



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Pancreascarcinoom

Inhoudsopgave

Pancreascarcinoom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Pancreascarcinoom	3
Screening op pancreascarcinoom	5
Diagnostische strategie bij pancreascarcinoom	11
Voeding en pancreascarcinoom	19
Screening en diagnostiek voedingstoestand bij pancreascarcinoom	20
Voeding in het peri-operatieve beleid bij pancreascarcinoom	25
Pancreasenzymen, vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma bij pancreascarcinoom	35
Voeding in de palliatieve fase bij pancreascarcinoom	50
Chirurgische behandeling pancreascarcinoom	53
Indicatie resectie bij pancreascarcinoom	54
Peri-operatief gebruik Somatostatine bij pancreascarcinoom	66
Uitgebreidheid resectie bij pancreascarcinoom	68
Follow-up na resectie pancreascarcinoom	80
(Neo-)Adjuvante, chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie	84
Neoadjuvante behandeling van (borderline) resectabel pancreascarcinoom	85
Adjuvante therapie bij pancreascarcinoom	92
Pathologie bij pancreascarcinoom	105
Palliatieve zorg bij pancreascarcinoom	113
Behandeling van lokaal gevorderd pancreascarcinoom	114
Behandeling voor patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom	127
Behandelvoorkeur bij pijnbestrijding voor lokaal uitgebreid pancreascarcinoom	142
Preoperatief en palliatief stenten bij pancreascarcinoom	152
Voorlichting en communicatie bij pancreascarcinoom	160
Psychosociale zorg bij pancreascarcinoom	168
Organisatie van zorg bij pancreascarcinoom	177
TNM classificatie voor pancreascarcinoom	179

Startpagina - Pancreascarcinoom

Belangrijkste wijzigingen 2019

In 2019 verscheen de herziene richtlijn pancreascarcinoom. Deze nieuwe richtlijn is in principe geldig tot 2024. De verwachting is dat de (neo) adjuvante behandeling van het (borderline) resectabele pancreascarcinoom binnenkort aangepast zal worden aan de hand van (o.a. Nederlandse) publicaties. Het is de bedoeling de gehele richtlijn frequenter en modulair te herzien wanneer daar op basis van literatuur aanleiding toe is.

De belangrijkste wijzigingen van de 2019 richtlijn ten opzichte van de vorige richtlijn betreffen de modules adjuvante behandeling, behandeling van het lokaal gevorderde en het gemetastaseerde pancreascarcinoom. Op het gebied van de systemische behandeling van het pancreascarcinoom in zowel de adjuvante, lokaal gevorderde en gemetastaseerde setting heeft FOLFIRINOX de voorkeur indien de patiënt deze behandeling wenst en aankan.

Lees meer over de belangrijkste wijzigingen in het volgende artikel:

Wilmink JW, de Vos-Geelen J & Busch OR. Nieuwe richtlijn pancreascarcinoom. Ned Tijdschr Oncol 2019;16:317-8. <https://www.ntvo.nl/journal-article/nieuwe-richtlijn-pancreascarcinoom/>

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op de belangrijkste aspecten die volgens de huidige maatstaven de beste zorg behelst voor patiënten met een pancreascarcinoom. Het betreft uitsluitend patiënten met een ductaal adenocarcinoom van het pancreas, zowel in de kop, het corpus en de staart. Tumoren van de distale galwegen en de Papil van Vater (periampullaire carcinomen) kennen veelal hetzelfde diagnostische- en behandeltraject als het pancreaskopcarcinoom, maar deze maligniteiten vallen buiten deze richtlijn. Neuroendocriene pancreastumoren (pNET) en cysteuze tumoren vallen ook buiten deze richtlijn, tenzij in de cyste zich een carcinoom heeft gevormd. Voor cysteuze tumoren, zoals intraductale papillaire mucineuze neoplasie (IPMN) in het pancreas is een recente Europese richtlijn verschenen, die door de werkgroep ondersteund wordt (European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas 2018).

