Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. Doris Henne-Bruns

Vergleich internationaler Leitlinien zur kurativen Therapie des Pankreaskarzinoms

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Charlotte Miller

Karlsruhe

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Franz Porzsolt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Huber-Lang

Tag der Promotion: 28.04.2016

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS I

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS III

1 EINLEITUNG 1

1.1 PANKREASKARZINOM 1

1.1.1 Epidemiologie des Pankreaskarzinoms 2

1.1.2 Risikofaktoren 2

1.1.3 Therapie des Pankreaskarzinoms 3

1.1.4 Klassifikation des Pankreaskarzinoms 4

1.2 KLINISCHE LEITLINIEN 6

1.2.1 Definition klinischer Leitlinien 6

1.2.2 Entwicklung von Leitlinien 6

1.2.3 Wirksamkeit von Leitlinien 6

1.3 FRAGESTELLUNG 7

2 MATERIAL UND METHODEN 8

2.1 SYSTEMATISCHE LITERATURRECHERCHE 8

2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN DER LEITLINIEN 9

2.3 SELEKTION DER LEITLINIEN 9

2.4 VERGLEICH DER LEITLINIEN UND BEWERTUNG 11

2.5 VORSTELLUNG DER DISKUTIERTEN MEDIZINISCHEN INSTITUTIONEN 13

3 ERGEBNISSE 14

3.1 THERAPIEEMPFEHLUNGEN IN DEN STADIEN IA UND IB 14

3.2 THERAPIEEMPFEHLUNGEN IM STADIUM II 16

3.2.1 Resektabler Primärtumor 16

3.2.2 Grenzwertig- oder primär nichtresektabler Primärtumor 18

3.3 THERAPIEEMPFEHLUNGEN IM STADIUM III (LOKAL FORTGESCHRITTENER NICHT RESEKTABLER PRIMÄRTUMOR) 20

3.4 THERAPIEEMPFEHLUNGEN IM STADIUM IV 22

3.5 VORSTELLUNG DER MEDIZINISCHEN INSTITUTIONEN 23

3.5.1 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF 23

3.5.2 European Society of Digestive Oncology - ESDO 23

3.5.3 National Comprehensive Cancer Network - NCCN 24

3.5.4 Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM 24

3.5.5 Belgian Health Care Knowledge Centre - KCE 25

3.5.6 Cancer Care Ontario - CCO ... 25
3.5.7 Übersicht der Sponsoren ... 26

4 DISKUSSION ... 27

4.1 DISKUSSION DER METHODE ... 27
4.1.1 Literaturrecherche ... 27
4.1.2 Einschlusskriterien ... 27
4.1.3 Vergleich der Leitlinien und Bewertung ... 28
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE ... 28
4.2.1 Operative Therapie im Stadium I-II ... 28
4.2.2 Adjuvante Chemotherapie im Stadium I-II ... 29
4.2.3 Adjuvante Radiochemotherapie im Stadium IA und IB ... 30
4.2.4 Adjuvante Radiochemotherapie im Stadium II ... 33
4.2.5 Intraoperative Radiochemotherapie im Stadium II bei grenzwertig resektablen oder primär nichtresektablen Tumoren ... 34
4.2.6 Radiochemotherapie im Stadium III ... 35
4.3 SCHLUSSFOLGERUNGEN ... 37

5 ZUSAMMENFASSUNG ... 39

6 LITERATURVERZEICHNIS ... 41

7 DANKSAGUNG ... 49

8 LEBENSLAUF ... 50

Abkürzungsverzeichnis

aCT	adjuvante Chemotherapie
aRCT	adjuvante Radiochemotherapie
aRT	adjuvante Radiotherapie
ÄZG	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V.
BE	Belgien
CA	Canada
Cm	Zentimeter
CCO	Cancer Care Ontario
CT	Chemotherapie
cTNM	Klinische Ausbreitung eines Tumors
DE	Deutschland
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onklogie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Evidence based medicine
e.V.	eingetragener Verein
ES	Spanien
ESDO	European Society of Digestive Oncology
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EU	Europa
GIN	Guidelines International Network
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
IORT	intraoperative Radiotherapie
JP	Japan
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
LAD	Lymphadenektomie
M	Fernmetastasen
N	Lymphknotenmetastase

NCCN	Natioal Comprehensive Cancer Network
nCT	neoadjuvante Chemotherapie
nRCT	neoadjuvante Radiochemotherapie
nRT	neoadjuvante Radiotherapie
R	Residualtumor
RCT	Radiochemotherapie
S3-Leitlinie	Leitlinie mit allen Elementen einer systematischen Entwicklung
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
T	Ausdehnung des Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ
TNM	histopathologische Ausbreitung eines Tumors
UICC	Union internationale contre le cancer
US	United States

1 Einleitung

1.1 Pankreaskarzinom

Das Pankreaskarzinom geht aus dem exokrinen Teil der Bauchspeicheldrüse hervor. Unter dem Begriff des Pankreaskarzinoms wird im strengen Sinne das eigentliche duktale Adenokarzinom verstanden. Wegen sehr ähnlicher operativer Therapieverfahren findet in der Literatur jedoch gelegentlich eine Durchmischung der Begrifflichkeiten mit dem periampullären Pankreaskarzinom statt, zu denen das Duodenal-, Papillen- und das distale Choledochuskarzinom gehören. Diese haben jedoch eine wesentlich bessere Prognose und sollten daher differenziert betrachtet werden [34]. Am häufigsten befindet sich das Pankreaskarzinom im Pankreaskopf, wodurch oftmals eine obstruktive Choleastase verursacht wird. Neben dem so entstandenen Ikterus sind dumpfe Oberbauchbeschwerden sowie Übelkeit weitere Frühsymptome. Starke Rückenschmerzen in Kombination mit Gewichtsverlust können späte Leitsymptome eines Tumors im Schwanz- oder Korpusbereich des Pankreas darstellen. Eine Obstruktion des Pankreasganges führt häufig zu einer Entgleisung des Blutzuckers. Darum sollte das Pankreaskarzinom differentialdiagnostisch bei einem neuaufgetretenen Diabetes oder einer akuten Pankreatitis in Betracht gezogen werden [31, 33].

Die Entstehung des Pankreaskarzinoms wird auf somatische Genmutationen sowie Keimbahnmutationen zurückgeführt. Im Pankreaskarzinom finden sich unter anderem Genmutationen des Signaltransduktionsproteins KRAS2, der Tumorsupressoren P53 und p16/CDKN2A sowie des Transkriptionsfaktors SMAD4/DPC4. Als Zellen von denen das Pankreaskarzinom ausgeht, werden Vorläufer der Azinuszellen und zentroazinäre Zellen diskutiert [52].

1.1.1 Epidemiologie des Pankreaskarzinoms

Beim Pankreas gehen 95% aller Karzinome vom exokrinen Teil des Pankreas aus [40]. Auf ganz Europa bezogen ist das Pankreaskarzinom der siebt häufigste Tumor, der 2,8% der krebserkrankten Männer und 3,2% der krebserkrankten Frauen betrifft [24]. Weltweit versterben jedes Jahr schätzungsweise 330 000 Patienten am Pankreaskarzinom [22, 23]. In Deutschland liegt die Inzidenz, die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr, mit ca. 15 000 sehr nahe an der Mortalität, also die Anzahl der Todesfälle innerhalb eines Jahres bezogen auf 1000 Individuen, die bei 15 500 geschätzt wird. Die frühen Stadien maligner Neoplasien des Pankreas verlaufen häufig völlig symptomfrei, so dass diese Neubildungen oft erst spät erkannt werden. Für das Pankreaskarzinom gibt es derzeit keine wirksamen Früherkennungsmaßnahmen. Dies führt dazu, dass der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig schon ausgedehnt ist oder bereits Metastasen vorliegen. Darum können nur 10-20% der Patienten einer kurativen Resektion unterzogen werden [67].
Aus diesem Grund beträgt die 5-Jahresüberlebensprognose für Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom für Männer 8% und für Frauen 7%. Ein Langzeitüberleben kommt nur in seltenen Fällen vor. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind betroffene Männer im Schnitt 70 und Frauen 76 Jahre alt [25, 40].

1.1.2 Risikofaktoren

Als wichtigster Risikofaktor gilt das Rauchen. Es erhöht das Risiko einen Bauchspeicheldrüsenkrebs zu entwickeln um 20%. Dieses Risiko zu erkranken sinkt erst wieder 10 Jahre nachdem die Patienten das Rauchen aufgegeben haben [37]. Weitere erworbene Risikofaktoren stellen eine chronische Pankreatitis, Adipositas sowie Diabetes Typ 2 dar [3, 8, 30]. Ein erhöhtes familiäres Risiko haben Angehörige der Patienten mit vererbten Mutationen, die diverse Krebssyndrome verursachen und circa 5-10 % der Pankreaskarzinome auslösen [67].

1.1.3 Therapie des Pankreaskarzinoms

Die Resektion im Gesunden, eine sogenannte R0-Resektion, ist ein wichtiger Prognosefaktor für die kurative Therapie des Pankreaskarzinoms. Jedoch gibt es in der Literatur derzeit keine international anerkannte Empfehlung für die Einhaltung eines minimalen Resektionsabstandes zum Tumorgewebe und damit keine klare Definition der R0-Resektion [20]. Die Operationsmethode richtet sich nach der Lage der Neoplasie. So kann die Resektion in Form einer Whipple-Operation, Pankreaslinksresektion oder einer totalen Duodenopankreatektomie durchgeführt werden. Eine operative Therapie beinhaltet in der Regel immer eine Entfernung der Lymphknoten, eine sogenannte Lymphadenektomie. Man unterscheidet dabei zwischen einer Standardlymphadenektomie und einer erweiterten Lymphadenektomie. Bei der Standardlymphadenektomie werden die regionären Lymphknoten an Pankreas, Duodenum und entlang der rechten Seite des Ligamentum hepatoduodenales, der rechten Seite der Arteria mesenterica superior sowie die pankreaticoduodenalen Lymphknoten entfernt. Eine erweiterte Lymphadenektomie beinhaltet alles darüber Hinausgehende [26].

Vor einer Operation kann eine neoadjuvante Therapie erfolgen, die zur Reduktion der Tumormasse führen kann, um einen primär als grenzwertig- oder nicht resektablen Tumor zu verkleinern und damit eine Operabilität zu erreichen. Zur Anwendung kommen die neoadjuvante Chemotherapie, neoadjuvante Radiotherapie und Kombinationen aus beiden, die sogenannte neoadjuvante Radiochemotherapie. Zusätzlich zur Operation können unterstützende, sogenannte adjuvante Maßnahmen zur Reduktion von Mikrometastasen ergriffen werden, da diese sich häufig dem Bereich der Operation entziehen. Es können hierbei ebenfalls Chemotherapie, Radiotherapie und Kombinationen aus beiden zur Anwendung kommen. Erscheint ein Tumor aus Sicht des Behandlungsteams definitiv inoperabel bzw. lehnt der Patient eine Operation ab, kann eine rein palliative Chemotherapie oder Radiochemotherapie angewendet werden. Um eine Einschätzung über das Langzeitüberleben der Patienten geben zu können, werden die stärksten Prognosefaktoren R0-Resektion, Tumor-DNA-Gehalt, Tumorgröße sowie die Abwesenheit von Lymphknotenmetastasen betrachtet [1, 26, 35].

1.1.4 Klassifikation des Pankreaskarzinoms

Die Prognose eines exokrinen Pankreaskarzinompatienten hängt maßgeblich von der Ausdehnung des Tumors ab. Aus dieser Überlegung heraus erfolgt eine Einteilung, wie auch bei Patienten anderer maligner Tumore, in sogenannte Stadien nach den international anerkannten Kriterien des TNM Systems der International Union Against Cancer (Union internationale contre le cancer, UICC). Mittels der Buchstaben T,N,M wird die Ausbreitung des Primärtumors (T), das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) sowie das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M) beschrieben. Durch den Zusatz von Zahlen wird die Ausbreitung der Erkrankung definiert. Das TNM-System ist also eine Art Codierung zur Beschreibung der Ausdehnung des Tumors. Zur genauen Stadieneinteilung des TNM-Systems beim Pankreaskarzinom s. Tabelle 1 Staging des exokrinen Pankreaskarzinoms. Es werden hierbei die klinische (cTNM) und falls möglich auch histopathologische Ausbreitung (pTNM) des exokrinen Pankreaskarzinoms und der neuroendokrinen Tumore, worin auch Karzinoide eingeschlossen sind, betrachtet. [77, 78].

