50	Schmerz plus**	Sonographie, ggf. CT
		nur Schmerz*	Sonographie, ggf. CT
		Schmerz plus**	Sonographie, ggf. CT
Hoch	>50	Schmerz plus	Sonographie, ggf. CT/Endosonographie

\* Neu aufgetretene Schmerzen, die lokalisiert/gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen und nachts wahrnehmbar sind, bedürfen altersunabhängig individuell einer weiteren Abklärung. Bei hohem Verdachtslevel ggf. auch bei negativer Sonographie komplementär CT oder Endosonographie einsetzen.

\*\* Schmerz plus andere Symptome (Inappetenz, Gewichtsverlust, Schwäche)

**Tabelle 9: Kontraindikationen der adjuvanten Chemotherapie bei Pankreaskarzinom**

1. Allgemeinzustand schlechter als ECOG 2
2. Unkontrollierte Infektion
3. Leberzirrhose Child B und C
4. Schwere koronare Herzkrankheit; Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
5. Präterminale und terminale Niereninsuffizienz
6. Eingeschränkte Knochenmarksfunktion
7. Unvermögen, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen

## Anhang: 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
<b>Themenkomplex 1</b>				
<b>Risikofaktoren</b>				
	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	vitamins		
	prevention	NSAID		
	screening	CA19-9   genomic analysis   genetic analysis   DNA array tool   technique   method   Cost-effectiveness		
	risk group	*   prevention   prophylaxis		
	sporadic	screening   surveillance	tool   technique   method   CA19-9   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   CA19-9   pancreatic juice	genetic analysis

Gültigkeit abgelaufen, LL wird zzt. überprüft

				(k-ras/p16)
		Peutz-Jeghers Syndrome   FAMMM Syndrome   pancreatic cancer melanoma syndrome   Hereditary breast/ovarian cancer (BRCA2)   HNPCC   Ataxia teleangiectasia   FAP	therapy   pancreatectomy	
		Cystic fibrosis   Li-Fraumeni syndrome   Lindau's disease   Neurofibromatosis   Fanconi's anemia   Seattle family X   Familial fibrocystic pancreatic atrophy   Hereditary pancreatitis	surveillance   CA19-9	
	risk group	chronic pancreatitis diabetes		
	Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5

### Themenkomplex 2

#### Diagnostik

	diagnosis	abdominal pain   back ache   back pain   hyperglycemia   diabetes   jaundice   acute pancreatitis	age	
		ERCP   ultrasound   MRI   endoscopic ultrasound   computed tomography   MRCP	supposed malignancy   elevated CA19-9   sensitivity	
		cytology   aspirate	bile duct   pancreatic duct	
		laboratory test   serum marker		
		pancreatic tumor   lesion	biopsy   surgery	solitary   curative   size   localisation   technique   palliative   metastatic
			cystic   pseudocyst   serous   mucinous	resection   biopsy   aspirate
		biopsy	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
	Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5

### Themenkomplex 3

#### Chirurgische Therapie des Pankreaskarzinoms

Gültigkeit abgelaufen, wird zzt. überprüft

	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  pancreatic fistula	histology   pathology   inflammation   neoplastic	
	Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5

#### Themenkomplex 4

#### Adjuvante und Neoadjuvante Chemotherapie

	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   Capecetabine 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   radiochemothera	
	intraoperative radiation   intraoperative radiotherapy	UICC   risk factors	differentiation   locally advanced   micrometastas	
	Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5
<b>Themenkomplex 5</b>				
<b>Palliative Chemotherapie und Strahlentherapie</b>				
	palliative chemotherapy	*   metastases   metastatic   progressive   size   prognostic factors	Karnofski   ECOG   album CA19-9   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	fixed dose rate   infusion	
		polychemotherapy second line	*   indication   5-FU/folinic acid (Mayo)   5-fluorouracil continuous infusion   oxaliplatin/5-fluorouracil/folinic acid   capecitabine mono   capecitabine/oxaliplatin	
		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	

