

## STAND VAN ZAKEN

# Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van het pancreascarcinoom

Dutch Pancreatic Cancer Group\*

De incidentie van het pancreascarcinoom neemt duidelijk toe, onder meer door de vergrijzing, terwijl de 5-jaarsoverleving in de afgelopen 2 decennia verbeterde van 3 naar 7%.

Bij galwegobstructie door pancreascarcinoom leidt drainage met 'gecoverde' metalen stents voorafgaand aan een operatie of ablatieve therapie tot minder complicaties dan drainage met plastic stents.

Bij patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom leidt een combinatie van folinezuur, fluorouracil, irinotecan en oxaliplatine (FOLFIRINOX) tot een betere overleving. Circa 20% van patiënten met een lokaal, niet-resectabel pancreascarcinoom kan na behandeling met FOLFIRINOX alsnog een resectie ondergaan.

Bij patiënten met een lokaal, niet-resectabel pancreascarcinoom wordt momenteel de waarde van radiofrequente ablatie, irreversibele elektroporatie en stereotactische radiotherapie in multicentrische studies onderzocht.

Bij patiënten met een resectabel pancreascarcinoom wordt momenteel de waarde van neoadjuvante chemoradiatie en minimaal invasieve chirurgie in gerandomiseerde multicentrische studies onderzocht.

Bij een 64-jarige vrouw met een stille icterus en een serumbilirubinewaarde van 196  $\mu\text{mol/l}$  (referentiewaarde: 0-20  $\mu\text{mol/l}$ ) werd op de CT-scan een 'borderline' resectabel pancreaskopcarcinoom vastgesteld (de criteria voor resectabiliteit staan in tabel 1). Er werd een exploratieve laparotomie verricht zonder preoperatieve galwegdrainage. Peroperatief bleek de tumor niet-resectabel door uitgebreid contact van de tumor met bloedvaten en werd ter palliatie een gastro- en hepatojejunostomie aangelegd. Patiënte werd in studieverband naar ons verwezen en ontving 3 maanden chemotherapie die bestond uit een combinatie van folinezuur, fluorouracil, irinotecan en oxaliplatine (FOLFIRINOX). Bij re-stadiëring met CT bleek de tumor kleiner te zijn geworden, maar nog steeds niet resectabel vanwege vaatbetrokkenheid. Bij een re-exploratie van de tumor, bedoeld om een palliatieve radiofrequente ablatie te verrichten, bleek uit vriescoupeonderzoek dat het beeld van vaatbetrokkenheid grotendeels berustte op restafwijkingen. Alsnog konden wij een pancreatoduodenectomie met gedeeltelijke resectie van de poortader verrichten. Histopathologische beoordeling van het resectiepreparaat toonde een radicaal verwijderd pancreascarcinoom, met fibreuse restafwijkingen na chemotherapie, zonder lymfkliermetastasen. Patiënte herstelde zonder complicaties,

\*Het aandeel van de leden van deze groep bij de totstandkoming van dit artikel staat vermeld aan het eind van dit artikel.

Academisch Medisch Centrum Amsterdam, afd. Chirurgie, Amsterdam.

Contactpersonen: dr. H.A.Marsman (h.a.marsman@amc.nl) en dr. M.G. Besselink (m.g.besselink@amc.nl).

**ontving nog 4 kuren chemotherapie en was bij de laatste controle, 24 maanden na de initiële diagnose, in goede conditie en zonder aanwijzingen voor een tumorrecidief.**

**D**e casus van deze patiënte roept diverse vragen op. Wat is de optimale diagnostiek bij pancreascarcinoom? Moet galwegdrainage altijd plaatsvinden bij obstructie-icterus en op welke manier? Wat zijn de huidige behandelopties voor een resectabel, een lokaal niet-resectabel en een gemetastaseerd pancreascarcinoom, en welke behandelingen worden momenteel onderzocht in studieverband? Hoe kan het beste advies worden verkregen over de juiste behandelopties voor de individuele patiënt met pancreascarcinoom?