Bij deze richtlijn is getracht niet alleen de strikt medische aspecten aan bod te laten komen maar zijn op verzoek van patiëntenorganisatie meer psychosociale en begeleidingsaspecten zoals voeding en ondersteuning aan bod gekomen. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Screening
- Diagnostische strategie
- Screening en diagnostiek voedingstoestand
- Chirurgische behandeling
- Pancreasenzymsuppletie, vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma
- Pathologie
- (Neo-)Adjuvante, chemotherapie, radiotherapie, chemoradiotherapie of lokale ablatie
- Preoperatief en palliatief stenten
- Behandelvoorkeur bij pijnbestrijding voor lokaal uitgebreid pancreascarcinoom
- Voeding in de palliatieve fase

- Psychosociale zorg
- Voorlichting en communicatie
- Organisatie van zorg
- TNM classificatie

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met pancreascarcinoom.

Voor patiënten

Pancreascarcinoom is de medische term voor alvleesklierkanker. De alvleesklier is een langgerekte klier die een belangrijke rol speelt bij de spijsvertering. Alvleesklierkanker is een kwaadaardige tumor in de alvleesklier. Jaarlijks krijgen ruim 2000 mensen in Nederland alvleesklierkanker.

Meer informatie over alvleesklierkanker te vinden op o.a. Thuisarts.nl:

<https://www.thuisarts.nl/alvleesklierkanker>

Bij deze richtlijn is een keuzekaart ontwikkeld. Een keuzekaart geeft een overzicht van opties over screening, diagnose of behandeling en helpt de arts en patiënt bij het samen beslissen. Klik hier voor de [keuzekaart alvleesklierkanker](#).

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is evidence-based opgesteld door een commissie met vertegenwoordigers vanuit de chirurgen, MDL-artsen, radiotherapeuten, internisten, oncologen, radiologen, pathologen, klinisch genetici, verpleegkundig specialisten, diëtisten en patiëntenvertegenwoordiging.

Screening op pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Welke personen hebben een genetisch verhoogd risico op pancreascarcinoom en hoe dient periodiek onderzoek op pancreascarcinoom bij deze personen plaats te vinden?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke patiënten met pancreascarcinoom komen in aanmerking voor een verwijzing naar een afdeling klinische genetica voor erfelijkheidsonderzoek en -advisering?
2. Welke hoog-risico groepen komen in aanmerking voor periodiek onderzoek op pancreascarcinoom?
3. Hoe dient periodiek onderzoek op pancreascarcinoom bij hoog-risico groepen plaats te vinden?

Aanbeveling

Neem bij elke patiënt met pancreascarcinoom een familieanamnese af, gericht op het vóórkomen van pancreascarcinoom en andere vormen van kanker bij eerste- en tweedegraads verwanten.

Bied een verwijzing aan naar een afdeling klinische genetica voor erfelijkheidsonderzoek en -advisering indien de familie van de patiënt voldoet aan de diagnostische criteria voor Familiair Pancreascarcinoom (FPC), of als er klinisch aanwijzingen zijn voor één van de volgende onderliggende (tumor)syndromen:

- Erfelijk melanoom (CDKN2A)
- Erfelijk borst- en/of eierstokkanker (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM)
- Peutz-Jeghers syndroom (STK11)
- Li-Fraumeni syndroom (TP53)
- Lynch syndroom (MLH1, MSH2, MSH6, maar niet PMS2)
- Erfelijke pancreatitis (PRSS1, SPINK1)

Bied pancreassurveillance uitsluitend aan in studieverband, aan de volgende hoog-risico groepen:

- Eerstegraads verwanten van patiënten met pancreascarcinoom uit FPC families, of
- Draggers van een pathogene mutatie in CDKN2A of STK11, of patiënten met klinisch vastgesteld Peutz-Jeghers syndroom zonder aangetoonde mutatie in STK11, of
- Draggers van een pathogene mutatie in BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, TP53, MLH1, MSH2 of MSH6 en tenminste twee verwanten met pancreascarcinoom

En waarbij wordt voldaan aan één van de volgende leeftijdscriteria:

- Startleeftijd vanaf 50 jaar, of vanaf 10 jaar jonger dan het jongste familielid met pancreascarcinoom
- Overweeg om op jongere leeftijd te starten bij personen met een CDKN2A mutatie (45 jaar) en bij personen met Peutz-Jeghers syndroom (30 jaar).