Tabelle 1: Staging des exokrinen Pankreaskarzinoms

UICC-Stadium des Pankreas-karzinoms	Größe des Primär-tumors (T)	Befall regio-närer Lymph-knoten (N)	Fernmetastasen (M)	Charakterisierung
0	Tis	N0	M0	Carcinoma in situ
IA	T1	N0	M0	Tumor ist auf das Pankreas beschränkt und in seiner größten Ausdehnung beträgt sein Durchmesser ≤ 2cm, es liegen keine regionären Lymphknoten-metastasen vor, keine Fernmetastasen sind vorhanden
IB	T2	N0	M0	Tumor ist auf das Pankreas beschränkt und in seiner größten Ausdehnung beträgt sein Durchmesser > 2cm, es liegen keine regionären Lymphknoten-metastasen vor, keine Fernmetastasen sind vorhanden
IIA	T3	N0	M0	Tumorausdehnung geht über die Grenzen des Pankreas hinaus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior, es liegen keine regionären Lymphknoten-metastasen vor, keine Fernmetastasen sind vorhanden
IIB	T1 -T3	N1	M0	Keine Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior, regionäre Lymphknotenmetastasen sind vorhanden jedoch keine Fernmetastasen
III	T4	N0, N1	M0	Tumor infiltriert Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior, Lymph-knotenmetastasen können vorliegen, keine Fernmetastasen
IV	T1 - T4	N0, N1	M1	Der Primärtumor kann jedes Stadium aufweisen von lokal begrenzt und kleiner als 2 cm bis hin zu einer Infiltration des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior Lymphknoten-metastasen können vorliegen, Fernmetastasen sind vorhanden

UICC: Union internationale contre le cancer; is: in situ

1.2 Klinische Leitlinien

1.2.1 Definition klinischer Leitlinien

Klinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand repräsentieren, um eine gemeinsame Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten über eine angemessene Gesundheitsversorgung für spezifische klinische Situationen zu unterstützen [50].

Sie sind als zentrale Instrumente der Qualitätsentwicklung im Gesundheitswesen anzusehen und verfolgen dabei als wichtigstes Ziel, die Versorgung im medizinischen Bereich durch die Vermittlung des aktuellen Wissensstandes zu verbessern. Leitlinien berufen sich auf Handlungsempfehlungen von Expertengruppen, die im besten Fall nach einer systematischen Recherche sowie der Auswahl und Bewertung der Literatur zu einer strukturierten Konsensfindung kommen. Damit vermitteln Leitlinien durch die klinische Wertung der Aussagekraft der Studienergebnisse einen klaren Handlungs- und Entscheidungskorridor für den Praktiker, von dem dieser in begründeten Ausnahmen abweichen kann. Die Leitlinie entbindet den Arzt jedoch nicht von seiner Pflicht, die Anwendbarkeit der Leitlinie im konkreten Fall zu überprüfen. Als Entscheidungshilfe ist sie rechtlich nicht bindend, was sie im Wesentlichen von einer Richtlinie differenziert [2, 44].

1.2.2 Entwicklung von Leitlinien

Leitlinien werden sehr unterschiedlich entwickelt. Das Spektrum reicht von einer durch eine Expertengruppe im informellen Konsens entwickelten Handlungsempfehlung über konsens- oder evidenzbasierte Leitlinien bis hin zu gekoppelten evidenz- und konsensbasierten Leitlinien. Dabei werden systematische Reviews als höchste Stufe der verfügbaren Evidenz gesehen und dienen daher idealerweise als Grundlage für die Erstellung der Leitlinien [2, 10].

1.2.3 Wirksamkeit von Leitlinien

Leitlinien werden nur wirksam, wenn sie Anwendung im klinischen Alltag finden. Die Leitlinien müssen die Fragen beantworten, die in der täglichen Patientenbehandlung

auftreten, um von den Praktikern angenommen zu werden. Die Literatur sieht die passive Verbreitung der Leitlinieninhalte als weitestgehend ineffizient, weswegen bei der Implementierung der Leitlinien noch ein gewisser Handlungsbedarf gesehen wird [28, 46].

1.3 Fragestellung

Die nationalen Fachgesellschaften orientieren sich bei der Erstellung ihrer Leitlinien an den Ergebnissen von aktuellen Studien. Daraus lässt sich vermuten, dass ein internationaler Konsens unter den Fachgesellschaften bestehen sollte. In dieser Arbeit sollen systematische evidenzbasierte Leitlinien, unterschiedlicher medizinischer Institutionen, zur kurativen und palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms systematisch gegenübergestellt werden, ihre Unterschiede herausgearbeitet und deren Ursache diskutiert werden. An Hand der Ergebnisse soll untersucht werden, ob ein international einheitlicher Konsens oder gegebenenfalls weiterer Forschungsbedarf besteht.

2 Material und Methoden

2.1 Systematische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche für diese Arbeit wurde über die Onlinesuchoberfläche Ovid für verschiedene Fachdatenbanken begonnen. Als Datenbanken wurden hierfür Medline, Embase sowie The Cochrane Library ausgewählt. Die Suchbegriffe "pancreatic cancer", "pancreas", "adenocarcinoma", "health program", "guideline" wurden für den Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2013 mit den Booleschen Operatoren kombiniert wie es aus Tabelle 2 ersichtlich ist. So wurden in Medline 107 Treffer, in Embase 835 Treffer und in The Cochrane Library 1 Treffer erzielt.

Tabelle 2: Screenshot der Übersicht der recherchierten Leitlinien zur Therapie des Pankreaskarzinoms in Ovid

# ▲	Searches	Results	Search Type	Actions
1	exp Pancreatic Neoplasms/ or exp Carcinoma, Pancreatic Ductal/	57611	Advanced	Display More ≫
2	exp Adenocarcinoma/	289478	Advanced	Display More ≫
3	pancrea*.mp.	248394	Advanced	Display More ≫
4	2 and 3	21743	Advanced	Display More ≫
5	1 or 4	61256	Advanced	Display More ≫
6	limit 5 to yr="2006 -Current"	22928	Advanced	Display More ≫
7	health program.mp.	3894	Advanced	Display More ≫
8	limit 7 to yr="2006 -Current"	1309	Advanced	Display More ≫
9	guideline.mp. or exp Guideline/ or exp Practice Guideline/	64036	Advanced	Display More ≫
10	limit 9 to yr="2006 -Current"	35541	Advanced	Display More ≫
11	8 or 10	36825	Advanced	Display More ≫
12	6 and 11	107	Advanced	Display More ≫

exp: Exponentialverteilung; mp: Metaprogrammierung; yr: year

Auf den Webseiten der in Tabelle 3 aufgeführten medizinischen Institutionen wurden mit den Suchbegriffen "Pankreaskarzinom" und "pancreatic cancer" weitere Treffer erzielt.

Tabelle 3: Suchergebnis ausgewählter medizinischer Institutionen

Institution	Treffer
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (http://www.awmf.org)	4
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)- gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (www.leitlinien.de)	1
Guidelines International Network, G-I-N (http://www.g-i-n.net)	9
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov)	23

Die Literaturrecherche wurde mittels einer einfachen Internetrecherche über die US-amerikanische Suchmaschine Google sowie der Metasuchmaschine Metager erweitert, so wurden weitere Leitlinien gefunden.

2.2 Einschlusskriterien der Leitlinien

Für die Einschlusskriterien der zu vergleichenden Leitlinien wurde festgelegt, dass diese in englischer oder deutscher Sprache vorliegen und ihre Empfehlungen durch wissenschaftliche Literatur belegt sein sollten. Es wurden ausschließlich Leitlinien verwendet die frühestens im Januar 2006 veröffentlicht worden waren.

2.3 Selektion der Leitlinien

Die Trefferlisten der in 2.1 aufgeführten Suche wurde manuell über die Titel, Abstracts und Volltexte selektiert. So wurden über die Suchoberfläche Ovid jeweils eine Leitlinie aus Deutschland [45], USA [60], Spanien [27], Japan [79] sowie eine europäische Leitlinie ausfindig gemacht. Die Suche über die in Tabelle 3 aufgeführten medizinischen Institutionen ergab kein zusätzliches Ergebnis. Mittels der einfachen Internetrecherche über die Suchmaschine Google wurden noch eine belgische Leitlinie [65] und eine kanadische Leitlinie aus der Provinz Ontario, die aus drei Teilen besteht, gefunden [29, 39, 53]. Die Suche über Metager brachte zusätzlich noch eine britische Leitlinie [64] hervor, die auf Grund der Veröffentlichung in 2005 jedoch ausgeschlossen wurde.

Tabelle 4: Übersicht der recherchierten Leitlinien zur Therapie des Pankreaskarzinoms

Land / Abkürzung	Titel	Organisation	Jahr	Treffer über
Deutschland / DE	S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	2013	Ovid
Europa / EU	Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	European Society of Digestive Oncology (ESDO)	2012	Ovid
USA / US	Pancreatic Andenocarcinoma	National Comprehensice Cancer Network (NCCN)	2013	Ovid
Spanien / ES	SEOM clinical guidelines for the treatment of pancreatic cancer.	Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	2011	Ovid
Japan / JP	EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 from the Japan Pancreas Society: a synopsis.	Japan Pancreas Society	2009	Ovid
Belgien / BE	Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van pancreaskanker KCE Reports 105A	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)	2009	Google
Kanada / CA	Chemotherapy or Radiotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma	Cancer Care Ontario (CCO)	2013	Google
	The Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer		2013	
	The Use of Folfirinox as First-Line Treatment for Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma		2011	
Deutschland / DE	Pankreaskarzinom Leitlinie; Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	2010	Google

ESMO: European Society for Medical Oncology; EBM: Evidence based Medicine; ausgeschlossene Leitlinien

Die japanische Leitlinie war über Google lediglich als Synopsis in englischer Sprache verfügbar. Die vollständige Version war sowohl auf der Webseite als auch direkt über die Japan Pancreas Society nur auf Japanisch verfügbar und wurde aus diesem Grund ausgeschlossen. Die "Pankreaskarzinom Leitlinie; Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen" der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. ist nicht ausreichend mit wissenschaftlicher Literatur belegt und wurde aus diesem Grund ebenfalls ausgeschlossen.

2.4 Vergleich der Leitlinien und Bewertung

Um die einzelnen Leitlinien miteinander vergleichen zu können, wurden die selektierten Leitlinienempfehlungen, wie in 2.3 erläutert, anhand der Beschreibungen durch die Leitlinie über die Ausdehnung und Resektabilität, dem jeweiligen Tumorstadium nach dem TNM-System zugeordnet. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden die einzelnen TNM-Stadien in den UICC-Stadien zusammengefasst. Dabei erfolgte keine Trennung zwischen IA und IB, da diese Stadien in den Leitlinien nicht unterschieden werden und somit gleiche Empfehlungen für diese Stadien vorliegen. Die Stadien IIA und IIB wurden ebenfalls zusammengefasst in ein Stadium II, welches jedoch noch einmal weiter unterteilt wurde. Die Unterteilung erfolgte in resektable und grenzwertig- oder primär nichtresektable Primärtumore, da hierfür unterschiedliche Empfehlungen vorliegen, ohne dass dabei näher auf den Lymphknotenstatus eingegangen wird. Dieser ist über die Unterteilung des Stadiums II in A und B definiert. Es sei darauf hingewiesen, dass durch die beschriebenen Zusammenfassungen keine Informationen verloren gegangen sind.
Die Leitlinien des Cancer Care Ontario geben nur für die im jeweiligen Titel genannten klinischen Situationen Empfehlungen und decken damit nicht die gesamten in dieser Arbeit betrachteten Therapieoptionen des Pankreaskarzinoms ab. Für die Empfehlungen des ersten Teils "Chemotherapy or Radiotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma" werden die Kriterien der Resektabilität in der Leitlinie nicht näher definiert. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Auswertung diese Empfehlungen

lediglich auf das Stadium IA und IB angewandt, da keine eindeutige Zuordnung für das Stadium II möglich war.