In de afgelopen 2 decennia is de incidentie van het pancreascarcinoom in Nederland, mede door de vergrijzing, sterk toegenomen tot circa 2300 nieuwe patiënten in 2014. De 5-jaarsoverleving verbeterde in dezelfde periode van 3 naar 7%.<sup>1</sup> Amerikaanse projecties voorspellen dat, vooral door betere behandeling van andere carcinomen, het pancreascarcinoom in 2030 de tweede meest voorkomende kankergerelateerde doodsoorzaak zal zijn.<sup>2</sup> Risicofactoren voor het pancreascarcinoom zijn roken, alcoholabusus, diabetes mellitus, en overgewicht.<sup>3</sup> Chirurgische resectie in combinatie met chemotherapie biedt de beste kans op langetermijnoverleving, maar slechts 20% van de patiënten komt hiervoor in aanmerking. Bij 40% van de patiënten is het pancreascarcinoom lokaal niet resectabel door betrokkenheid van vaten, en bij 40% zijn er metastasen op afstand.

#### DIAGNOSTIEK

De klassieke presentatie van een patiënt met een pancreaskopcarcinoom is pijnloze ('stille') icterus, veroorzaakt door galwegobstructie. In eerste instantie wordt dikwijls een echografie verricht om galwegstenen als oorzaak van de obstructie uit te sluiten. Als de patiënt geen galstenen heeft kan multifase-CT met dunne coupes (< 3 mm) een eventuele tumor karakteriseren.<sup>4</sup> De radiologische verslaglegging dient te worden gestructureerd met vermelding van tumorgrootte, eventuele vaatbetrokkenheid en metastasen op afstand. In Nederland is hiervoor recent een radiologische checklist ontwikkeld.<sup>5</sup>

Als de CT-scan geen tumor laat zien, wordt endoscopische ultrasonografie verricht; de endoscopist kan hierbij een afwijking puncteren. Met ultrasonografie en beoordeling van een eventuele cytologische punctie door de patholoog kan meestal onderscheid worden gemaakt tussen maligne en benigne afwijkingen. Histopathologische bevestiging van een pancreascarcinoom is niet noodzakelijk als het klinisch en radiologisch beeld sterk

verdacht zijn voor een tumor en een resectie mogelijk lijkt; zo'n bevestiging is wel noodzakelijk als palliatieve of neoadjuvante chemotherapie wordt overwogen.<sup>6</sup>

Bij de radiologische beoordeling van resectabiliteit zijn het eventuele contact van de tumor met nabij gelegen bloedvaten en de afwezigheid van metastasen belangrijke aspecten (tabel 1).<sup>7</sup> Deze criteria zijn in de afgelopen jaren verruimd, zodat meer patiënten kunnen worden geopereerd met vergelijkbare overlevingswinst.

Door de toenemende complexiteit van de behandeling voor pancreascarcinoom heeft het de voorkeur om alle patiënten met een pancreastumor in een multidisciplinair overleg met een pancreascentrum te bespreken. Recentelijk is er een landelijk multidisciplinair online expertpanel ingericht, dat is bedoeld om advies te geven over de optimale behandeling, vooral bij een lokaal, niet-resectabel pancreascarcinoom ([www.pancreaskanker.nl](http://www.pancreaskanker.nl)). Dit expertpanel is onderdeel van het Dutch Pancreatic Cancer Project (PACAP), een landelijk project dat wordt gefinancierd door KWF Kankerbestrijding en dat de behandeling van pancreascarcinoom in Nederland wil verbeteren door landelijke kwaliteitsaudits en de ontwikkeling van een landelijke biobank.

#### ENDOSCOPISCHE GALWEGDRAINAGE

Lang werd gedacht dat obstructie-icterus de operatieve morbiditeit zou verhogen door pathofysiologische afwijkingen die secundair aan cholestase optreden, zoals leverschade, nierfalen, stollingsafwijkingen en een verminderde immunologische respons. Een Nederlandse gerandomiseerde multicentrische studie toonde echter aan dat directe pancreatoduodenectomie – de Whipple-operatie – zonder galwegdrainage gepaard gaat met

**TABEL 1** Criteria voor resectabiliteit van pancreascarcinoom volgens de Dutch Pancreatic Cancer Group, opgesteld in 2012

resectabiliteit	beoordelingscriteria	
	arteriële betrokkenheid*	veneuze betrokkenheid‡
resectabel§	geen contact	< 90° contact
'borderline' resectabel	≤ 90° contact	90-270° contact
lokaal niet-resectabel	> 90° contact	> 270° contact of occlusie

\* Arteriële betrokkenheid: contact tussen de tumor en de truncus coeliacus, A. hepatica of A. mesenterica superior.