Overwegingen

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Aan de hand van de familiegeschiedenis kan initieel worden beoordeeld of er in de familie van een patiënt met pancreascarcinoom een genetisch verhoogd risico op pancreascarcinoom kan zijn. De werkgroep is daarom van mening dat het van belang is om bij elke patiënt met pancreascarcinoom een gestructureerde familiegeschiedenis af te nemen, gericht op het vóórkomen van pancreascarcinoom én andere vormen van kanker bij eerste- en tweedegraads verwanten. Eerstegraads verwanten zijn ouders, kinderen, broers en zussen. Tweedegraads verwanten zijn kleinkinderen, grootouders, ooms en tantes en kinderen van broers en zussen.

De grootste groep met een genetisch verhoogd risico betreft patiënten met familiair pancreascarcinoom (FPC). Er is sprake van FPC als een familie voldoet aan de volgende criteria (Vasen 2017):

- ≥ 2 eerstegraads verwanten met pancreascarcinoom
- ≥ 3 familieleden (eerste- of tweedegraads verwantschap) met pancreascarcinoom
- ≥ 2 familieleden (eerste- of tweedegraads verwantschap) met pancreascarcinoom waarbij ≥ 1 pancreascarcinoom onder de leeftijd van 50 jaar is vastgesteld

NB: er moet in bovengenoemde families ten minste één pancreascarcinoom histologisch bevestigd zijn om de diagnose FPC te kunnen stellen.

De werkgroep is van mening dat aan patiënten met pancreascarcinoom een verwijzing aangeboden moet worden naar een afdeling klinische genetica voor erfelijkheidsonderzoek en –advisering indien de familie voldoet aan bovengenoemde criteria. De werkgroep sluit daarbij aan bij de aanbevelingen uit Vasen (2017).

De werkgroep is daarnaast van mening dat een verwijzing naar een afdeling klinisch genetica ook aangeboden moet worden aan patiënten met pancreascarcinoom en een klinische verdenking op een van onderstaande erfelijke tumorsyndromen, op basis van de persoonlijke voorgeschiedenis en/of de familiegeschiedenis. Deze erfelijke tumorsyndromen, veroorzaakt door mutaties in tumorpredispositie genen, geven een (sterk of matig-sterk) verhoogd risico op pancreascarcinoom (Vasen 2017; Overbeek 2016; Syngal 2015, Whitcomb 2015).

Voor de diagnostische criteria en verwijscriteria van deze tumorsyndromen verwijst de werkgroep naar de betreffende pagina's in Vasen (2017) (Erfelijke en familiale tumoren): Richtlijnen voor diagnostiek en preventie, Stoet / VKGN.

Tumorsyndroom	Vasen (2017)
<ul style="list-style-type: none"> Erfelijk melanoom (CDKN2A) 	pp. 74-77
<ul style="list-style-type: none"> Erfelijk borst- en/of eierstokkanker (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM) 	pp. 8-14
<ul style="list-style-type: none"> Peutz-Jeghers syndroom (STK11) 	pp. 60-63
<ul style="list-style-type: none"> Li-Fraumeni syndroom (TP53) 	pp. 18-21
<ul style="list-style-type: none"> Lynch syndroom (MLH1, MSH2, MSH6, maar niet PMS2) 	pp. 30-34
<ul style="list-style-type: none"> Hereditaire pancreatitis (PRSS1, SPINK1) 	n.v.t.

NB: Hereditaire pancreatitis is geen tumorsyndroom maar is wel geassocieerd met een sterk verhoogd risico op pancreascarcinoom.

De werkgroep is van mening dat er weinig evidence is dat patiënten met Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) een verhoogd risico hebben op pancreascarcinoom (Ghorbanoghlil 2018; Moussata 2015; Giardiello 1993), en dat er geen evidence is dat patiënten met Lynch syndroom op basis van een pathogene mutatie in het PMS2-gen een verhoogd risico hebben op pancreascarcinoom (Ten Broeke 2018; Møller 2018).

Het is raadzaam om bij patiënten met een indicatie voor klinisch genetisch onderzoek zo snel mogelijk DNA te laten opslaan bij een laboratorium klinische genetica. Hiermee kan worden voorkomen dat er geen DNA beschikbaar is wanneer de patient, nog voordat er een afspraak bij de klinisch geneticus is geweest, overlijdt. Aanvraagformulieren van alle laboratoria klinische genetica in Nederland zijn te vinden op <https://www.dnadiagnostiek.nl/>.