Gültigkeit ab 01.08.2011  
www.wid.nst.uni-wuerzburg.de

			gemcitabine	
	palliative therapies	targeted therapy	marimastat   tanomastat   tipifamib   bevacizumab   cetuximab	
		intra-arterial chemotherapy	*   indication	
		immunotherapy   gene therapy   hyperthermia   radiofrequency thermoablation		
	Suchebene 2	Suchebene 3	Suchebene 4	Suchebene 5
<b>Themenkomplex 6</b>				
<b>Supportive Therapie</b>				
	palliation	pain therapy	*   WHO   non-opioids   opioids	application   antiemetics   constipation
			nmda antagonists   celiac plexus block   pancreatic enzymes   thorascoscopic splanchnicectomy   radiotherapy   radiation	
		nutrition	metastatic   cachexia radiotherapy   radiation   pancreatotomy appetite	nutrition   vitamins supplements  corticosteroids   dronabinol   megestrol acetate growth hormone   Eicosapentaenoic acid   probiotics   ibuprofen
		symptoms	fatigue   pruritus   constipation   diarrhea   pleural effusion	
		cholestasis stent   stenting	plastic   metal PTCD biliodigestive anastomosis	cholangitis
		gastric outlet obstruction	drug therapy	erythromycin   metoclopramide
			stent   stenting   surgery	
		duodenal obstruction	stent   stenting   surgery	
		palliative surgery		
		hematopoietic growth factors	*   granulocytes   erythrocytes	
		cytoprotective agents	*   amifostine	
		pancreatic enzymes	pancreatotomy	
		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 15:523-6, 1999
2. Fernandez E, La Vecchia C, Decarli A: Attributable risks for pancreatic cancer in northern Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5:23-7, 1996 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 4:885-93, 1995
3. 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 7:455-60, 1998