‡ Veneuze betrokkenheid: contact tussen de tumor en de V. mesenterica superior of V. portae.

§ Aan beide criteria moet voldaan zijn.

## PATIËNTVERHAAL

### Door Fleur Steenborg, stagiair redactie NTvG

**Helena (66) is een van de zeldzame patiënten die een paar jaar na de diagnose ‘alvleesklierkanker’ nog in leven is. Ze wil graag haar verhaal vertellen, ‘juist omdat er zo veel negatief nieuws over deze ziekte is.’**

‘In 2013 kreeg ik intense bovenbuikpijn en last van boeren’, vertelt ze. ‘Ik kreeg maagtabletten en kon weer naar huis. “Stress”, zeiden ze.’ Maag-, slokdarm- en darmonderzoeken wezen niets uit, maar Helena was ervan overtuigd dat het geen stress kon zijn. Een half jaar later, toen ze geel werd, was de diagnose snel duidelijk. ‘Ik had kanker in de alvleesklierkop, vastgekleefd aan de poortader en daardoor niet operabel. Het was verschrikkelijk om te horen. De oncoloog zei dat ik helemaal geen hoop meer kon hebben. Toen ben ik opgestaan en weggelopen.’

‘Iedereen mag hoop hebben, hoe klein dan ook. Voor mij was hoop de gedachte dat ik niet zómaar dood wilde gaan. Ik wilde nog wel iets betekenen.’ Via haar broer hoorde Helena over ‘Nanoknife’, een experimentele behandeling voor inoperabele tumoren waarbij geen mes maar elektrische stroom gebruikt wordt. ‘Ik hou van experimenteren en ik heb toen een afspraak kunnen maken met een arts die hier veel over wist.’

Helena kreeg eerst chemotherapie. ‘Dat was heel zwaar, maar ik hield me sterk, juist door de gedachte dat ik kon bijdragen aan de wetenschap.’ Helena had geen uitzaaiingen en de tumor bleek door de chemotherapie ook nog eens operabel te zijn geworden. ‘In oktober 2014 ben ik geopereerd, Nanoknife was niet meer nodig. Ongelooflijk, het was een verassing voor iedereen!’

Na de ingreep kreeg Helena weer chemotherapie. ‘Dat was heel moeilijk, maar ik voelde me thuis in het ziekenhuis omdat ik er al zo lang had gele-

gen. Het is waanzinnig belangrijk als patiënt om je in een prettige omgeving te bevinden.’ Daarna kwam pas het moeilijkste voor Helena, ‘namelijk het feit dat ik doorleefde. Het bleef lang in mijn hoofd zitten dat ik snel dood zou zijn. Daarnaast hadden we geen huis meer want we zouden vlak voor ik ziek werd naar het buitenland verhuizen. We logeerden bij vrienden. Lachend: ‘Dat leverde pas veel stress op. Toen de operatie was gelukt, dachten we “jeetje wat moeten we nu?”. En dat duurde wel een paar maanden. Het eerste wat ik heb gedaan was een agenda kopen van 2015, zodat ik weer dingen kon plannen.’

Helena is zich ervan bewust dat ze heel veel geluk heeft gehad. ‘Om me heen heb ik veel mensen zien overlijden aan deze ziekte. Ik wilde me graag openstellen door met andere patiënten op de afdeling te praten. Dat vond ik fijn om te doen.’ Helena was nog niet klaar met het leven, merkte ze. ‘Ik wilde niet zomaar dood, dat liet ik me niet gebeuren. Ik had er al over nagedacht om mijn lichaam ter beschikking van de wetenschap te stellen.’ Als ze in de krant soms sombere berichten over alvleesklierkanker leest dan doet dat haar pijn. ‘Ik raak dan opnieuw geschokt, door de stelligheid waarmee de oncoloog mij de dood aanzet, en waarmee deze ziekte in de media regelmatig als niet te genezen wordt neergezet. Terwijl mijn ervaring anders is, tot nu toe.’