De voor- en nadelen van genetisch onderzoek worden standaard besproken door de klinisch geneticus. Ook zal de klinisch geneticus ondersteuning bieden (meestal in de vorm van een familiebrief) bij het informeren van familieleden van de patiënt, indien er 1) een veroorzakende (pathogene) mutatie in een tumorpredispositie gen wordt gevonden en/of 2) een indicatie is voor periodiek onderzoek (surveillance) op pancreascarcinoom bij familieleden. De werkgroep verwijst hiervoor naar de richtlijn "Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker" van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN, nog in ontwikkeling).

Omdat de waarde van pancreassurveillance bij hoog-risico groepen nog niet vaststaat en er nog geen universeel surveillanceprotocol is, benadrukt de werkgroep dat pancreassurveillance alleen in studieverband dient plaats te vinden, in een gespecialiseerd centrum door een multidisciplinair team van medisch specialisten met expertise op dit gebied. De specialist die de pancreassurveillance uitvoert (meestal maag-

darm-leverarts) zal de voor- en nadelen van surveillance met de patiënt bespreken. De werkgroep neemt daarnaast enkele relevante overwegingen en adviezen betreffende pancreassurveillance bij hoog-risico groepen over van bestaande guidelines (Vasen 2017; Syngal 2015; Canto 2013):

- Alle personen met een >10% lifetime risico op pancreascarcinoom komen in aanmerking voor pancreassurveillance en aan deze personen dient een verwijzing naar een gespecialiseerd centrum aangeboden te worden. Dit betreft:
 - Eerstegraads verwanten van patiënten met pancreascarcinoom uit FPC families
 - Personen met een pathogene CDKN2A mutatie (erfelijk melanoom), met uitzondering van personen met een mutatie in exon 1β. In Nederland betreft het meestal de p16-*Leiden* founder mutatie in exon 2.
 - Personen met klinisch of genetisch (pathogene STK11 mutatie) vastgesteld Peutz-Jeghers syndroom.

NB: Aan patiënten met hereditaire pancreatitis wordt vooralsnog geen pancreassurveillance aangeboden vanwege de slechte kwaliteit van beeldvorming in deze groep.

- Personen met een <10% of onbekend lifetime risico op pancreascarcinoom (dragers van een pathogene mutatie in BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, TP53, MLH1, MSH2 of MSH6) komen alleen in aanmerking voor pancreassurveillance als die persoon tenminste twee verwanten met pancreascarcinoom heeft (waarvan ten minste één histologisch bevestigd), waarbij het bewezen óf aannemelijk moet zijn dat deze verwanten drager zijn (geweest) van de betreffende mutatie. De graad van verwantschap is (nog) niet goed gedefinieerd in de internationale literatuur, maar de werkgroep is van mening dat het in beginsel zou moeten gaan om eerste- en/of tweedegraadsverwanten.
- Er is nog geen universeel surveillanceprotocol beschikbaar. De werkgroep adviseert op basis van de huidige guidelines:
 - Een startleeftijd voor surveillance van 50 jaar, of vanaf 10 jaar jonger dan het jongste familielid met pancreascarcinoom. Bij personen met een pathogene CDKN2A mutatie en bij personen met (klinisch of genetisch) Peutz-Jeghers syndroom kan overwogen worden om op jongere leeftijd te starten (respectievelijk 45 jaar en 30 jaar, zie Vasen (2017) p. 75 en p.62). De eindleeftijd voor surveillance is in principe 75 jaar.
 - Een surveillance-interval van 12 maanden
 - Surveillance middels Endo-Echografie (EUS), of middels MRI gecombineerd met Magnetic Resonance Cholangio- Pancreatography (MRCP), of een combinatie van beide.
- Voor personen met een genetisch verhoogd risico op pancreascarcinoom is het van nadrukkelijk belang dat andere risicofacoren (zoals roken en alcoholconsumptie) worden vermeden.

NB: Op enkele van bovenstaande punten is er een discrepantie tussen de bestaande guidelines. De werkgroep heeft ervoor gekozen om de adviezen uit de meest recente, nationale guideline (Vasen 2017) integraal over te nemen en waar relevant aan te vullen met adviezen uit andere guidelines. Een update van de internationale consensus guideline over pancreassurveillance (Canto 2013) zal naar verwachting in de loop van 2019 gepubliceerd worden. De werkgroep zal bovenstaande dan ook actualiseren aan de hand van deze nieuwe guideline.