Die Einteilung der Empfehlungen in Grade wurde wie folgt definiert:

Tabelle 5: Empfehlungsschlüssel

Grad	Empfehlung
0	keine (eindeutige) Aussage
1	ist empfohlen
2	kann durchgeführt werden
3a	wird nicht empfohlen
3b	Wird nur in klinischen Studien empfohlen

Grad 0 kam zur Anwendung wenn eine Therapieoption nicht erwähnt wurde oder keine Wertung im Sinne einer Empfehlung zur Anwendung aus der Leitlinie zu erkennen war. Grad 1 beinhaltet eine klare Befürwortung der jeweiligen Therapieoption. Im Gegensatz dazu wurde eine Therapieoption mit Grad 2 bewertet, wenn diese mit Vorbehalt empfohlen wurde oder nur für eine bestimmte Patientengruppe, beispielsweise bei über 75-80-Jährigen oder Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand. Therapieoptionen erhielten Grad 3a wenn eine klare Nichtempfehlung in der Leitlinie vorlag. Wenn eine Leitlinie eine Therapieoption als nicht ausreichend durch klinische Studien belegt darstellte, um eine Empfehlung oder nicht Empfehlung aussprechen zu können, wurde dies mit Grad 3b bewertet.

Die einzelnen Therapieoptionen wurden als Überbegriff bewertet, ohne auf die speziellen Anwendungsunterschiede wie beispielsweise unterschiedliche Operationsmethoden, im Rahmen der Radiotherapie, Dosis- und Intensitätsunterschiede oder verschiedene Präparate einer Chemotherapie einzugehen.

Im Folgenden werden alle betrachteten Therapieoptionen aufgelistet:

Tabelle 6: Betrachtete Therapieoptionen

- operative Therapie
- neoadjuvante Therapie
  - neoadjuvante Radiochemotherapie
  - neoadjuvante Chemotherapie
  - neoadjuvante Radiotherapie
- intraoperativen Radiotherapie
- adjuvante Therapie
  - adjuvante Radiochemotherapie
  - adjuvante Chemotherapie
  - adjuvante Radiotherapie
- Lymphadenektomie
- Standardlymphadenektomie
- erweiterte Lymphadenektomie
- Palliative Radiochemotherapie
- Palliative Chemotherapie

2.5 Vorstellung der diskutierten medizinischen Institutionen

Um einen Überblick über die medizinischen Institutionen, deren Leitlinien für diese Arbeit ausgewählt wurden, zu bekommen, wurden diese zusammenfassend dargestellt. Dafür wurden zunächst die Institutionen einzeln beschrieben und abschließend ein Überblick über die Offenlegung des Sponsorings gegeben. Es wurden hierfür ausschließlich Informationen von den jeweiligen Webseiten verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Therapieempfehlungen in den Stadien IA und IB

In den Stadien IA und IB empfehlen alle Leitlinien übereinstimmend die operative Therapie. Auch bei der neoadjuvanten Therapie herrscht ein einheitlicher Konsens darüber, dass alle Formen dieser Therapie nicht, bzw. nicht außerhalb klinischer Studien empfohlen werden. Die belgische Leitlinie geht dabei jedoch nicht näher auf die verschiedenen Formen der neoadjuvanten Therapie ein und empfiehlt generell diese nicht außerhalb klinischer Studien anzuwenden, was am Ergebnis keine Änderung bewirkt.

Die perioperative Therapie wird von der NCCN, SEOM und KCE in diesem Stadium nicht thematisiert, die AWMF, ESDO sowie die CCO empfehlen insbesondere eine intraoperative Radiotherapie nur im Rahmen einer klinischen Studie durchzuführen.

Generell sind in den Stadien IA und IB die Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien sehr übereinstimmend, lediglich im Bereich der adjuvanten Therapie lässt sich ein Unterschied feststellen. Eine adjuvante Radiochemotherapie wird von der deutschen (AWMF) sowie der europäischen (ESDO) Leitlinie auf Grund fehlender Belege für deren Nutzen außerhalb einer klinischen Studie nicht empfohlen. Dies wird von der US amerikanischen sowie der spanischen Leitlinie weit weniger kritisch gesehen. Sie betrachten eine adjuvante Radiochemotherapie in diesem Stadium als Option. Allgemeiner Konsens herrscht darüber, dass die adjuvante Chemotherapie zu empfehlen ist. Die adjuvante Radiotherapie wird von der KCE und CCO nicht empfohlen, die anderen betrachteten Leitlinien machen hierzu keine Aussage.

Im Rahmen der operativen Therapie herrscht ein einheitlicher Konsens darüber, dass eine Standardlymphadenektomie zu empfehlen und eine erweiterte Lymphadenektomie nicht zu empfehlen ist.

Eine palliative Radiochemotherapie oder Chemotherapie, d. h. ohne einen vorausgegangenen operativen Eingriff, wird von der deutschen Leitlinie abgelehnt. In den

übrigen betrachteten Leitlinien findet sich hierfür in diesen Stadien keine Empfehlung. Siehe dazu Tabelle 7.

Tabelle 7: Vergleich der verschiedenen Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur Therapie des Pankreaskarzinoms in den Stadien IA und IB

Leitlinie / Stadium	Therapieform		DE (AWMF)	EU (ESDO)	US (NCCN)	ES (SEOM)	BE (KCE)	CA (CCO)
IA, IB	Operative Therapie		1	1	1	1	1	0
IA, IB	neoadjuvante Therapie		-	-	-	-	3b	-
IA, IB		nRCT	3b	3b	3b	3b	0	3b
IA, IB		nCT	3b	3b	3b	3b	0	3b
IA, IB		nRT	3b	3b	3b	3b	0	3b
IA, IB	perioperative Therapie		-	-	-	-	-	-
IA, IB		IORT	3b	3b	0	0	0	3b
IA, IB	Adjuvante Therapie		-	-	-	-	-	-
IA, IB		aRCT	3b	3b	1	2	0	0
IA, IB		aCT	1	1	1	1	1	1
IA, IB		aRT	0	0	0	0	3a	3a
IA, IB	LAD		-	-	-	-	-	-
IA, IB		Standard LAD	1	1	1	1	1	0
IA, IB		Erweiterte LAD	3a	3a	3a	0	3a	0
IA, IB	Palliative RCT	-	3a	0	0	0	0	0
IA, IB	Palliative CT	-	3a	0	0	0	0	0

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V; ESDO: European Society of Digestive Oncology; NCCN: Natioal Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; CCO: Cancer Care Ontario; nRCT: neoadjuvante Radiochemotherapie; nCT: neoadjuvante Chemotherapie; nRT: neoadjuvante Radiotherapie; IORT: intraoperative Radiotherapie; aRCT: adjuvante Radiochemotherapie, aCT: adjuvante Chemotherapie; aRT: adjuvante Radiotherapie; LAD: Lymphadenektomie; RCT: Radiochemotherapie; CT: Chemotherapie

3.2 Therapieempfehlungen im Stadium II

3.2.1 Resektabler Primärtumor

Für resektable Primärtumore des Stadiums II herrscht Konsens darüber, dass die operative Therapie generell zu empfehlen ist, wobei die europäische Leitlinie eine operative Therapie nicht bei allen Patienten im Stadium II empfiehlt. Zwischen IIA und IIB wird hierbei jedoch in allen Leitlinien nicht näher differenziert, sondern lediglich auf die Resektionskriterien der NCCN hingewiesen und diese befürwortet.

Im Bereich der neoadjuvanten Therapie herrscht ebenfalls Einstimmigkeit darüber, dass diese nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden sollen. Wie in den Stadien IA und IB geht die belgische (KCE) Leitlinie hierbei jedoch nicht näher auf die neoadjuvanten Therapieformen ein und empfiehlt lediglich allgemein eine neoadjuvante Therapie nicht außerhalb klinischer Studien durchzuführen.

Bei der perioperativen Therapie herrscht Einigkeit zwischen der deutschen (AWMF) und der europäischen (ESDO) Leitlinie darüber, dass vor allem eine intraoperative Radiotherapie nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden soll. Die übrigen Leitlinien machen hierüber keine Aussage.

Eine große Differenz in den Empfehlungen zeigt sich wie auch schon bei den Stadien IA und IB im Bereich der adjuvanten Radiochemotherapie. Diese wird von der spanischen Leitlinie (ESMO) insbesondere für Patienten mit großen Tumoren, Lymphknotenbefall, Residualtumore oder nach R1-Resektion, sowie ganz allgemein von der US-amerikanischen (NCCN) Leitlinie empfohlen. Hingegen die deutsche (AWMF) und die europäische (ESDO) Leitlinie empfehlen diese Form der adjuvanten Therapie aus denselben Gründen wie bereits im Stadium IA und IB besprochen nur im Rahmen klinischer Studien. Die belgische Leitlinie macht dies bezüglich keine Aussage.

Die adjuvante Chemotherapie wird von allen Leitlinien empfohlen.

Eine adjuvante Radiochemotherapie wird von der belgischen Leitlinie nicht empfohlen, während die anderen Leitlinien hierzu keine Aussage machen.

Es herrscht einheitlicher Konsens darüber, dass eine Standardlymphadenektomie zu empfehlen ist und weitestgehender Konsens darüber, dass eine erweiterte

Lymphadenektomie nicht empfohlen wird (ESMO keine Aussage). Eine Radiochemotherapie ohne vorausgegangene Operation wird in diesem Stadium von der deutschen (AWMF) und der europäischen Leitlinie (ESDO) nicht empfohlen, die übrigen machen dazu keine Aussage. Ebenfalls keine Aussage wird mehrheitlich zur rein palliativen Chemotherapie in diesem Stadium gemacht, die lediglich von der deutschen Leitlinie (AWMF) nicht empfohlen wird. Siehe hierzu Tabelle 8.

Tabelle 8: Vergleich der verschiedenen Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur Therapie des Pankreaskarzinoms im Stadium II bei resektablem Primärtumor

Leitlinie / Stadium	Therapieform		DE (AWMF)	EU (ESDO)	US (NCCN)	ES (SEOM)	BE (KCE)	CA (CCO)
II	Operative Therapie		2	2	1	1	1	0
II	neoadjuvante Therapie		-	-	-	-	3b	-
II		nRCT	3b	3b	3b	3b	0	0
II		nCT	3b	3b	3b	3b	0	0
II		nRT	3b	3b	3b	3b	0	0
II	perioperative Therapie.		-	-	-	-	-	-
II		IORT	3b	3b	0	0	0	0
II	Adjuvante Therapie		-	-	-	-	-	-
II		aRCT	3b	3b	1	2	0	0
II		aCT	1	1	1	1	1	0
II		aRT	0	0	0	0	3a	0
II	LAD	-	-	-	-	-	-	-
II		Standard LAD	1	1	1	1	1	0
II		Erweiterte LAD	3a	3a	3a	0	3a	0
II	Palliative RCT	-	3a	3a	0	0	0	0
II	Palliative CT	-	3a	0	0	0	0	0

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V; ESDO: European Society of Digestive Oncology; NCCN: Natioal Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; CCO: Cancer Care Ontario; nRCT: neoadjuvante Radiochemotherapie; nCT: neoadjuvante Chemotherapie; nRT: neoadjuvante Radiotherapie; IORT: intraoperative Radiotherapie; aRCT: adjuvante Radiochemotherapie, aCT: adjuvante Chemotherapie; aRT: adjuvante Radiotherapie; LAD: Lymphadenektomie; RCT: Radiochemotherapie; CT: Chemotherapie; Auf Grund fehlender Kriterien zur Resektabilität nicht ausgewertete Leitlinie

3.2.2 Grenzwertig- oder primär nichtresektabler Primärtumor

Im Stadium IIB wird die operative Therapie von allen Leitlinien (ESDE, NCCN, ESDO, KCE) so bewertet, dass eine operative Therapie durchgeführt werden kann.