Momenteel wonen Helena en haar man in Noord-Nederland. ‘Mijn leven is compleet veranderd. Ik tuinier elke dag en doe veel fysiotherapie, dat is heel belangrijk omdat ik zo gehavend ben. En elk half jaar moet ik weer terug voor controle. In het begin was ik nog erg met de dood bezig en zag ik tegen de controleafspraken op. Nu denk ik “we zien wel”. De afgelopen 2 jaar zijn al zo rijk, ik geniet volop van het leven!’

*Helena is geïnterviewd door Fleur Steenborg en Lucas Mevius, en heeft toestemming gegeven voor publicatie. Helena is dezelfde persoon als de patiënt in de casus van artikel D538, haar naam is gefingeerd.*

minder morbiditeit dan met drainage door plastic stents;<sup>8</sup> in een recente meta-analyse werd dit bevestigd.<sup>9</sup> Een recente Nederlandse multicentrische studie liet zien dat de nieuwste generatie stents, de zelf ontplooiende metalen ‘gecoverde’ stents, met minder complicaties zoals verstopping gepaard gaan dan de traditionele plastic stents.<sup>10</sup>

Als directe chirurgische exploratie mogelijk is, is dat nog steeds de beste behandeling, aangezien hiermee complicaties die aan endoscopische galwegdrainage gerelateerd zijn, voorkómen kunnen worden. Bij patiënten met obstructie-icterus die een van de hierna beschreven nieuwe behandelopties ondergaan – neoadjuvante of inductie-chemotherapie, palliatieve ablatie – en patiënten met ernstige jeuk of een bilirubineconcentratie boven de 250  $\mu\text{mol/l}$  die niet direct geopereerd kunnen worden, wordt galwegdrainage met een ‘gecoverde’ metalen stent geadviseerd. Als een endoscopische galwegdrainage (ERCP) technisch niet haalbaar is kan een percutane

transhepatische cholangiografische (PTC) drainage worden verricht.

## BEHANDELING RESECTABEL PANCREASCARCINOOM

De primaire behandeling van patiënten met een resectabel pancreascarcinoom is chirurgische resectie. Resectie van een pancreaskopcarcinoom vindt plaats middels een pancreatoduodenectomie en van een pancreasstaartcarcinoom middels een pancreasstaartresectie met splenectomie. Bij deze laatste patiëntengroep dienen profylactische maatregelen genomen te worden ter preventie van post-splenectomie sepsis.

Hoewel pancreasresectie de enige kans op curatie is, is deze ingreep niet zonder risico's. De morbiditeit na een pancreatoduodenectomie varieert van 30-50%, met een mortaliteit variërend van 2-6%, afhankelijk van het ziekenhuisvolume. Enkele relevante complicaties zijn gastroparese (30%), een pancreasfistel (10-20%) en lekkage

van de galweganastomose (< 5%). De centralisatie van pancreaschirurgie in Nederland heeft deze resultaten aantoonbaar verbeterd.<sup>11</sup>

De langetermijnoverleving na resectie wordt bepaald door het wel of niet optreden van een lokaal recidief of metastasen op afstand. Het huidige advies is om alle patiënten na de operatie 6 maanden met gemcitabine te behandelen, aangezien dit de mediane 5-jaarsoverleving verbetert van 10 naar 21% en de 10-jaarsoverleving van 8 naar 12%.<sup>12</sup> Toevoeging van radiotherapie aan deze therapie levert geen aantoonbare overlevingswinst op.<sup>13</sup> Enkele recentelijk afgeronde studies laten nog betere overleving zien met nieuwe adjuvante chemotherapie. Onderzoek naar de toepassing van een combinatie van folinezuur, fluorouracil, irinotecan en oxaliplatine (acroniem: FOLFIRINOX) als neoadjuvante therapie is op dit moment in voorbereiding.