- 299Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC, et al: Dietary patterns and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 114:817-23, 2005
- 300Nothlings 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* 97:1458-65, 2005
- 301Michaud 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* 157:1115-25, 2003
- 302Michaud DS, Skinner HG, Wu K, et al: Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Natl Cancer Inst* 97:518-24, 2005
- 303Hine RJ, Srivastava S, Milner JA, et al: Nutritional links to plausible mechanisms underlying pancreatic cancer: a conference report. *Pancreas* 27:356-66, 2003
- 304Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia 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* 48:540-9, 1991
305. Lyon JL, Slattey ML, Mahoney AW, et al: Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2:513-8, 1993
306. 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* 70:532S-538S, 1999
307. Mills PK, Beeson WL, Abbey DE, et al: Dietary habits and past medical history as related to fatal pancreas cancer risk among Adventists. *Cancer* 61:2578-85, 1988
308. 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* 14:2093-7, 2005
309. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, et al: Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 48:350-4, 1991
310. 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* 15:301-5, 2006
311. Vainio H, Weiderpass E: Fruit and vegetables in cancer prevention. *Nutr Cancer* 54:111-42, 2006
312. 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* 40:297-301, 2005
313. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, et al: Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 155:783-92, 2002
314. Zhang J, Zhao Z, Berkel HJ: Animal fat consumption and pancreatic cancer incidence: evidence of interaction with cigarette smoking. *Ann Epidemiol* 15:500-8, 2005
315. Anderson KE, Sinha R, Kulldorff M, et al: Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. *Mutat Res* 506-507:225-31, 2002
316. 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* 14:2261-5, 2005
317. 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* 4:895-9, 1995
318. Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, et al: Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 70:85-90, 1999
319. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, et al: Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 94:1293-300, 2002
320. Silvera SA, Rohan TE, Jain M, et al: Glycemic index, glycemic load, and pancreatic cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control* 16:431-6, 2005
321. 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* 14:2098-105, 2005
322. 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* 99:742-6, 2002
323. 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* 10:429-37, 2001
324. Silverman DT: Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Teratog Carcinog Mutagen* 21:7-25, 2001
325. Brown LM: Epidemiology of alcohol-associated cancers. *Alcohol* 35:161-8, 2005
326. Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, et al: Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 51:236-9, 2002
327. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al: Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 44:1303-11, 1999
328. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, et al: Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 304:630-3, 1981
329. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM: Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. The Italian Pancreatic Cancer Study Group. *Pancreas* 11:223-9, 1995
330. 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* 3:164-70, 1992
331. Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W, et al: Smoking, alcohol,
332. coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:1081-6, 1997
333. Qiu D, Kurosawa M, Lin Y, et al: Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 15 Suppl 2:S157-67, 2005
334. Tavani A, La Vecchia C: Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 9:241-56, 2000
335. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al: Tea consumption and cancer risk. *Nutr Cancer* 17:27-31, 1992
336. 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* 12:501-8, 2001
337. Hemminki K, Dorn G, Vaittinen P: Cancer risks to spouses and offspring in the Family-Cancer Database. *Genet Epidemiol* 20:247-57, 2001
338. Hemminki K, Jiang Y: Cancer risks among long-standing spouses. *Br J Cancer* 86:1737-40, 2002
339. Nilsen TI, Vatten LJ: A prospective study of lifestyle factors and the risk of pancreatic cancer in Nord-Trondelag, Norway. *Cancer Causes Control* 11:645-52, 2000
340. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E: A metaanalysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 89:519-23, 2003
341. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al: Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama* 286:921-9, 2001
342. 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* 14:459-66, 2005
343. 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* 93:1062-7, 2005
344. 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* 93:1310-5, 2005
345. 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* 15:879-85, 2006
346. 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* 90:1710-9, 1998
347. 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* 13:417-26, 2002
348. 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* 94:140-7, 2001
349. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, et al: Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 11:915-23, 2000
350. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, et al: A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 13:249-54, 2002
351. 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* 29:15-24, 2005
352. Chiu BC, Lynch CF, Cerhan JR, et al: Cigarette smoking and risk of bladder, pancreas, kidney, and colorectal cancers in Iowa. *Ann Epidemiol*