Die neoadjuvante Radiochemotherapie sowie die Neoadjuvante Chemotherapie wird von den Leitlinien, die hierzu eine Empfehlung machen (d. h. AWMF, ESDO, NCCN, SEOM, KCE) so bewertet, dass sie in diesem Stadium durchgeführt werden kann. Eine neoadjuvante Radiotherapie wird von der deutschen (AWMF), der europäischen (ESMO) und der spanischen Leitlinie (SEOM) jedoch nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen, wohingegen die übrigen Leitlinien hierzu keine Aussage machen.

Die intraoperative Radiotherapie wird von der deutschen (AWMF) sowie der europäischen (ESDO) Leitlinie nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen. Im Gegensatz dazu besagt die US-amerikanische Leitlinie, dass diese Form der perioperativen Therapie in diesem Stadium auch außerhalb klinischer Studien durchgeführt werden kann.

Eine adjuvante Radiochemotherapie im Stadium II bei grenzwertig oder primär nicht resektablem Primärtumor durchzuführen, wird von der deutschen (AWMF) sowie der europäischen (ESDO) Leitlinie nur in klinischen Studien empfohlen. Die US-amerikanische (NCCN) und die spanische (SEOM) Leitlinie empfiehlt sie als Alternative zur adjuvanten Chemotherapie.

Die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie wird in diesem Stadium von allen Leitlinien empfohlen.

Die belgische Leitlinie empfiehlt in diesem Stadium keine adjuvante Radiotherapie durchzuführen, während die übrigen Leitlinien hierüber keine Aussage machen.

Im Rahmen der operativen Therapie wird im überwiegenden Konsens (belgische (KCE) Leitlinie macht hierzu keine Angabe) eine Standardlymphadenektomie empfohlen sowie eine erweiterte Lymphadenektomie mehrheitlich abgelehnt. Die spanische (SEOM) und belgische (KCE) Leitlinie machen keine Aussage.

Die Anwendung einer alleinigen Radiochemotherapie ohne Operation kann laut der europäischen und der US-amerikanischen Leitlinie bei diesen Patienten durchgeführt werden, wohingegen die deutsche Leitlinie dies nicht empfiehlt. Die anderen Leitlinien machen diesbezüglich keine Aussage.

Die palliative Chemotherapie im Stadium II bei grenzwertig- oder primär nichtresektablem Primärtumor wird von der deutschen Leitlinie nicht empfohlen. Die übrigen machen hierzu keine Aussage.

Tabelle 9 :Vergleich der verschiedenen Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur Therapie des Pankreaskarzinoms im Stadium II bei grenzwertig- oder primär nicht resektablem Primärtumor

Leitlinie / Stadium	Therapieform		DE (AWMF)	EU (ESDO)	US (NCCN)	ES (SEOM)	BE (KCE)	CA (CCO)
IIB	Operative Therapie		2	2	2	2	2	0
IIB	neoadjuvante Therapie		-	-	-	-	-	-
IIB		nRCT	2	2	2	2	2	0
IIB		nCT	2	2	2	2	2	0
IIB		nRT	3b	3b	0	3b	0	0
IIB	perioperative Therapie		-	-	-	-	-	-
IIB		IORT	3b	3b	2	0	0	0
IIB	Adjuvante Therapie		-	-	-	-	-	-
IIB		aRCT	3b	3b	1	1	0	0
IIB		aCT	1	1	1	1	1	0
IIB		aRT	0	0	0	0	3a	0
IIB	LAD	-	-	-	-	-	-	-
IIB		Standard LAD	1	1	1	1	0	0
IIB		Erweiterte LAD	3a	3a	3a	0	0	0
IIB	Palliative RCT	-	3a	2	2	0	0	0
IIB	Palliative CT	-	3a	0	0	0	0	0

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V; ESDO: European Society of Digestive Oncology; NCCN: Natioal Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; CCO: Cancer Care Ontario; nRCT: neoadjuvante Radiochemotherapie; nCT: neoadjuvante Chemotherapie; nRT: neoadjuvante Radiotherapie; IORT: intraoperative Radiotherapie; aRCT: adjuvante Radiochemotherapie, aCT: adjuvante Chemotherapie; aRT: adjuvante Radiotherapie; LAD: Lymphadenektomie; RCT: Radiochemotherapie; CT: Chemotherapie

3.3 Therapieempfehlungen im Stadium III (lokal fortgeschrittener nicht resektabler Primärtumor)

Die operative Therapie nicht resektabler Primärtumoren im Stadium III wird einheitlich abgelehnt, wobei die spanische (SEOM) und die kanadische (CCO) Leitlinie hierzu keine Aussage machen.

Obwohl die operative Therapie in diesem Stadium generell nicht empfohlen wird, empfiehlt die deutsche Leitlinie eine adjuvante Chemotherapie auch bei diesen Patienten, wenn eine R0-Resektion vorausgegangen ist.

Eine alleinige Radiochemotherapie ohne operative Intervention wird zum Teil (SEOM, KCE und CCO) als Option gesehen. Die US-amerikanische Leitlinie betrachtet sie hingegen als Therapie erster Wahl in diesem Stadium, wohingegen die europäische (ESDO) Leitlinie noch Forschungsbedarf sieht und sie darum nur im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie empfiehlt.

Von allen Leitlinienautoren befürwortet wird in diesem Stadium eine palliative Chemotherapie.

Tabelle 10: Vergleich der verschiedenen Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur Therapie des Pankreaskarzinoms im Stadium II mit nicht resektablem Primärtumor und Stadium III

Leitlinie / Stadium	Therapieform		DE (AWMF)	EU (ESDO)	US (NCCN)	ES (SEOM)	BE (KCE)	CA (CCO)
III	operative Therapie		3a	3a	3a	0	3a	0
III	neoadjuvanteTherapie		-	-	-	-	-	-
III		nRCT	0	0	0	0	0	0
III		nCT	0	0	0	0	0	0
III		nRT	0	0	0	0	0	0
III	perioperative Therapie		-	-	-	-	-	-
III		IORT	0	0	0	0	0	0
III	Adjuvante Therapie		-	-	-	-	-	-
III		aRCT	0	0	0	0	0	0
III		aCT	1	0	0	0	0	0
III		aRT	0	0	0	0	0	0
III	LAD		-	-	-	-	-	-
III		Standard LAD	0	0	0	0	0	0
III		Ausgedehnte LAD	0	0	0	0	0	0
III	Palliative RCT		0	3b	1	2	2	2
III	Palliative CT		1	1	1	1	1	2

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V; ESDO: European Society of Digestive Oncology; NCCN: Natioal Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; CCO: Cancer Care Ontario; nRCT: neoadjuvante Radiochemotherapie; nCT: neoadjuvante Chemotherapie; nRT: neoadjuvante Radiotherapie; IORT: intraoperative Radiotherapie; aRCT: adjuvante Radiochemotherapie, aCT: adjuvante Chemotherapie; aRT: adjuvante Radiotherapie; LAD: Lymphadenektomie; RCT: Radiochemotherapie; CT: Chemotherapie

3.4 Therapieempfehlungen im Stadium IV

Bei vorhandenen Fernmetastasen herrscht ein mehrheitlicher Konsens darüber, dass eine operative Therapie nicht zu empfehlen ist (KCE und CCO machen hierzu keine Aussage). Im Rahmen der rein palliativen Behandlung wird die CT einheitlich empfohlen.

Tabelle 11: Vergleich der verschiedenen Leitlinien bezüglich ihrer Empfehlungen zur Therapie des Pankreaskarzinoms im Stadium IV

Leitlinie / Stadium	Therapieform		DE (AWMF)	EU (ESDO)	US (NCCN)	ES (SEOM)	BE (KCE)	CA (CCO)
IV	Operative Therapie		3a	3a	3a	0	3a	0
IV	neoadjuvante Therapie		-	-	-	-	-	-
IV		nRCT	0	0	0	0	0	0
IV		nCT	0	0	0	0	0	0
IV		nRT	0	0	0	0	0	0
IV	perioperative Therapie		-	-	-	-	-	-
IV		IORT	0	0	0	0	0	0
IV	Adjuvante Therapie		-	-	-	-	-	-
IV		aRCT	0	0	0	0	0	0
IV		aCT	0	0	0	0	0	0
IV		aRT	0	0	0	0	0	0
IV	LAD	-	-	-	-	-	-	-
IV		Standard LAD	0	0	0	0	0	0
IV		Ausgedehnte LAD	0	0	0	0	0	0
IV	Palliative RCT		0	0	0	0	0	0
IV	Palliative CT		1	1	1	1	1	1

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V; ESDO: European Society of Digestive Oncology; NCCN: Natioal Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; CCO: Cancer Care Ontario; nRCT: neoadjuvante Radiochemotherapie; nCT: neoadjuvante Chemotherapie; nRT: neoadjuvante Radiotherapie; IORT: intraoperative Radiotherapie; aRCT: adjuvante Radiochemotherapie, aCT: adjuvante Chemotherapie; aRT: adjuvante Radiotherapie; LAD: Lymphadenektomie; RCT: Radiochemotherapie; CT: Chemotherapie

3.5 Vorstellung der medizinischen Institutionen

Um einen Überblick über die medizinischen Institutionen, deren Leitlinien für diese Arbeit ausgewählt wurden, zu bekommen, sollen diese im Folgenden kurz vorgestellt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass hierfür ausschließlich Informationen von deren Internetauftritten verwendet wurden.

3.5.1 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) besteht seit 1962 in Deutschland. Die Idee ist, als nicht eingetragener, gemeinnütziger Verein, gemeinsame Interessen besser gegenüber staatlichen Institutionen und Körperschaften der ärztlichen Selbstverwaltung vertreten zu können. Ihre Ziele sind selbst definiert und umfassen im Wesentlichen die Erarbeitung von Empfehlungen und Resolutionen, um die Interessen der medizinischen Wissenschaft verstärkt in der Öffentlichkeit, insbesondere im politischen Raum, zur Geltung bringen zu können. Seit 1995 wird die Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie durch die jeweiligen medizinischen Fachgesellschaften von der AWMF koordiniert. In regelmäßigen Abständen und bei Bedarf werden diese aktualisiert. Die Leitlinien sind auf der Webseite der AWMF veröffentlicht.
Die Finanzierung der AWMF erfolgt nach Angaben der Arbeitsgemeinschaft durch Mitgliedsbeiträge der Fachgesellschaften, Zuwendungen des Partners Deutsche Krebshilfe im Rahmen der Onkologischen Leitlinien sowie Spenden aus der Pharmaindustrie [56].

3.5.2 European Society of Digestive Oncology - ESDO

Die European Society of Digestive Oncology (ESDO) definiert sich als gemeinnütziger, wissenschaftlicher und lehrender Verein. Seine Aktivitäten erstrecken sich über ganz Europa. Der Verein setzt sich aus einzelnen Mitgliedern, nationalen Gesellschaften und Forschungsgruppen der digestiven Onkologie zusammen [16].

Als Ziele hat sich der Verein die Verbesserung und Verbreitung der medizinischen Behandlung gastrointestinaler Tumore gesetzt, insbesondere in multidisziplinären evidenzbasierten Behandlungsansätzen und deren Prävention und Früherkennung voranzutreiben. Des Weiteren soll die Forschung im Bereich der Onkologie des Gastrointestinaltraktes vorangetrieben und auf diesem Gebiet Leitlinien und Empfehlungen entwickelt werden, um das Patientenwohl zu fördern. Außerdem sollen wissenschaftliche Veröffentlichungen erfolgen [17].

Die Finanzierung erfolgt durch Mitgliedsbeiträge, Geld- und Sachspenden, Finanzierung und Hinterlassenschaften von Institutionen, Stiftungen oder anderen Quellen, Einkommen aus Forschung und Beratertätigkeiten oder Lehrzuschüsse nationaler sowie internationaler Organisationen und Einnahmen durch Veranstaltungen [19]. Als dauerhafte Sponsoren werden fünf Pharmaunternehmen (Lilly, Bayer, Roche, Merck Serono und Merck) genannt, die jeweils eine Stimme in der Generalversammlung erhalten [18].