Een deel van de patiënten komt niet in aanmerking voor adjuvante behandeling door complicaties in het postoperatieve beloop na pancreaschirurgie. Neoadjuvante chemotherapie, voorafgaand aan de operatie, eventueel gecombineerd met radiotherapie, zou het percentage radicale resecties en mogelijk ook de overleving kunnen verbeteren.<sup>14</sup> Momenteel loopt vanuit de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG) de landelijke gerandomiseerde PREOPANC-studie waarbij patiënten met een resectabel of 'borderline' resectabel pancreascarcinoom worden gerandomiseerd tussen neoadjuvante chemoradiotherapie of een directe exploratieve laparotomie, in beide gevallen gevolgd door adjuvante chemotherapie.<sup>15</sup>

#### MINIMAAL INVASIEVE PANCREASOPERATIE

Hoewel al in 1994 de eerste laparoscopische pancreasoperaties beschreven werden, is de minimaal invasieve pancreaschirurgie pas de laatste jaren in opkomst. Meerdere studies suggereren een voordeel van laparoscopische of robot-geassisteerde pancreasoperaties, vooral een sneller postoperatief herstel, als de operatie wordt uitgevoerd in hoogvolumecentra.<sup>16</sup> Tot op heden zijn hier echter wereldwijd geen gerandomiseerde studies naar gedaan.

Ook bij patiënten met pancreascarcinoom wordt laparoscopische pancreaschirurgie in toenemende mate uitgevoerd. De DPCG is van mening dat de invoering van dergelijke minimaal invasieve operaties dient te worden gestructureerd en gecontroleerd om te voorkomen dat het aantal complicaties toeneemt wanneer een groeiend aantal artsen de leercurve doorloopt. Daartoe heeft de DPCG, gecoördineerd vanuit het AMC Amsterdam, in 2014 een landelijk trainingsprogramma opgezet (LAELAPS). Nadat ruim 25 chirurgen succesvol waren getraind in de minimaal invasieve pancreasstaartresectie, met goede resultaten bij de eerste 130 patiënten die zij

na de training behandeld hadden – van wie 22% voor pancreascarcinoom –, is de gerandomiseerde LEOPARD-1-trial van start gegaan.<sup>17</sup>

Binnen dit trainingsprogramma zijn in Nederland in de afgelopen 2 jaar ook de eerste 135 laparoscopische Whipple-operaties uitgevoerd, waarvan 20% voor pancreascarcinoom. Recentelijk is het programma uitgebreid met trainingen voor robot-geassisteerde Whipple-operaties. Recentelijk is ook hiervoor een gerandomiseerde trial begonnen, de LEOPARD-2-trial.

#### BEHANDELING LOKAAL NIET-RESECTABEL PANCREASCARCINOOM

Het nieuwe chemotherapeutische regime van FOLFIRINOX heeft in de afgelopen jaren tot aanzienlijke verbetering in de behandeling voor pancreascarcinoom geleid.<sup>18</sup> Bij geselecteerde patiënten met een lokaal niet-resectabel pancreascarcinoom kan na behandeling met FOLFIRINOX een deel van de patiënten alsnog een resectie ondergaan.<sup>14</sup> Als de respons op een preoperatieve behandeling met FOLFIRINOX goed is, wordt dit regime na de operatie doorgaans als adjuvans gecontinueerd. In een eerste Nederlandse studie bij 132 opeenvolgende patiënten met een lokaal, niet-resectabel pancreascarcinoom in het AMC Amsterdam vond resectie plaats bij 11%, en bij 20% van de patiënten die FOLFIRINOX hadden gekregen; de mediane overleving was 34 maanden, hetgeen overeenkomt met eerdere internationale studies.<sup>19</sup>

Wel bemoeilijkt behandeling met FOLFIRINOX de radiologische herbeoordeling van de resectabiliteit door onderschatting van de respons op CT-scans.<sup>20</sup> Dit pleit voor vervolgonderzoek naar betere beeldvormende technieken, zoals MRI.

#### LOKALE ABLATIEVE THERAPIE

Door betere chemotherapie neemt het aantal patiënten met een niet-resectabele pancreastumor die onder chemotherapie stabiel blijft – althans voor enige tijd –, sterk toe. Bij deze patiëntencategorie worden momenteel in DPCG-studieverband ablatieve therapieën zoals radiofrequente ablatie, irreversibele elektroporatie en stereotactische radiotherapie onderzocht.