11:28-37, 2001

594. Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al: Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 27:143-9, 2003
595. 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* 94:297-306, 2002
596. 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* 30:95-8, 2005
597. Wang L, Mao X, Tan W, et al: Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase and risk of pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:743-51, 2005
598. 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* 95:32-7, 2004
599. Alguacil J, Pollan M, Gustavsson P: Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population. *Occup Environ Med* 60:570-6, 2003
600. 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* 29:1004-13, 2000
601. Laakkonen A, Kauppinen T, Pukkala E: Cancer risk among Finnish food industry workers. *Int J Cancer* 118:2567-71, 2006
602. 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* 72:62-7, 1997
603. Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, et al: Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 39:92-9, 2001
604. Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, et al: Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 57:316-24, 2000
605. 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* 153:841-50, 2001
606. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, et al: Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med* 45:305-15, 2003
607. 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* 44:58-62, 2003
608. Ji J, Hemminki K: Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in Sweden. *J Occup Environ Med* 48:283-8, 2006
609. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al: Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 364:1219-28, 2004
610. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al: Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004183, 2004
611. 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* 13:559-83, 2005
612. Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C, et al: Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst* 96:524-8, 2004
613. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:119-23, 2000
614. Homma T, Tsuchiya R: The study of the mass screening of persons without symptoms and of the screening of outpatients with gastrointestinal complaints or icterus for pancreatic cancer in Japan, using CA19-9 and elastase- $\alpha$  ultrasonography. *Int J Pancreatol* 9:119-24, 1991
615. 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* 19:182-6, 2004
616. McWilliams RR, Rabe KG, Olsword C, et al: Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 104:388-94, 2005
617. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al: Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 64:2634-8, 2004
618. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, et al: CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. *Ann Surg* 236:730-7, 2002
619. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, et al: Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut* 55:252-8, 2006
620. 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* 7:738-44, 2001
621. Brentnall TA: Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 6:437-45, 2005
622. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, et al: Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:606-21, 2004
623. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al: Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:766-81; quiz 665, 2006
624. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119:1447-53, 2000
625. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al: Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology* 126:1788-94, 2004
626. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, et al: Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanomapancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanomapancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 94:84-96, 2002
627. Rulyak SJ, Brentnall TA, Lynch HT, et al: Characterization of the neoplastic phenotype in the familial atypical multiple-mole melanomapancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 98:798-804, 2003
628. Vasen HF, Gruis NA, Frans 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* 87:809-11, 2000
629. Friedenson B: BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed* 7:60, 2005
630. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al: Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 42:711-9, 2005
631. Thompson D, Easton DF: Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1358-65, 2002
632. Lyle M, Gichrist D: The hereditary spectrum of pancreatic cancer: the Edmonton experience. *Can J Gastroenterol* 18:17-21, 2004
633. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81:214-8, 1999
634. Geoffrey-Perez B, Janin N, Ossian K, et al: Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer* 93:288-93, 2001
635. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al: Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 34:1394-6, 1993
636. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, et al: Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res* 65:383-6, 2005
637. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al: Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:252-61, 2004
638. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al: Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 89:442-6, 1997
639. Kimmey MB, Bronner MP, Byrd DR, et al: Screening and surveillance for hereditary pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 56:S82-6, 2002
640. Bansal P, Sonnenberg A: Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer. *Gastroenterology* 109:247-51, 1995
641. Karlson BM, Ekborn A, Josefsson S, et al: The risk of pancreatic cancer following pancreatitis: an association due to confounding? *Gastroenterology* 113:587-92, 1997
642. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 328:1433-7, 1993
643. Malka D, Hammel P, Maire F, et al: Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 51:849-52, 2002
644. Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al: Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 94:1253-60, 1999
645. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129:504-11, 2005
646. 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*