3.5.3 National Comprehensive Cancer Network - NCCN

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) definiert sich seit 1995 in den Vereinigten Staaten als gemeinnütziger Verband. Heute umfasst er nach eigenen Angaben 25 der weltweit führenden Krebszentren, die sich alle in den USA befinden. Der Verband widmet sich der Krankenversorgung, Forschung und Ausbildung und möchte so die Qualität und Effektivität der Krebsbehandlung verbessern. Die Idee des Verbandes ist es, weltweit die Krebsbehandlung zu definieren und deren Verbesserung voranzutreiben [58].

Die Finanzierung der Stiftung wird auf der Webseite nicht offengelegt, jedoch gibt es für Firmen die Option Sponsor zu werden oder ihre Produkte und Dienstleistungen in dem alle zwei Wochen erscheinenden elektronischen Newsletter vorzustellen [58, 59].

3.5.4 Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM

Die Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ist seit 1987 eine nationale wissenschaftliche Organisation, die heute aus über 1700 Onkologen besteht, die das

gemeinsame Ziel verfolgen, den Kampf gegen Krebs voranzutreiben. Die Organisation sieht es als ihre Aufgabe, den Kenntnisstand der wissenschaftlichen Experten ständig zu aktualisieren und fördert aus diesem Grund den Austausch zwischen nationalen und internationalen Experten. Sie sieht sich als Maßstab für die Beurteilung der Onkologie in Spanien und verbessert diese durch die Förderung klinischer Studien und Krebsforschung. Die Organisation sieht es als ihre Aufgabe die verschiedenen Interessensgruppen (Mediziner, Gesundheitsverwaltung, Patienten, Öffentlichkeit, Pharmaindustrie und Medien) der Onkologie auf dem aktuellen Stand zu halten und zu schulen [73, 74].

3.5.5 Belgian Health Care Knowledge Centre - KCE

Das Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) ist eine staatliche Institution, die seit 2002 besteht. Sie sieht ihre Aufgaben darin, Studien durchzuführen und Gutachten zu schreiben, um politische Entscheidungsträger auf dem Gebiet der Krankenversorgung und Krankenversicherung zu beraten. Dabei richtet sich ihre Forschung auf die Schwerpunkte Analyse klinischer Methoden, Entwicklung von Empfehlungen für die Erstellung von Regeln zur Durchführung klinischer Studien, Prüfung von Verfahren im Gesundheitswesen sowie die Finanzierung und Organisation im Gesundheitswesen. Das Gremium setzt sich aus politischen Institutionen des Gesundheitswesens, Patientenvereinigungen, Industrie, Universitäten und wissenschaftliche Institutionen des Gesundheitssystems zusammen [42].

3.5.6 Cancer Care Ontario - CCO

Das Cancer Care Ontario (CCO) ist eine seit 1997 bestehende Behörde in der Provinz Ontario, Kanada, die sich als Aufgabe gesetzt hat, die Qualität und die stetige Optimierung von Prävention und Diagnostik voranzutreiben sowie die Förderung der Pflege von Patienten mit Krebs oder chronischen Lebererkrankungen zu verbessern. Es werden von ihr Krebspräventions- und Krebsscreeningprogramme für die Provinz Ontario entwickelt [7].

3.5.7 Übersicht der Sponsoren

Abschließend soll in der folgenden Tabelle 12 noch eine Zusammenfassung des Sponsorings der einzelnen Fachgesellschaften gegeben werden, sofern die Finanzierung auf der Webseite angegeben wurde. Bei der AWMF und der ESDO werden fast ausschließlich Pharmaunternehmen als Sponsoren angeführt, die übrigen Fachgesellschaften geben keine Informationen über ihre Finanzierung an.

Tabelle 12: Übersicht der Sponsoren

Leitlinie (Fachgesellschaft)	Sponsoren
DE (AWMF) [56]	Bayer, Sanofis-Aventis, Glaxo Smith Kline, Pfizer, B. Braun Melsungen, Ethicon, Novartis, MHP Verlag, Boehringer Ingelheim, MSD Merck
EU (ESDO) [18]	Lilly, Bayer, Roche, Merck Serono, Merck - Haben jeweils eine Stimme in der Generalversammlung
US (NCCN) [58, 59]	Finanzierung nicht offen gelegt
ES (ESDO) [73, 74]	Finanzierung nicht offen gelegt
BE (KCE) [42]	Staatliche Institution, eventuelles Sponsoring nicht offen gelegt
CA (CCO) [7]	Staatliche Institution, eventuelles Sponsoring nicht offen gelegt

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V; ESDO: European Society of Digestive Oncology; NCCN: Natioal Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; CCO: Cancer Care Ontario

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Gemeinsamkeiten und Unterschiede evidenzbasierter nationaler und internationaler Leitlinien im Bereich der kurativen und palliativen Therapie herauszuarbeiten. Die Einstufung der Empfehlungen der Leitlinien und deren Vergleich erfolgte durch eine einzige Person nach festgelegten Kriterien. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass die Einstufung der Empfehlungen vergleichbar war.

4.1.1 Literaturrecherche

Leitlinien werden meist auf den Internetauftritten der Fachgesellschaften in eigenen Datenbanken veröffentlicht und finden sich nur selten in wissenschaftlichen Zeitschriften. Aus diesem Grund ist die Suche nach Leitlinien über Ovid unvollständig und wurde über spezifische Datenbanken erweitert, wie es im "Manual zur Erstellung systematischer Leitlinien" des deutschen Cochrane-Zentrums, der AWMF und dem ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin empfohlen ist [12].

4.1.2 Einschlusskriterien

Um wissenschaftliche Arbeiten möglichst vielen Menschen auf der Welt zugänglich zu machen, werden diese in der Regel auf Englisch publiziert [6, 55]. Auf Grund dieser Annahme und um Fehler im Rahmen einer Übersetzung zu vermeiden, wurden die Sprachen der zu vergleichenden Leitlinien auf Deutsch und Englisch festgelegt.
Häufig werden in klinischen Empfehlungen einzelne Expertenmeinungen dargestellt. Damit ist das Handeln derer, die diese Empfehlungen im Praxisalltag umsetzen, nicht auf eine evidenzbasierte wissenschaftliche Grundlage gestützt, sondern repräsentiert gegebenenfalls die persönliche Meinung der Experten, die im täglichen Handeln unter Umständen wenig mit dieser Fragestellung zu tun haben [63, 66]. Aus diesem Grund wurden nur Arbeiten eingeschlossen deren Empfehlungen größtenteils durch wissenschaftliche Literatur belegt sind.

Um die Aktualität der Empfehlungen zu gewährleisten wurde festgelegt, dass keine Leitlinien mit einem Veröffentlichungsdatum vor dem 01.01.2006 eingeschlossen werden sollten. Dieses Datum wurde ausgewählt, um in einer noch geplanten Arbeit die Ergebnisse dieser Dissertation mit den Resultaten anderer Leitlinienvergleiche wie zur Therapie des Colonkarzinoms etc. gegenüberstellen zu können.

4.1.3 Vergleich der Leitlinien und Bewertung

Die Empfehlungen der Leitlinien sind zum größten Teil über die Abstufungen "sollte" und "kann" festgehalten wobei diese den Korridor für die Entscheidungsfreiheit weiter öffnen als dies über "soll" oder gar "muss" der Fall gewesen wäre. Eine zusätzliche Einteilung der Empfehlungen in Evidenzgrade, zur Erleichterung der Beurteilung welche wissenschaftliche Aussagekraft hinter einer Empfehlung steckt, fehlt bei der spanischen und der kanadischen Leitlinie.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Empfehlungen der einzelnen Leitlinien zeigen insbesondere in den ganz frühen und den ganz späten Stadien ein übereinstimmendes Bild. Jedoch gibt es in den Stadien I-II Divergenzen hinsichtlich einer Empfehlung zur adjuvanten Radiochemotherapie, im Stadium II bei grenzwertig resektablen Tumoren im Bereich der IORT sowie im Stadium III bezüglich der palliativen RCT. Diese Gemeinsamkeiten und Differenzen sollen im Folgenden erörtert werden.

4.2.1 Operative Therapie im Stadium I-II

Es herrscht Konsens unter den Leitlinienautoren darüber, dass eine Resektion mit adjuvanter Chemotherapie in den Stadien I und II zu empfehlen ist. Dabei wird das chirurgische Vorgehen sehr einheitlich beschrieben und auch mit Quellen belegt. Die generelle Frage, ob eine chirurgische Therapie zu empfehlen ist, wird von allen mit einem klaren Ja beantwortet. Eine wissenschaftliche Begründung dafür fehlt aber in den meisten Leitlinien:

Die **deutsche Leitlinie** gibt nur eine Studie (n= 42 Patienten) von Doi an, in der die chirurgische Resektion mit einer Radiochemotherapie verglichen wird. Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen nachdem einer Interimsanalyse zeigte, dass das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe der operativen Therapie deutlich verlängert war (22,6 Mo vs. 10,8 Mo) [14].

Die **europäische Leitlinie** gibt die radikale Operation als einzig kurative Maßnahme an, ohne dies mit Literaturquellen zu belegen. Es wird lediglich die Art und Weise der Operation, je nach Lokalisation des Tumors, mittels eines Reviews der Cochrane Database belegt [13].

Die **US-amerikanische Leitlinie** beschreibt die Resektion als einzig potenziell kurative Therapie und bezieht sich dabei auf einen Artikel aus dem Lancet von Li, D. nach dem nur 15-20% der Tumore resektabel sind und davon wiederum überleben nur etwa 20% bis zu 5 Jahre [47]. Eine klinische Studie als Beleg fehlt hier.

Die **spanische Leitlinie** beschreibt die radikale Pankreasresektion als Standardbehandlungsoption für lokalisiert resektable Tumore. Eine Literaturstelle wird für diese Aussage nicht angegeben.

Die **belgische Leitlinie** legt offen, dass es keine randomisierten Studien zu geben scheint, die die chirurgische Resektion mit keiner Resektion oder anderen Behandlungsmodalitäten vergleicht. Diese Aussage wird indirekt durch die übrigen Leitlinien bestätigt, die keine oder nur eine Quellenangeben für die Empfehlung der operativen Therapie machen.

4.2.2 Adjuvante Chemotherapie im Stadium I-II

Unübersichtliche Unterschiede gibt es jedoch bei der genaueren Betrachtung der adjuvanten Chemotherapie in Bezug auf das Therapieschema, das heißt welche Wirkstoffe in welcher Abfolge in welchem zeitlichen Rahmen verabreicht werden. Wie lässt sich dies erklären? Es kann zu Beginn der Therapie immer nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, da die aktuell zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren lediglich eine Sensitivität, von 70-95% aufweisen. Die Sensitivität gibt an wie viel Prozent der erkrankten Patienten als erkrankt erkannt werden

[31, 62]. Eine abschließende Diagnose lässt sich erst nach der histologischen Untersuchung, d.h. erst im Verlauf der Behandlung, stellen.

Eine Operation wird sowohl beim Adenokarzinom als auch beim periampullären Pankreaskarzinom durchgeführt. Folglich wird bei einer Pankreasresektion das Tumorgewebe entfernt, unabhängig davon welchen Ursprungs es ist. Es tritt also in jedem Fall eine Besserung ein. Eine Chemotherapie hingegen setzt möglichst gezielt auf ganz bestimmte krankheitsverursachende Zellen an. Ist der Tumor anderen Ursprungs ist das Chemotherapeutikum weniger wirksam oder gar unwirksam. Die richtige Diagnosestellung ist für die Wirkung und den Erfolg des Chemotherapeutikums folglich entscheidend. Die unübersichtlichen Unterschiede in der Anzahl und Art der Dosierung der Chemotherapeutika unter den Leitlinien lässt vermuten, dass es wissenschaftlich noch nicht ausreichend belegt ist, welche Kombination und Dosierung den entscheidenden Erfolg in der Behandlung des Pankreaskarzinoms bringt, sofern dieser überhaupt existiert. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass bei einer Resektion entnommenes Tumorgewebe vor Beginn der Chemotherapie im Labor auf ein Ansprechen untersucht werden kann [54].

4.2.3 Adjuvante Radiochemotherapie im Stadium IA und IB

Im Stadium IA und IB wird die adjuvante Radiochemotherapie von der deutschen und der europäischen Leitlinie nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen. Dahingegen besagen die US-amerikanische sowie die spanische Leitlinie, dass eine adjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden kann.