Radiofrequente ablatie wordt al langer toegepast bij patiënten met lever-, long- of niertumoren.<sup>21</sup> Als een tumor tijdens een laparotomie niet resectabel blijkt, kan een interventieradioloog een naald in het centrum van de tumor plaatsen, waarna radiofrequente stroom voor weefselschade zorgt door thermische coagulatie en denaturatie van eiwitten. In een recente literatuurstudie werd een mediane overleving tot 26 maanden beschreven bij patiënten met pancreascarcinoom die deze behandeling

**TABEL 2** Lopende gerandomiseerde multicentrische trials naar pancreascarcinoom vanuit de Dutch Pancreatic Cancer Group

trialnaam	patiëntencategorie	interventie	controle	primaire uitkomstmaat
PREOPANC	resectabel en 'borderline' resectabel pancreascarcinoom	neoadjuvante chemoradiatie	adjuvante chemotherapie	overleving
PELICAN	lokaal niet-resectabel pancreascarcinoom, stabiel na 2 maanden chemotherapie*	radiofrequente ablatie met palliatieve chemotherapie*	palliatieve chemotherapie*	overleving
LEOPARD-1 en -2	resectabel pancreascarcinoom en andere tumoren of cysten waarvoor resectie vereist is	laparoscopische/ minimaal invasieve pancreasstaartresectie, pancreatoduodenectomie	open pancreasstaartresectie, pancreatoduodenectomie	tijd tot herstel

\* Eventueel nadat tijdens exploratieve laparotomie is vastgesteld dat de tumor irresectabel is.

hadden ondergaan.<sup>22</sup> De behandeling is echter niet zonder risico's, met een mortaliteit van 2% en morbiditeit van 14%. Aangezien gerandomiseerde studies ontbreken wordt in de gerandomiseerde multicentrische PELICAN-studie momenteel de meerwaarde van exploratieve laparotomie met radiofrequente ablatie – of resectie, indien mogelijk – na 2 maanden chemotherapie met FOLFIRINOX onderzocht (tabel 2).

Bij irreversibele elektroporatie worden tijdens een laparotomie of percutaan onder CT-geleiding door de interventieradioloog 4 of meer naalden in de rand van de tumor geplaatst. Tussen de individuele naaldenparen worden korte stroomstoten van een hoog voltage gegeven. Hierdoor ontstaan defecten in de celmembranen van de tumorcellen zonder destructie van naastgelegen vaten. De eerder genoemde recente literatuurstudie beschreef een mediane overleving tot 20 maanden bij geselecteerde patiënten die elektroporatie hadden ondergaan.<sup>22</sup> Ook deze palliatieve behandeling ging gepaard met een relatief hoge morbiditeit (tot 48%) en mortaliteit (circa 3%). In Nederland zijn enkele studies gaande naar deze techniek, onder andere in het VUmc en het AMC. Een nadeel van irreversibele elektroporatie is dat tumoren groter dan 5 cm niet behandeld kunnen worden.

Bij geen van deze beide ablatietherapieën mag er een metalen galwegstent in het behandelveld aanwezig zijn. De zogenaamde 'gecoverde' metalen stents worden bij de ablatieprocedure vervangen door tijdelijke plastic stents of door een biliaire bypass.

Stereotactische radiotherapie maakt gebruik van straling in hoge doses. Vooraf worden endoscopisch markers in de tumor geplaatst om deze gericht te kunnen bestralen. In 13 cohortstudies naar deze behandeling werd morbiditeit tot 25% gerapporteerd; de overleving bedroeg 6-24 maanden.<sup>22</sup> In DPCG-verband wordt deze behandeling onderzocht binnen de LAPC-1 studie vanuit het

Erasmus MC, bij patiënten die bij diagnostische laparoscopie geen metastasen bleken te hebben.