- 159:1160-7, 2004
835. 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* 92:2076-83, 2005
836. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al: Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *Jama* 294:2872-8, 2005
837. Wideroff L, Gridley G, Møller-Jensen L, et al: Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 89:1360-5, 1997
838. 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* 9:403-10, 1998
839. 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* 87:930-1, 1995
840. 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* 80:1830-7, 1999
841. Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *Jama* 273:1605-9, 1995
842. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 331:81-4, 1994
843. 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* 118:2105-9, 2006
844. rBjornsson E, Ismael S, Nejdet S, et al: Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 38:86-94, 2003
845. 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. *Hepatogastroenterology* 43:1190-5, 1996
846. Watanabe I, Sasaki S, Konishi M, et al: Onset symptoms and tumor locations as prognostic factors of pancreatic cancer. *Pancreas* 28:160-5, 2004
847. Balthazar EJ: Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma. Preoperative diagnosis: role of CT imaging in detection and evaluation. *Pancreatology* 5:330-44, 2005
848. Mujica VR, Barkin JS, Go VL: Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas* 21:329-32, 2000
849. Adamek HE, Albert J, Breer H, et al: Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 356:190-3, 2000
850. Hanninen EL, Ricke 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* 46:117-25, 2005
851. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB: Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas* 9:731-4, 1994
852. Nazli O, Bozdogan AD, Tansug T, et al: The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 47:1750-2, 2000
853. Ritts RE, Jr., Nagorney DM, Jacobsen DJ, et al: Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas* 9:707-16, 1994
854. Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V, et al: Predictors of cancer in patients with suspected pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *Am J Surg* 191:191-7, 2006
855. 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* 99:844-50, 2004
856. 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* 100:2658-61, 2005
857. Varadarajulu S, Wallace MB: Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer. *Cancer Control* 11:15-22, 2004
858. David O, Green L, Reddy V, et al: Pancreatic masses: a multiinstitutional study of 364 fine-needle aspiration biopsies with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol* 19:423-7, 1998
859. 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* 29:438-45, 2005
860. 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* 4:717-25; quiz 664, 2006
861. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, et al: Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 139:547-57, 2003
862. Pakzad F, Groves AM, Ell PJ: The role of positron emission tomography in the management of pancreatic cancer. *Semin Nucl Med* 36:248-56, 2006
863. Schachter PP, Avni Y, Shimonov M, et al: The impact of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography on the management of pancreatic cancer. *Arch Surg* 135:1303-7, 2000
864. Vollmer CM, Drebin JA, Middleton WD, et al: Utility of staging laparoscopy in subsets of peripancreatic and biliary malignancies. *Ann Surg* 235:1-7, 2002
865. 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* 62:383-9, 2005
866. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, et al: Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 222:426-34; discussion 434-7, 1995
867. Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH, et al: Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg* 198:697-706, 2004
868. Lillemo KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al: Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 230:322-8; discussion 328-30, 1999
869. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 127:309-12, 1997
870. 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* 91:586-94, 2004
871. Rührman 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* 223:154-62, 1996
872. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al: Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesenteric-portal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 85:611-7, 1998
873. Sasson AR, Hoffman JP, Ross EA, et al: En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 6:147-57; discussion 157-8, 2002
874. Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al: Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg* 30:976-82; discussion 983-4, 2006
875. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al: Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 13:1035-46, 2006
876. Siriwardana HP, Siriwardana AK: Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatotomy for cancer. *Br J Surg* 93:662-73, 2006
877. Carrere N, Sauvanet A, Goere D, et al: Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg* 30:1526-35, 2006
878. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al: Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 10:1106-15, 2006
879. Bachelier P, Nakano H, Oussoultzoglou PD, et al: Is pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal venous resection safe and worthwhile? *Am J Surg* 182:120-9, 2001
880. Li B, Chen FZ, Ge XH, et al: Pancreatoduodenectomy with vascular reconstruction in treating carcinoma of the pancreatic head. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 3:612-5, 2004
881. Settmacher U, Langrehr JM, Husmann I, et al: [Reconstruction of visceral arteries with homografts in excision of the pancreas]. *Chirurg* 75:1199-206, 2004