In der **deutschen Leitlinie** werden 15 klinische Studien diskutiert. Die deutsche Leitlinie setzt sich als einzige Leitlinie mit den Studien, die als Grundlage der Empfehlung dienen, kritisch auseinander. Betrachtet werden im Einzelnen das Studiendesign, die Durchführung und die Auswahl der Patienten. Insgesamt scheinen die Kritikpunkte schlüssig zu sein. Die Verfasser der Leitlinie sehen es als problematisch, dass die Studien sich zum Teil nicht nur auf das duktale Pankreaskarzinom beschränken, sondern auch seltenere Formen, wie das periampulläre Karzinom, mit besserer Prognose einschließen [43, 45, 72]. Dadurch erschweren sich Rückschlüsse für Ergebnisse des duktalen Pankreaskarzinoms. Eine hundertprozentige Diagnosestellung zu Beginn der Therapie ist

jedoch schwierig und ist zum Teil nur intraoperativ und erst nach Resektion möglich, wobei sie auch histologisch nicht so einfach zu stellen ist. Dies sieht man an einem Erfahrungsbericht der Mayo Clinic: Von 186 Duodenopankreatektomien aufgrund eines duktalen Adenokarzinoms zeigte sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 16,7% (31 Patienten). Von diesen 31 Patienten wurden die histologischen Schnitte des Primärtumors von externen und internen Gutachtern erneut überprüft. Das Resultat der Überprüfung war, dass die Diagnose bei 12 Patienten in das prognostisch deutlich besser einzustufende periampulläre sowie das neuroendokrine Karzinom geändert wurde [62].

Es wird in der Empfehlung jedoch nicht auf spezifische Stadien eingegangen. Vielmehr wird eine generelle Empfehlung formuliert, dass nach einer erfolgten R0- und R1-Resektion eine Radiochemotherapie nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden sollte [45]. Dies liegt daran, dass die betrachteten Studien sich häufig nicht auf bestimmte Stadien beschränken, sondern erst nach einer erfolgten Operation die Patienten stadienunabhängig randomisieren. Es ist nun die Interpretation der Autorin, dass in den meisten Fällen im Stadium IA und IB eine Operation durchgeführt werden kann, die sehr häufig eine R0-Resektion zum Ergebnis hat und somit diese Empfehlung für dieses Stadium angewandt werden kann.

Die **europäische Leitlinie** gibt die generelle Empfehlung eine adjuvante Radiochemotherapie nicht außerhalb klinischer Studien durchzuführen. Dabei geht sie jedoch nicht näher auf das Stadium des Pankreaskarzinoms oder dessen Resektionsergebnis ein [71]. Als Hintergrund wird nur eine einzige Studie, die ESPAC1-Studie, angegeben. In dieser prospektiven Studie, mit 289 Patienten auf 4 Therapiearme verteilt, sind Neoptolemos et al. 2004 zu dem Schluss gekommen, dass eine adjuvante Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil bringt, wohingegen eine adjuvante Radiochemotherapie dem Patienten sogar eher schadet. Eingeschlossen wurden in diese Studie Patienten die einer kompletten makroskopischen Resektion unterzogen worden waren, d. h. sowohl R0 als auch R1-resezierte Patienten [61]. Da die meisten Patienten im Stadium IA und IB operiert werden können, wurde die Empfehlung diesem Stadium zugeordnet.

Die **US-amerikanische** Leitlinie formuliert bezüglich der adjuvanten Radiochemotherapie keine eindeutige Empfehlung, in welchem Stadium diese durchgeführt werden kann oder soll. Jedoch wird nach erfolgreicher Resektion ohne vorausgegangene neoadjuvante Therapie eine Radiochemotherapie gleichwertig im Therapiealgorithmus mit einer Chemotherapie empfohlen. Als Quellen werden jedoch nur Studien angegeben, die entweder eine Form der Radiochemotherapie mit einer anderen Form der Radiochemotherapie vergleichen, keine adjuvante Radiochemotherapie mit einer adjuvanten Radiochemotherapie oder zwei Formen der adjuvanten Radiochemotherapie mit keiner adjuvanten Radiochemotherapie vergleichen [9, 32, 60, 69]. D. h. keine Studie vergleicht die adjuvante Radiochemotherapie mit einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie. Es fehlen folglich Studien, die zeigen, dass die adjuvante Radiochemotherapie der adjuvanten Chemotherapie alleine überlegen ist, da eine alleinige adjuvante Radiotherapie keinen Benefit zu bringen scheint. So stellt sich die Frage, ob der positive Effekt, der aus den Studien geschlossen wird, nicht durch die Chemotherapie hervorgerufen wird und eine Chemotherapie alleine für den Patienten dann die bessere Option wäre.

Die **spanische Leitlinie** lehnt sich in diesem Punkt stark an die US-amerikanische an. So unterstreicht die Leitlinie, dass die adjuvante Radiochemotherapie in den USA durchaus als Standardtherapie betrachtet wird und beruft sich dabei auf die zwei großen klinischen Studien der Mayo Clinic und des John Hopkins Hospitals mit jeweils 472 und 616 Patienten, die auch von der US-amerikanischen Leitlinie herangezogen wurden sowie eine kleinere prospektive GITSG Studie mit 43 Teilnehmern [9, 32, 41]. Auf der anderen Seite hebt sie jedoch hervor, dass die adjuvante Radiochemotherapie bei lokalisierten resektablen Tumoren, wie es im Stadium IA und B der Fall ist, umstritten ist und in Europa keine große Akzeptanz findet. Als Quelle wird dabei wieder die Studie von Neoptolemos et al. aus 2004 angegeben, in der wie oben bereits erwähnt, geschlussfolgert wird, eine adjuvante Radiochemotherapie könne dem Patienten eher schaden als nutzen [27]. Obwohl die Leitlinie hervorhebt, dass diese Form der Therapie in Europa kritisch betrachtet wird und selbst über Studien belegt, dass es durchaus auch Hinweise gibt, dass sie der adjuvanten Chemotherapie unterlegen ist, wird die adjuvante

Radiochemotherapie für resektable Tumore unabhängig von deren Stadium im Behandlungsalgorithmus der spanischen Leitlinie gleichwertig mit Formen der adjuvanten Therapie aufgelistet. Im Text wird dies jedoch noch eingeschränkt und die adjuvante Radiochemotherapie als individuelle Therapieoption v.a. bei Patienten mit einem Tumor im Pankreaskopf, großen Tumordurchmesser, d. h. größer als 3 cm also mindestens Stadium IB, und nach R1-Resektion, wie es von W. F. Regine empfohlen wird, dargestellt [68]. Auf Grund des nicht näher auf die Stadien eingeschränkten Therapieentscheidungsalgorithmus, der dann aber im Text eingeschränkt wird, wurde der Empfehlungsgrad 2 vergeben, da eine Empfehlung für größere Tumore vorliegt.

4.2.4 Adjuvante Radiochemotherapie im Stadium II

Wie oben bereits erwähnt, empfiehlt die **deutsche Leitlinie** für das Stadium II nach R0- und R1-Resektion eine adjuvante Radiochemotherapie (unabhängig vom Stadium) nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen [45]. Es ist nun anzunehmen, dass in diesem Stadium häufiger als im Stadium IA und IB R1-Resektionen durchgeführt werden. Da dies aber von der Empfehlung her keinen Unterschied macht, wurde die Einstufung der Empfehlung für das Stadium II gleich wie für das Stadium I vorgenommen.

Die **europäische Leitlinie** gibt wie oben erläutert eine generelle Empfehlung adjuvante Radiochemotherapie nur im Rahmen randomisierter kontrollierter klinischer Studien durchzuführen, ohne dabei eine Einschränkung auf bestimmte Stadien zu machen [71]. Siehe hierzu 4.2.3.

Die Empfehlung der **US-amerikanischen Leitlinie** wurde ebenfalls bereits im vorausgegangenen Abschnitt besprochen.

Die **spanische Leitlinie** gibt eine Empfehlung der adjuvanten Radiochemotherapie für Tumore im Bereich des Pankreaskopfes, mit Durchmessern größer als 3 cm und einer erfolgten R1-Resektion [27]. Da das Pankreaskarzinom im Stadium II größer als 3 cm sein kann, wurde hier die Therapieempfehlung mit Grad 2 bewertet. Siehe für die Literaturerläuterungen hierzu 4.2.3.

4.2.5 Intraoperative Radiochemotherapie im Stadium II bei grenzwertig resektablen oder primär nichtresektablen Tumoren

Die **deutsche Leitlinie** empfiehlt, dass eine IORT nicht außerhalb von kontrolliert klinischen Studien durchgeführt werden sollte. Als Begründung wird eine widersprüchliche Studienlage angeführt. Ruano-Ravina (Review über 15 Studien mit jeweils mind. 30 Patienten) und Zygogianni (Review über 18 Studien mit 27-210 Patienten) kommen jeweils in ihren Reviews zu dem Ergebnis, dass es keinen Hinweis gibt, dass eine IORT effektiver ist als andere Therapien bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadien des Pankreaskarzinoms [70, 81]. Weiter wird eine Studie von Nagai et al. mit 198 Patienten angeführt die beim Vergleich von IORT alleine mit einer Kombination aus IORT mit GEM-basierter CT zu dem Schluss kommt, dass die Kombinationstherapie der IORT alleine überlegen ist [57]. Auch hier stellt sich wieder die Frage, ob der positive Effekt nicht alleine von der CT herrührt, da der Vergleichsarm mit einer alleinigen adjuvante CT als Beleg, dass dies nicht der Fall ist, fehlt [45].

Die Evidenz der **europäischen Leitlinie** ist in Bezug auf diese Therapie sehr gering: Die Autoren empfehlen die IORT nicht für den Routinegebrauch, da sie noch als experimentell gesehen wird. Es handelt sich hier um eine reine Expertenmeinung, da keinerlei Studienbelege angeführt sind [71].

Die **US-amerikanische Leitlinie** besagt zu diesem Thema, dass eine IORT gemacht werden kann, wenn bei der Resektion die Resektionsränder betroffen oder nahe daran sind [60]. Als Literaturbelege ist ein Artikel von Crane aus 2003 angeführt, sowie eine über 29 Jahre angelegte retrospektive Studie mit 192 Patienten, die beide zu dem Schluss kommen, dass die IORT für die lokale Kontrolle des Pankreaskarzinoms geeignet ist und selten zu ernsten Toxizitäten führt [11, 38]. Eine Studie die über einen so langen Zeitraum läuft und dementsprechend wenig Patienten (im Schnitt 6,6 Patienten pro Jahr) rekrutieren kann, hat eine fragliche Aussagekraft. In den Ergebnissen wird darauf hingewiesen, dass sich das durchschnittliche Überleben von Jahrzehnt zu Jahrzehnt verbessert. Es ist fraglich welche Aussagekraft ein Vergleich der Ergebnisse zu Beginn der Studie mit den letzten Ergebnissen, die Jahrzehnte später erhoben wurden, hat. Die Verbesserung über einen so

großen Zeitraum lässt vermuten, dass sich innerhalb der 30 Jahre die Behandlung verändert hat und ein insgesamter Vergleich aller Daten schwierig ist.