### GEMETASTASEERD PANCREASCARCINOOM

Bij circa 40% van de patiënten is tijdens het stellen van de diagnose 'pancreascarcinoom' al sprake van lever-, long- of peritoneale metastasen. Een recente gerandomiseerde trial toonde bij meer dan 30% van de patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom een afname van tumorgrootte na behandeling met FOLFIRINOX, en een toename van de mediane overleving van 7 naar 11 maanden ten opzichte van behandeling met gemcitabine, de huidige standaardchemotherapie.<sup>23</sup> Wel is FOLFIRINOX alleen geschikt voor patiënten met een relatief goede conditie, aangezien deze behandeling meer bijwerkingen veroorzaakt dan gemcitabine, zoals neutropenie, diarree en neuropathie. Een nieuw alternatief regime is albumine-gebonden paclitaxel gecombineerd met gemcitabine. Vergeleken met alleen gemcitabine geeft dit regime ook een verlenging van overlevingswinst van 6,7 naar 8,5 maanden, en lijkt de behandeling met minder neutropenie gepaard te gaan.<sup>24</sup>

Wanneer de patiënt ernstige passageklachten heeft door tumorcompressie op het duodenum kan ter palliatie een duodenumstent geplaatst worden.<sup>25</sup> Een – al dan niet laparoscopische – gastro-enterostomie wordt geadviseerd als de verwachte overleving langer dan 2 maanden is. Bij patiënten met biliaire obstructie kan een 'ongecoverde' metalen stent worden geplaatst of chirurgisch een hepatojejunostomie worden aangelegd. Bij patiënten met alleen galwegobstructie heeft het plaatsen van een metalen stent de voorkeur.



## LEERPUNTEN

- De incidentie van pancreascarcinoom neemt toe, maar de 5-jaarsoverleving ook.
- Resectie biedt de beste kans op overleving, met een 5-jaarsoverleving van 21% na adjuvante chemotherapie.
- Een nieuw chemotherapeutisch regime (FOLFIRINOX) leidt tot verlengde overleving bij patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom.
- Circa 20% van de patiënten met een lokaal, niet-resectabel pancreascarcinoom kan na chemotherapie met FOLFIRINOX alsnog een resectie ondergaan.
- Galwegdrainage bij een obstruerend pancreascarcinoom dient plaats te vinden met metalen in plaats van plastic stents.
- De waarde van neoadjuvante chemoradiatie, minimaal invasieve chirurgie, radiofrequente ablatie en stereotactische radiotherapie bij de behandeling voor pancreascarcinoom wordt momenteel onderzocht in gerandomiseerde multicentrische studies.

## CONCLUSIE

De incidentie van het pancreascarcinoom neemt toe en de prognose voor patiënten met deze tumor is nog steeds slecht. In de afgelopen jaren hebben opvallend veel nieuwe behandelopties voor pancreascarcinoom hun intrede gedaan die deze prognose kunnen verbeteren.

Uiteraard is verder wetenschappelijk onderzoek vereist om de exacte plaats en meerwaarde van de beschreven behandelopties vast te stellen. Nederland heeft een uitstekende infrastructuur voor klinisch-wetenschappelijk onderzoek en dit heeft mogelijk gemaakt dat nagenoeg alle nieuwe therapieën, voor zowel resectabel, lokaal niet-resectabel als gemetastaseerd pancreascarcinoom, inmiddels in Nederland beschikbaar zijn binnen multidisciplinaire, multicentrische studies door de DPCG. Dit geldt ook voor studies naar de vroege behandeling van pancreascysten die maligne zouden kunnen ontaarden en screening op pancreascarcinoom.

De behandelopties die wij hebben beschreven combine-

ren nieuwe ontwikkelingen in de interne geneeskunde, radiotherapie, maag-darm-leverziekten, interventieradiologie en chirurgie. Het moge dan ook duidelijk zijn dat deze behandelingen alleen binnen ervaren, gespecialiseerde, multidisciplinaire behandelteams uitgevoerd moeten worden. De vele nieuwe opties onderstrepen tevens het belang van regionale multidisciplinaire oncologische samenwerking binnen gezamenlijke zorgpaden.

Dit manuscript kwam tot stand door meerdere auteurs die betrokken zijn bij de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG). Hendrik A. Marsman en Marc G. Besselink (chirurgen, AMC Amsterdam) schreven een eerste versie die werd becommentarieerd door Casper H. van Eijck (chirurg, Erasmus MC), Jeanin E. van Hooft (mdl-arts, AMC Amsterdam), Geertjan van Tienhoven (radiotherapeut, AMC Amsterdam), Krijn P. van Lienden (interventieradioloog, AMC Amsterdam), Hanneke W. Wilming (internist-oncoloog, AMC Amsterdam) en Olivier R. Busch (chirurg, AMC Amsterdam).