1023. Schwarz RE: Technical considerations to maintain a low frequency of postoperative biliary stent-associated infections. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9:93-7, 2002
1024. 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* 36:412-8, 2004
1025. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, et al: Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 92:356-61, 2005
1026. Martignoni ME, Wagner M, Krahenbuhl L, et al: Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 181:52-9; discussion 87, 2001
1027. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al: Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 4:258-67; discussion 267-8, 2000
1028. 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* 107:327-34, 1990
1029. Kujath P, Bouchard R, Scheele J, et al: [Current perioperative antibiotic prophylaxis]. *Chirurg* 77:490, 492-8, 2006
1030. 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* 92:1059-67, 2005
1031. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138:8-13, 2005
1032. Finlayson C, Hoffman J, Yeung R, et al: Intraoperative ultrasound does not improve detection of liver metastases in resectable pancreatic cancer. *Am J Surg* 175:99-101, 1998
1033. olecki R, Schirmer B: Intraoperative and laparoscopic ultrasound. *Surg Clin North Am* 78:251-71, 1998
1034. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 326:455-65, 1992
1035. Konishi M, Kinoshita T, Nakagohri T, et al: Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in pancreatic cancer. *Arch Surg* 137:475-80, 2002
1036. Yachida S, Fukushima N, Sakamoto M, et al: Implications of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 89:573-8, 2002
1037. Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, et al: A Systematic Review and Meta-analysis of Pylorus-preserving Versus Classical Pancreaticoduodenectomy for Surgical Treatment of Periapillary and Pancreatic Carcinoma. *Ann Surg* 245:187-200, 2007
1038. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, et al: Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 9:922-7, 2005
1039. 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* 139:288-95, 2006
1040. 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* 7:946-52; discussion 952, 2003
1041. 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* 228:508-17, 1998
1042. 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* 138:618-28; discussion 628-30, 2005
1043. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoie KD, et al: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periapillary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 236:355-66; discussion 366-8, 2002
1044. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, et al: Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 351:1218-26, 2004
1045. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al: Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 126:1330-6, 2004
1046. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, et al: Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 56:543-7, 2002
1047. 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* 239:678-85; discussion 685-7, 2004
1048. 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* 27:319-23, 2003
1049. 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* 21:242-5, 2004
1050. Takada T, Yasuda H, Amano H, et al: Simultaneous hepatic resection with pancreateo-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? *Hepatogastroenterology* 44:667-73, 1997
1051. Mann O, Strate T, Schneider C, et al: Surgery for advanced and metastatic pancreatic cancer—current state and perspectives. *Anticancer Res* 26:681-6, 2006
1052. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, et al: Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 14:118-27, 2007
1053. Friess H, Kleeff J, Silva JC, et al: The role of diagnostic laparoscopy in pancreatic and periapillary malignancies. *J Am Coll Surg* 186:675-82, 1998
1054. Urbach DR, Swanstrom LL, Hansen PD: The effect of laparoscopy on survival in pancreatic cancer. *Arch Surg* 137:191-9, 2002
1055. Santoro E, Carlini M, Carboni F: Laparoscopic pancreatic surgery: indications, techniques and preliminary results. *Hepatogastroenterology* 46:1174-80, 1999
1056. Cioc AM, Ellison EC, Prosser DM, et al: Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 126:1169-73, 2002
1057. 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* 16:291-6, 1999
1058. 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* 121:1129-36, 1997
1059. Sakata T, Shirai Y, Yokoyama N, et al: Clinical significance of lymph node micrometastasis in ampullary carcinoma. *World J Surg* 30:985-91, 2006
1060. Gettle 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* 297:267-77, 2007
1061. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al: Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92:1372-81, 2005
1062. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350:1200-10, 2004
1063. Penberthy DR, Rich TA, Shelton CH, 3rd, et al: A pilot study of chronomodulated infusional 5-fluorouracil chemoradiation for pancreatic cancer. *Ann Oncol* 12:681-4, 2001
1064. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al: Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled, prospective, randomised, multicentre trial. *Br Med J* 281:1589-91, 1980
1065. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 81:882-5, 1994
1066. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7:593-600, 1996
1067. Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al: Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD002093, 2006
1068. 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 pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15:2403-13, 1997
1069. 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* 85:1261-8, 1999
1070. 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* 23:3509-16, 2005
1071. 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* 24:3946-52, 2006
1164. 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* 23:A4010, 2005
1165. 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* 20:3270-5, 2002
1166. 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* 22:1430-8, 2004
1167. 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* 21:3402-8, 2003
1168. 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* 24:LB4004, 2006
1169. 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* 20:3130-6, 2002
1170. 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* 13:1185-91, 2002
1171. Lutz MP, Koniger M, Mucic R, et al: A phase II study of weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Z Gastroenterol* 37:993-7, 1999
1172. 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* 94:902-10, 2002
1173. Ducreux M, Mity 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* 15:467-73, 2004
1174. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al: Phase III randomized comparison of gemcitabine (GEM) vs. gemcitabine plus capecitabine (Gem-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 3:PS11, 2005
1175. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, et al: Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *Br J Cancer* 93:185-9, 2005
1176. 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* 23:A1092, 2005
1177. 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* 25:1960-6, 2007
1178. Kindler HL, Friberg G, Singh DA, et al: Phase II Trial of Bevacizumab Plus Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 23:8033-40, 2005
1179. Kindler H, Niedzwiecki J, 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:A108, 2007
1180. 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* 66:239-45, 2005
1181. 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* 23:9250-6, 2005
1182. 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* 66:303-9, 2004
1183. Ridwelski K, Fahke J, Kuhn R, et al: Multicenter phase-III study using a combination of gemcitabine and docetaxel in metastasized and unresectable, locally advanced pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 32:297-302, 2006
1184. Jacobs AD, Otero H, Picozzi VJ, Jr., et al: Gemcitabine combined with docetaxel for the treatment of unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer Invest* 22:505-14, 2004
1185. 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* 88:1180-4, 2003
1186. 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* 23:369-75, 2005
1187. Reni M, Pasetto L, Aprile G, et al: Raltitrexed-eloxatin salvage chemotherapy in gemcitabine-resistant metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 94:785-91, 2006
1188. 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* 94:481-5, 2006
1189. Oettle H, Arnold D, Esser M, et al: Paclitaxel as weekly second-line therapy in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Anticancer Drugs* 11:635-8, 2000
1190. Burris HA, 3rd, Rivkin S, Reynolds R, et al: Phase II trial of oral rubitecan in previously treated pancreatic cancer patients. *Oncologist* 10:183-90, 2005
1191. Mity 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* 30:357-363, 2006
1192. Willett CG, Czito BG, Bendel JC, et al: Locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 23:4538-44, 2005
1193. Moertel CG, Childs DS, Jr, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supravoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2:865-7, 1969
1194. 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* 48:1705-10, 1981
1195. 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* 3:733-8, 1985
1196. Cohen L, Woodruff KH, Hendrickson FR, et al: Response of pancreatic cancer to local irradiation with high-energy neutrons. *Cancer* 56:1235-41, 1985
1197. 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* 62:1345-50, 2005
1198. 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* 80:751-5, 1988
1199. 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* 53:146-50, 2002
1200. 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* 19:4202-8, 2001
1201. Kachnic LA, Shaw JE, Manning MA, et al: Gemcitabine following radiotherapy with concurrent 5-fluorouracil for nonmetastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Cancer* 96:132-9, 2001
1202. 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* 52:1293-302, 2002
1203. 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* 22:3776-83, 2004
1204. Chauffert B, Momex 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* 24:A4008, 2006
1205. 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* 20:326-331, 2007