4.2.6 Radiochemotherapie im Stadium III

Die Radiochemotherapie im Stadium III wird von der **europäischen Leitlinie** zwar für Patienten die 3 Monate mit Gemcitabine behandelt wurden und bei denen die Krankheit während dieser Zeit nicht vorangeschritten ist, als Verbesserung des Überlebens gesehen, jedoch müssen diese Daten noch in einer prospektiven klinischen Studie belegt werden. Belegt ist diese Aussage mit einer Studie von Loehrer et al. bei der 74 Patienten entweder nur Gemcitabine oder Gemcitabine in Kombination mit einer Radiotherapie bekommen haben. Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie das durchschnittliche Überleben steigert und nur eine akzeptable Toxizität verursacht [48]. Dem gegenübergestellt wird eine Studie von Barhoumi, bei der 119 Patienten entweder eine Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Cisplatin oder eine Chemotherapie mit Gemcitabine bekommen haben. Geschlussfolgert wurde hier, dass das durchschnittliche Überleben im Chemoradiotherapiearm kürzer im Vergleich zum Chemotherapiearm war [4]. Betrachtet man die Studien genauer, lassen sich die unterschiedlichen Schlussfolgerungen wohl im Therapieansatz finden: Bei Loehrer wird die Chemotherapie mit 1.8 Gy pro Tagesfraktion und einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt. Bei Barhoumi sind es hingegen 2 Gy pro Tagesfraktion und einer Gesamtdosis von 60 Gy. Jedoch wird hier auch eine andere Chemotherapie mit 5-Fluoro-Uracil und Cisplatin verabreicht. Die Autoren der **europäischen Leitlinie** ziehen ihre Empfehlung aus einem systematischen Review von Huguet aus 2009, der aus der widersprüchlichen Studienlage der 21 untersuchten Studien zu dem Ergebnis kommt, dass es keine Standardtherapie gibt, jedoch die Radiochemotherapie nach einer vorausgegangenen Chemotherapie eine viel versprechende Alternative zur alleinigen Chemotherapie zu sein scheint, sofern die Patienten keine frühen Metastasen aufweisen [36]. Aus diesem Grund wurde hier der Empfehlungsgrad 3b vergeben.

Die Autoren der **US-amerikanischen Leitlinie** empfehlen eine Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resektablem Pankreaskarzinom, die einen guten Allgemeinzustand aufweisen und während der initialen Chemotherapie keine Metastasen entwickeln [60]. Als Hintergrund dienen 17 Studien die zum Teil jedoch auch eine neoadjuvante Radiochemotherapie bei Patienten untersuchen, die dem Stadium II oder I zuzuordnen sind und damit für das Stadium III nicht aussagekräftige Ergebnisse liefern [5, 21, 51, 76]. Die Autoren der für dieses Stadium relevanten Studien, kommen zwar zum Teil zu dem Schluss, wie Loehrer 2008, dass eine Radiochemotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Gemcitabine einerseits eine deutlich höhere, jedoch in der Regel beherrschbare Toxizität birgt (41,2% gegenüber 5,7%) auf der anderen Seite jedoch eine Verbesserung des durchschnittlichen Überlebens (6,3 gegenüber 6,1 Monate) bringt [49].

Die **spanische Leitlinie** besagt, dass die meisten Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Pankreaskarzinom von einer Radiochemotherapie profitieren könnten. Die Leitlinie gibt diesbezüglich jedoch keine generelle Empfehlung auf Grund der angegebenen kontroversen Studienlage [27]. Aus diesem Grund wurde der Empfehlungsgrad 2 vergeben. Als Literatur wird die Studie von Loehrer 2008 herangezogen, die dies mit einer höheren Toxizität bei gleichzeitiger Verbesserung des durchschnittlichen Überlebens erklärt sowie dem systematischen Review von Huguet aus 2009 [36]. Siehe hierzu den Abschnitt der europäischen Leitlinie.

Die **belgische Leitlinie empfiehlt** für Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom eine Chemotherapie durchzuführen. Nach 2-3 Monaten kann basierend auf einer Evaluation eine zusätzliche Radiotherapie in Betracht gezogen werden [65]. Als Literatur werden drei systemtische Reviews angegeben, von denen einer eine Therapie mit Chemotherapeutika im Kombination mit Radiotherapie empfiehlt [15] und die beiden anderen eine Chemotherapie als beste Option sehen [75, 80].

Da die angegebene Literatur keine eindeutigen Schlussfolgerungen zulässt, wird diese Empfehlung von den Leitlinienautoren als Expertenmeinung angegeben.

Die Autoren der **kanadischen Leitlinie** empfehlen als palliative Maßnahme, medizinisch geeigneten Patienten, mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom, eine Kombination

aus Radiotherapie und Chemotherapie anzubieten [15]. Die Formulierung ist von den Autoren äußerst wage gewählt und lässt weitere Optionen offen. Aus diesem Grund wurde hier der Empfehlungsgrad 2 vergeben.

4.3 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich wesentliche Empfehlungsunterschiede nur bei den verschiedenen Radiochemotherapieansätzen finden lassen. Auf der einen Seite gibt es die generellen Befürworter kombiniert-radiochemotherapeutischer Ansätze insbesondere der adjuvanten Radiochemotherapie. Zu diesen zählen US-amerikanische Leitlinie sowie die daran stark angelehnte, jedoch deutlich kompaktere, spanische Leitlinie zählen. Dem gegenüber stehen die deutsche und die europäische Leitlinie als Kritiker dieser Therapie. Generell kann aus der kontroversen Studienlage bezüglich Radiochemotherapien geschlussfolgert werden, dass hier noch erheblicher Forschungsbedarf besteht, um Nutzen und Risiko abschließend sinnvoll gegeneinander abzuwägen. Die nationalen Unterschiede lassen vermuten, dass die Schlussfolgerungen, die aus der kontroversen Studienlage gezogen wurden, auf Unterschiede in den Wertvorstellungen unterschiedlicher Leitlinienautoren zurückzuführen sind. Zumindest liegt diese Vermutung nahe, wenn man berücksichtigt, dass sich die Ähnlichkeit der deutschen und der europäischen Leitlinie evtl. so erklären lässt, dass die Koordination und Redaktion der AWMF Leitlinie von derselben Person durchgeführt wurde, die auch der Erstautor der ESDO Leitlinie ist. Des weiteren ist dabei zu beachten, dass die European Society of Digestive Oncology als starker Befürworter der adjuvanten Chemotherapie u.a. von Lilly, dem Hersteller von Gemcitabine gesponsort wird und dieses Unternehmen, wie die vier anderen Pharmasponsoren eine Stimme in der Generalversammlung innehat.

Die größte Übereinstimmung unter den Leitlinien findet sich in den ganz frühen und den ganz späten Stadien, wohingegen die größte Streuung der Therapieempfehlungen sich im Bereich der mittleren Stadien findet. Die meisten Fälle werden in den mittleren bis späten Stadien diagnostiziert. Umso erstaunlicher ist es, dass es für diese Patienten kein international standardisiertes Vorgehen gibt, wo doch bei einer großen Patientenzahl die Standardisierung am ehesten zu erwarten gewesen wäre.

In Anbetracht der international unterschiedlich interpretierten Studienlage im Bereich der mittleren Stadien, ist allein eine mangelnde Diskrepanz im Bereich der frühen Stadien kein sicheres Zeichen für eine Evidenz basierte Medizin. Es fehlen im Moment Studien, die für alle Stadien den Stellenwert der Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie sowohl unter Studienbedingungen als auch aus Sicht der Versorgung klären.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, systematische evidenzbasierte Leitlinien unterschiedlicher internationaler medizinischer Institutionen zur kurativen Therapie des Pankreaskarzinoms systematisch gegenüberzustellen, ihre Unterschiede herauszuarbeiten und deren Ursache zu diskutieren.

Für die systematische Literaturrecherche wurde über die Onlinesuchoberfläche Ovid in den Fachdatenbanken Medline, Embase sowie The Cochrane Library gesucht. Die Suche wurde auf den Webseiten ausgewählter medizinischer Institutionen sowie über die Suchmaschinen Google und Metager erweitert. Es wurden ausschließlich Leitlinien in englischer oder deutscher Sprache aufgenommen, deren Empfehlungen durch wissenschaftliche Literatur belegt und zwischen 2006 und 2013 veröffentlicht worden sind. Die Ergebnisse der Suche wurden manuell über die Titel, Abstracts und Volltexte auf diese Kriterien hin selektiert. Für die Vergleichbarkeit der einzelnen Leitlinien untereinander wurden die selektierten Leitlinienempfehlungen anhand, ihrer Beschreibungen über die Ausdehnung und Resektabilität, dem jeweiligen Tumorstadium nach dem TNM-System (Tumor, Nodes, Metastasen) zugeordnet. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden die einzelnen TNM-Stadien in den UICC (Union internationale contre le cancer) -Stadien zusammengefasst. Die einzelnen Therapieoptionen wurden als Überbegriffe verwendet, ohne auf die speziellen Anwendungsunterschiede wie beispielsweise auf die verschiedenen Operationsmethoden oder Chemotherapieschemata einzugehen.

Für die Stadien I und II mit resektablen Primärtumoren wird die operative Therapie des Pankreaskarzinoms mit einer Standardlymphadenektomie übereinstimmend als einzige kurative Therapie in Kombination mit einer adjuvanten Chemotherapie empfohlen. Die spanische und die US-amerikanische Leitlinie befürworten darüber hinaus noch eine adjuvante Radiochemotherapie.

Grenzwertig oder primär nicht resektable Primärtumore sollen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie noch einmal auf ihre Resektabilität hin geprüft werden. Wird das

Pankreaskarzinom dann weiterhin als nicht resektabel eingestuft, wird eine palliative Chemotherapie empfohlen.

Bei vorhandenen Fernmetastasen wird von einer operativen Therapie abgeraten und ebenfalls eine palliative Chemotherapie empfohlen.

Die größte Übereinstimmung unter den Leitlinien findet sich in den ganz frühen und den ganz späten Stadien, wohingegen die größte Streuung der Therapieempfehlungen sich im Bereich der mittleren Stadien findet. Die meisten Fälle werden in den mittleren bis späten Stadien diagnostiziert. Umso erstaunlicher ist es, dass es für diese Patienten kein international standardisiertes Vorgehen gibt, wo doch bei einer großen Patientenzahl die Standardisierung am ehesten zu erwarten gewesen wäre.

In Anbetracht der international unterschiedlich interpretierten Studienlage im Bereich der mittleren Stadien, ist allein eine mangelnde Diskrepanz im Bereich der frühen Stadien kein sicheres Zeichen für eine Evidenz basierte Medizin. Es fehlen im Moment Studien, die für alle Stadien den Stellenwert der Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie sowohl unter Studienbedingungen als auch aus Sicht der Versorgung klären.

6 Literaturverzeichnis

1. Allison D, Piantadosi S, Hruban R, Dooley W, Fishman E, Yeo C, Lillemoe K, Pitt H, Lin P, Cameron J: DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. J Surg Oncol Suppl 67: 151-159 (1998)

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien: AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage-last update. http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html (20.12.2013)

3. Aune D, Greenwood D, Chan D, Vieira R, Vieira A, Navarro Rosenblatt D, Cade J, Burley V, Norat T: Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol 23: 843-852 (2012)

4. Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O, Bosset J, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremsdoerfer N, Maingon P, Bedenne L, Chauffert B: Locally advanced unresectable pancreatic cancer: Induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: Definitive results of the 2000-2001 FFCD/SFRO phase III trial. Cancer Radiother 15: 182-191 (2011)

5. Brunner T, Grabenbauer G, Kastl S, Herrmann O, Baum U, Fietkau R, Klein P, Bautz W, Schneider T, Hohenberger W, Sauer R: Preoperative Chemoradiation in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Phase II Study. Onkologie, 23: 436-442 (2000)

6. Buela-Casal G, Zych I: How to measure the internationality of scientific publications. Psicothema 24: 435-441 (2012)

7. Cancer Care Ontario: Who We Are. https://www.cancercare.on.ca/about/who/ (25.03.2014)

8. Chari S, Leibson C, Rabe K, Timmons L, Ransom J, de Andrade M, Petersen G: Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. Gastroenterology 134: 95-101 (2008)

9. Corsini M, Miller R, Haddock M, Donohue J, Farnell M, Nagorney D, Jatoi A, McWilliams R, Kim G, Bhatia S, Iott M, Gunderson L: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). J Clin Oncol 26: 3511-3516 (2008)

10. Cox M, Kopp I, König I, Lelgemann M, Müller W, Ollenschläger G, Rütters G, Sänger S, Thalau F, Thole H, Trapp H: Leitlinien-Glossar - Begrifflichkeiten und Kommentare zum Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. 20.06.2007, http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/ll-glossar.pdf (20.12.2013)

11. Crane C, Beddar A, Evans D: The role of intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer. Surg Oncol Clin N Am 12: 965-977 (2003)