Vervolgens gaven de volgende leden van de DPCG Wetenschappelijke Commissie advies: prof.dr. Valery E. Lemmens (Integraal Kanker Centrum Nederland, Utrecht en Erasmus MC, Rotterdam), prof.dr. Marco Bruno (mdl-arts, Erasmus MC Rotterdam), dr. I. Quintus Molenaar (chirurg, UMC Utrecht), prof.dr. Hanneke W. van Laarhoven (internist-oncoloog, AMC Amsterdam), dr. Bas Groot Koerkamp (chirurg, Erasmus MC), dr. Bert Bonsing (chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum), dr. Judith de Vos (internist-oncoloog, Maastricht UMC+), dr. Sebastiaan Festen (chirurg, OLVG+), prof.dr. Kees van Laarhoven (chirurg, Radboud MC), dr. Ignace de Hingh (chirurg, Catharina Ziekenhuis), dr. Hjalmar van Santvoort (chirurg, St. Antonius Ziekenhuis), dr. Niels Kok (chirurg, NKI/AVL), dr. Joris Erdmann (chirurg, UMC Groningen), dr. Lodewijk Brosens (patholoog, UMC Utrecht), drs. Saskia Luelmo (internist-oncoloog, LUMC), dr. Frederike Dijk (postdoc, afd. Pathologie, AMC Amsterdam), Leo Kwakkenbos (patiënt-vertegenwoordiger namens Living with Hope).

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 augustus 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D538

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D538](http://WWW.NTVG.NL/D538)**

## LITERATUUR

- 1 Bron: Nederlandse Kankerregistratie, [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl). Utrecht: IKNL; 2015.
- 2 Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74:2913-21.
- 3 Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:318-48.
- 4 Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29:438-45.
- 5 Checklist radiologisch verslag bij solide pancreastumor. [www.dpcg.nl/richtlijnen-classificaties/dpcg-definities.html](http://www.dpcg.nl/richtlijnen-classificaties/dpcg-definities.html), geraadpleegd op 6 september 2016.

- 6 Nederlandse richtlijn pancreascarcinoom 2011, versie 2.0. [www.oncoline.nl/pancreascarcinoom](http://www.oncoline.nl/pancreascarcinoom), geraadpleegd op 6 september 2016.
- 7 Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:935-49.
- 8 Van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med.* 2010;362:129-37.
- 9 Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg.* 2013;100:1589-96.
- 10 Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1168-73.
- 11 Van der Geest LG, van Rijssen LB, Molenaar IQ, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Volume-outcome relationships in pancreatoduodenectomy for cancer. *HPB (Oxford).* 2016;18:317-24.
- 12 Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1473-81.
- 13 Neoptolemos JB, Stocken DD, Dunn JA, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2001;234:758-68.
- 14 Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al; Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente (GISCAD). FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas.* 2015;44:515-21.
- 15 Versteijne E, van Eijck CHJ, Punt CJA, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG). Preoperative radiochemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:127.
- 16 De Rooij T, Lu MZ, Steen MW, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2016;264:257-67. . epub ahead of print.
- 17 Rooij de T. Laparoscopische versus open pancreasstaart-resectie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A9271.
- 18 Rombouts SJE, Walma MS, Vogel JA, et al. (m)FOLFIRINOX: de nieuwe standaard palliatieve chemotherapie voor patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom? (Abstract). *Najaarsdag NVVH.* 2015.
- 19 Vogel JA, de Rooij T, van Lienden KP, et al. Multimodality treatment of 132 consecutive patients with locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2016;(abstract):e15738.
- 20 Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2015;261:12-7.
- 21 Girelli R, Frigerio I, Salvia R, Barbi E, Tinazzi Martini P, Bassi C. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2010;97:220-5.
- 22 Rombouts SJE, Vogel JA, van Santvoort HC, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2015;102:182-93.
- 23 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-25.
- 24 Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369:1691-703.
- 25 Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE, et al; Dutch SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:490-9.