1206. 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* 201:359-65, 2005
1207. 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* 45:291-5, 1999
1208. 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* 97:1346-52, 2003
1209. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, et al: Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. *Onkologie* 23:436-442, 2000
1210. 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* 86:1551-4, 2002
1211. 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* 18:3384-9, 2000
1212. 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* 55:144-53, 2003
1213. Micke O, Hesselmann S, Bruns F, et al: Results and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. *Anticancer Res* 25:1523-30, 2005
1214. 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* 22:2610-6, 2004
1215. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al: Marimastat as firstline therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 19:3447-55, 2001
1216. Moore MJ, Hamm J, Dancey 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* 21:3296-302, 2003
1217. Beger HG, Link KH, Gansauge F: Adjuvant regional chemotherapy in advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. *Hepatogastroenterology* 45:638-43, 1998
1218. 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* 13:567-87, vii-viii, 2004
1219. Lohr M, Hoffmeyer A, Kroger J, et al: Microencapsulated cell-mediated treatment of inoperable pancreatic carcinoma. *Lancet* 357:1591-2, 2001
1220. Mercadante S: Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 85:1849-58, 1999
1221. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al: Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 63:65-76, 1995
1222. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al: Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 27:409-16, 2004
1223. Graham AL, Andren-Sandberg A: Prospective evaluation of pain in exocrine pancreatic cancer. *Digestion* 58:542-9, 1997
1224. Caraceni A, Portenoy RK: Pain management in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 76:639-53, 1996
1225. Ross GJ, Kessler HB, Clair MR, et al: Sonographically guided paracentesis for palliation of symptomatic malignant ascites. *AJR Am J Roentgenol* 153:1309-11, 1989
1226. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 22:1975-92, 2004
1227. Carr DB, Goudas LC, Balk EM, et al: Evidence report on the treatment of pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 32: 23-31, 2004
1228. 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* 16:1588-93, 1998
1229. 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-naïve cancer patients with pain. *J Clin Oncol* 13:1004-8, 1995
1230. Cherny NI: The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 50:70-116, quiz 117-20, 2000
1231. Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, et al: Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer. *Surg Neurol* 51:6-11, 1999
1232. 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* 2:28-34, 2001
1233. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg* 80:290-5, 1995
1234. Wong GY, 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* 291:1092-9, 2004
1235. 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 videothoroscopic splanchnicectomy. *Eur J Surg Oncol* 31:768-73, 2005
1236. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 25:245-59, 2006
1237. Arends J, Zuercher G, Fietkau R, et al: DGE M Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie. *Akt Ernähr Med* 28:61-68, 2003
1238. 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* 297:842-57, 2007
1239. Wigmore SJ, Falconer JS, Pleste CE, et al: Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 72:185-8, 1995
1240. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al: Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 54:540-5, 2005
1241. Jatoi A, Windschitl ME, 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* 20:567-73, 2002
1242. Loprinzi CL, Kruger JW, Sloan JA, et al: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 17:3299-306, 1999
1243. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P: Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004200, 2006
1244. Hausegger KA, Thurnher S, Bodendorfer G, et al: Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered Wallstents. *AJR Am J Roentgenol* 170:403-8, 1998
1245. 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* 53:729-34, 2004
1246. Speer AG, Cotton PB, Russell RC, et al: Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *Lancet* 2:57-62, 1987
1247. Urbach DR, Bell CM, Swanson 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* 237:86-93, 2003
1248. DiFronzo LA, Egrari S, O'Connell TX: Choledochoduodenostomy for palliation in unresectable pancreatic cancer. *Arch Surg* 133:820-5, 1998
1249. Aranha GV, Prinz RA, Greenlee HB: Biliary enteric bypass for benign and malignant disease. *Am Surg* 53:403-6, 1987
1250. 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* 15:1443-9, 2004
1251. Kaw M, Singh S, Gagneja H, et al: Role of self-expandable metal stents in the palliation of malignant duodenal obstruction. *Surg Endosc* 17:646-50, 2003
1252. 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* 24:3187-205, 2006
1253. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf 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* 20:4083-107, 2002
1254. Bokemeyer C, Apro MS, Courdi A, et al: EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 43:258-70, 2007
1255. 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* 20:2895-903, 2002