12. Deutsches Cochrane-Zentrum, Arbeitsgemeinschaft der WissenschaftlichenMedizinischen Fachgesellschaften- Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin: Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien. http://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/uploads/20130523_Manual_Literaturrecherche_Final.pdf (05.01.2014)

13. Diener M, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler C, Huttner F, Antes G, Knaebel H, Buchler M: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 11: 006053 (2014)

14. Doi R, Imamura M, Hosotani R, Imaizumi T, Hatori T, Takasaki K, Funakoshi A, Wakasugi H, Asano T, Hishinuma S, Ogata Y, Sunamura M, Yamaguchi K, Tanaka M, Takao S, Aikou T, Hirata K, Maguchi H, Aiura K, Aoki T, Kakita A, Sasaki M, Ozaki M, Matsusue S, Higashide S, Noda H, Ikeda S, Maetani S, Yoshida S, Japan Pancreatic Cancer Study Group: Surgery versus radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer: Final results of a randomized multi-institutional trial. Surg Today 38: 1021-1028 (2008)

15. Earle C, Agboola O, Maroun J, Zuraw L, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group: The treatment of locally advanced pancreatic cancer: a practice guideline. Can J Gastroenterol 17: 161-167(2003)

16. ESDO - European society of digestive oncology: About us. http://www.esdo.eu/about/letter.php?navId=11 (18.03.2014)

17. ESDO - European society of digestive oncology: Our mission. http://www.esdo.eu/about/mission.php?navId=12 (18.03.2014)

18. ESDO - European society of digestive oncology: Sponsors. http://www.esdo.eu/corp_sponsors/membership.php?navId=19 (18.03.2014)

19. ESDO - European society of digestive oncology: Statutes. http://www.esdo.eu/about/statutes.php?navId=13#3 (18.03.2014)

20. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Buchler M: Most pancreatic cancer resections are R1 resections. Ann Surg Oncol 15: 1651-1660 (2008)

21. Evans D, Varadhachary G, Crane C, Sun C, Lee J, Pisters P, Vauthey J, Wang H, Cleary K, Staerkel G, Charnsangavej C, Lano E, Ho L, Lenzi R, Abbruzzese J, Wolff R: Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 26: 3496-3502 (2008)

22. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F: Pancreas - Estimated mortality, all ages: both sexes. 2013. http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_sitehtml.asp?selection=23090&title=Pancreas&sex=0&type=1&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit= (18.12.2013)

23. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2013. http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx (18.12.2013)

24. Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 46: 765-781 (2010)

25. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID): GEKID-Atlas. 12/2012. http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html (25.11.2013)

26. Glanemann M, Shi B, Liang F, Sun X G, Bahra M, Jacob D, Neumann U, Neuhaus P: Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? World J Surg Oncol 6: 123 (2008)

27. Gomez-Martin C, Hidalgo M, Tabernero J, Isla D: SEOM clinical guidelines for the treatment of pancreatic cancer. Clin Transl Oncol 13: 528-535 (2011)

28. Grimshaw J, Eccles M, Tetroe J: Implementing clinical guidelines: current evidence and future implications. J Contin Educ Health Prof 24: 31-7 (2004)

29. Hammad N, Cosby R, Biagi J, Mackenzie M: The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma. 2011. https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=100197 (18.01.2014)

30. Hart A, Kennedy H, Harvey I: Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. Clin Gastroenterol Hepatol 6: 275-282 (2008)

31. Henne-Bruns D: Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms. Dtsch Med Wochenschr 119: 109-112 (1994)

32. Herman J, Swartz M, Hsu C, Winter J, Pawlik T, Sugar E, Robinson R, Laheru D, Jaffee E, Hruban R, Campbell K, Wolfgang C, Asrari F, Donehower R, Hidalgo M, Diaz L, Yeo C, Cameron J, Schulick R, Abrams R: Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. J Clin Oncol 26: 3503-3510 (2008)

33. Hidalgo M: Pancreatic Cancer. N Engl J Med 362: 1605-1617 (2010)

34. Horstmann O, Markus P, Nolte W, Schmidberger H, Becker H: Aktueller Stand multimodaler Therapiekonzepte beim Pankreaskarzinom. Viszeralchirurgie 36: 20-28 (2001)

35. Howard T, Krug J, Yu J, Zyromski N, Schmidt C, Jacobson L, Madura J, Wiebke E, Lillemoe K: A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg 10: 1338-1345 (2006)

36. Huguet F, Girard N, Guerche C, Hennequin C, Mornex F, Azria D: Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol 27: 2269-2277 (2009)

37. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels A: Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. Langenbecks Arch Surg 393: 535-545 (2008)

38. Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, Ariga H, Umezawa R, Ogawa Y, Takeda K, Koto M, Sugawara T, Kubozono M, Shimizu E, Abe K, Yamada S: Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83: e507-11 (2012)

39. Jonker D, Bouttell E, Kamra J, Spithoff K: Chemotherapy or radiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. 01.11.2007. https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13994 (15.01.2014)

40. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Laudi A, Wolf U: Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012.

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?blob=publicationFile (01.12.2013)

41. Kalser M, Ellenberg S: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120: 899-903 (1985)

42. KCE - Belgian Health Carea Knowlegde Centre: About the KCE. https://kce.fgov.be/about-kce (18.03.2014)

43. Klinkenbijl J, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur M, Veenhof C, Arnaud J, Gonzalez D, de Wit L, Hennipman A, Wils J: Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 230: 776-782 (1999)

44. Lang B, Antes G, Bast C, Gauch J: Leitlinien. 21.10.2014 http://www.cochrane.de/de/leitlinien (20.11.2014)

45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom, Langversion 1.0, 2013, AWMF Registernummer: 032-010O. 10/2013. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html (15.01.2014)

46. Lelgemann M, Ollenschläger G: Evidenzbasierte Leitlinien und Behandlungspfade Ergänzung oder Widerspruch? Internist 47: 690-693 (2006)

47. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese J: Pancreatic cancer. Lancet 363: 1049-1057 (2004)

48. Loehrer P, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell J, Cella D, Flynn P, Ramanathan R, Crane C, Alberts S, Benson A: Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 29: 4105-4112 (2011)

49. Loehrer P, Powell M, Cardenes H: A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 (Abstract). J Clin Oncol 26: 4506 (2008)

50. Lorenz W: Leitlinien für Diagnostik und Therapie, 1. Rundbrief: Was sind Leitlinien? (1999)

51. Macchia G, Valentini V, Mattiucci G, Mantini G, Alfieri S, Digesu C, Deodato F, Trodella L, Doglietto G, Cellini N, Morganti A: Preoperative chemoradiation

andintra-operative radiotherapy for pancreatic carcinoma. Tumori 93: 53-60 (2007)

52. Maitra A, Hruban R: Pancreatic cancer. Annu Rev Pathol 3: 157-188 (2008)

53. Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group: The Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. 15.09.2011. https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14010 (21.01.2014)

54. Michalski C, Erkan, Sauliunaite D, Giese T, Stratmann R, Sartori C, Giese N, Friess H, Kleeff J: Ex vivo chemosensitivity testing and gene expression profiling predict response towards adjuvant gemcitabine treatment in pancreatic cancer. Br J Cancer 99: 760-767 (2008)

55. Momen H: Language and multilingualism in scientific communication. Singapore Med J 50: 654-656 (2009)

56. Müller W: Die AWMF - Aufgaben und Ziele. http://www.awmf.org/die-awmf/aufgaben-und-ziele.html (18.01.2014)

57. Nagai S, Fujii T, Kodera Y, Kanda M, Sahin T, Kanzaki A, Yamada S, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Morita S, Nakao A: Prognostic implications of intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. Pancreatology 11: 68-75 (2011)

58. NCCN - National Comprehensive Cancer Network: Advertising Opportunities. 2014 http://www.nccn.org/about/advertising.aspx (04.03.2014)

59. NCCN - National Comprehensive Cancer Network: Supporter Opportunities. 2014. http://www.nccn.org/industry/sponsorship.asp (04.03.2014)

60. NCCN - National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology - Pancreatic adenocarcinoma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf (22.07.2013)

61. Neoptolemos J, Stocken D, Friess H, Bassi C, Dunn J, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr D, Buchler M, European Study Group for Pancreatic Cancer: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350: 1200-1210 (2004)

62. Nitecki S, Sarr M, Colby T, van Heerden J: Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? Ann Surg 221: 59-66 (1995)

63. Oxman A, Lavis J, Fretheim A: Use of evidence in WHO recommendations. Lancet 369: 1883-1889 (2007)

64. Pancreatric Section - British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology: Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. Gut 54: 1-16 (2005)

65. Peeters M, Vlayen J, Stordeur S, Mambourg F, Boterberg T, de Hemptinne B, Demetter P, Deprez P, Gigot J, Hoorens A, Van Cutsem E, Van den Eynden B, Van Laethem J, Verslype C: Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van pancreaskanker. 2009 https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027310.pdf (10.01.2014)

66. Porzsolt F: 4.1.1 Wir entscheiden weniger anhand von Evidenz als anhand von Werten. In: Porzsolt F (Hrsg) Grundlagen der Klinischen Ökonomik, 1, Verband der Privatärztlichen Verrechnungsstellen, Berlin, S. 134-143 (2011)

67. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels A: Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6: 699-708 (2009)

68. Regine W, Winter K, Abrams R: RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma (Abstract). J Clin Oncol 24: 4007 (2006)

69. Regine W, Winter K, Abrams R, Safran H, Hoffman J, Konski A, Benson A, Macdonald J, Kudrimoti M, Fromm M, Haddock M, Schaefer P, Willett C, Rich T: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: A randomized controlled trial. JAMA 299: 1019-1026 (2008)

70. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F: Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. Radiother Oncol 87: 318-325 (2008)

71. Seufferlein T, Bachet J B, Van Cutsem E, Rougier P, ESMO Guidelines Working G: Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 23: 33-40 (2012)

72. Smeenk H, van Eijck C, Hop W, Erdmann J, Tran K, Debois M, van Cutsem E, van Dekken H, Klinkenbijl J, Jeekel J: Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or

observation: long-term results of EORTC trial 40891. Ann Surg 246: 734-740 (2007)

73. Sociedad Española de Oncología Médica: Historia de la SEOM. 15.11.2013 http://www.seom.org/en/seom/presentacion?start=1#content (19.03.2014)

74. Sociedad Española de Oncología Médica: La Especialidad de Oncología Médica. 15.11.2013. http://www.seom.org/en/seom/presentacion?start=2#content (19.03.2014)

75. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Tait D, Neoptolemos J, Ghaneh P: Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. Br J Cancer 96: 1183-1190 (2007)

76. Varadhachary G, Wolff R, Crane C, Sun C, Lee J, Pisters P, Vauthey J, Abdalla E, Wang H, Staerkel G, Lee J, Ross W, Tamm E, Bhosale P, Krishnan S, Das P, Ho L, Xiong H, Abbruzzese J, Evans D: Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. J Clin Oncol 26: 3487-3495 (2008)

77. Wittekind C, Meyer H: Einleitung. In: Wittekind C, Meyer H (Hrsg) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7, Wiley-Blackwell, Weinheim, S. 1-21 (2011)

78. Wittekind C, Meyer H: Pankreas. In: Wittekind C, Meyer H (Hrsg) TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 7, Wiley-Blackwell, Weinheim, S. 122-125 (2011)

79. Yamaguchi K, Tanaka M, Committee for Revision of Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer of Japan Pancreas Society: EBM-based Clinical Guidelines for Pancreatic Cancer 2009 from the Japan Pancreas Society: a synopsis. Jpn J Clin Oncol 41: 836-840 (2011)

80. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer C B, Goldstein D: Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev (3):CD002093(2006)

81. Zygogianni G, Kyrgias G, Kouvaris J, Antypas C, Skarlatos J, Armpilia C, Nikiteas N, Kouloulias E: Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature. Minerva Chir 66: 361-369 (2011)

7 Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Doris Henne-Bruns für die Möglichkeit der Erstellung dieser Dissertation am Universitätsklinikum Ulm in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie bedanken.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Porzsolt für die exzellente Betreuung während der ganzen Zeit.

Großen Dank schulde ich Steffen Carstens und meinen Eltern die mir während meiner Promotion zur Seite gestanden haben und mich immer wieder motiviert haben.

8 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.