## Verfahren zur Konsensbildung

### S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“ 2006

#### Ergebnis einer "Evidenz"basierten Konsensuskonferenz (13.-14.10.2006)

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 Ernährungsmedizin (DGEM)  
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)

#### Autoren:

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. Schmiegel, K. Schlottmann, J. Werner, B. Wiedenmann, I. Kopp

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

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Guido Adler  
Universitätsklinikum Ulm  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Innere Medizin I  
Robert-Koch-Str. 8  
89081 Ulm  
Tel. 0731/500 44500/01; Fax: 0731/500 44502  
e-mail: [guido.adler@uniklinik-ulm.de](mailto:guido.adler@uniklinik-ulm.de)

#### Erstellungsdatum:

November 1998

#### Überarbeitung:

Oktober 2006

#### Überprüfung geplant:

k.A.

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich sind, wird die aktualisierte Version der Leitlinie im Internet unter <http://www.krebsgesellschaft.de> bzw. unter <http://leitlinien.net> veröffentlicht.

---

Zurück zum [Index spezielle Leitlinien Onkologie](#)

Zurück zum [Index Leitlinien Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Besonders bei der kurativen Behandlung maligner Erkrankungen sollten Abweichungen von den Leitlinien im Einzelfall begründet sein.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für alle Inhalte - insbesondere jedoch für Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 10/2006

© Dt. Krebsgesellschaft / Dt. Ges. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Autorisiert für elektronische Publikation in AWMF online: [awmf@awmf.org](mailto:awmf@awmf.org)

HTML-Code optimiert: 08.10.2009; 16:16:38

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z.Zt. überprüft