De werkgroep benadrukt dat er in FPC families eerst klinisch genetisch onderzoek dient plaats te vinden alvorens familieleden in aanmerking kunnen komen voor pancreassurveillance.

Kosten

Kosten werden niet geanalyseerd.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Patiënten platform Living With Hope Foundation (LWHF) vindt gezamenlijke besluitvorming oftewel "shared decision making" een essentieel onderdeel van het zorgproces. Shared decision making geeft bij de patiënt en zijn naasten een grotere mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning. Uitgebreide informatie over shared decision making is te vinden in de module "Voorlichting en Communicatie".

Onderbouwing

Achtergrond

Populatiescreening op pancreascarcinoom is niet haalbaar vanwege de relatief lage incidentie en het ontbreken van een geschikte, niet-invasieve screeningsmethode die toegepast kan worden op populatieniveau. Screening kan echter wel haalbaar zijn voor een geselecteerde groep personen met een (genetisch) verhoogd risico op pancreascarcinoom, en wordt in deze context surveillance genoemd. Het is daarom van belang dat deze hoog-risico groepen tijdig geïdentificeerd worden. In deze richtlijn worden derhalve de verwijscriteria voor klinisch genetisch onderzoek bij pancreascarcinoom besproken, waarbij het belang van het afnemen van een gestructureerde familiegeschiedenis centraal staat. Daarnaast worden er enkele aanbevelingen overgenomen uit (internationale) consensus guidelines over pancreassurveillance bij hoog-risico groepen.

Zoeken en selecteren

Er is voor deze module geen literatuuronderzoek uitgevoerd. De werkgroep heeft besloten om de richtlijntekst te formuleren op basis van reeds bestaande richtlijnen en hun expertise en consensus in de werkgroep.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut. 2013;62(3):339-47.

Ghorbanoghl Z, Bastiaansen BA, Langers AM, et al. Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous

polyposis coli)-associated polyposis. J Med Genet. 2018;55(1):11-14.

Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. Gut. 1993;34(10):1394e6.

Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut. 2018;67(7):1306-1316.

Moussata D, Senouci L, Berger F, et al. Familial adenomatous polyposis and pancreatic cancer. Pancreas. 2015;44(3):512-3.

Overbeek KA, Cahen DL, Canto MI, et al. Surveillance for neoplasia in the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(6):971-986.

Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):223-62

Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. J Clin Oncol. 2018;JCO2018784777.

Vasen HFA, Hes FJ and de Jong MM. Erfelijke en familiale tumoren: Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Leiden: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren/Vereniging Klinische Genetica Nederland/Werkgroep Klinische Oncogenetica, 2017. <https://www.stoet.nl/wp-content/uploads/2017/02/Richtlijnen-2017.jpg>

Whitcomb DC, Shelton CA, Brand RE. Genetics and Genetic Testing in Pancreatic Cancer. Gastroenterology. 2015;149(5):1252-1264.e4.

Richtlijn Het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). (nog in ontwikkeling).

Diagnostische strategie bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de beste diagnostische strategie bij verdenking op een pancreascarcinoom?

Aanbeveling

Verricht bij alle patiënten met verdenking op een pancreascarcinoom diagnostische beeldvorming middels een abdominale CT met vroeg-portale en portoveneuze fase.

Indien de CT inconclusief is: Verricht EUS ter detectie van een laesie en eventueel FNA ter differentiatie tussen een benigne en maligne laesie.

Gebruik MRI en PET niet standaard voor de differentiatie tussen benigne en maligne laesies.

Gebruik EUS niet ter beoordeling van vasculaire betrokkenheid van het pancreascarcinoom.

Gebruik serum tumor markers CA19-9 en CEA niet als individuele test bij de primaire diagnose van het pancreascarcinoom.

Start bij patiënten met een verdenking resectabel pancreascarcinoom de exploratie bij voorkeur met een diagnostische laparoscopie.

Overwegingen

Balans tussen klinische opbrengst en risico's

De volgende drie overwegingen zijn afkomstig uit Veereman 2017:

- Ondanks dat de waarde van de diagnostische work-up ten aanzien van de beoordeling van resectabiliteit werd onderzocht, was er geen formele onderzoeksvraag ten aanzien van stadiëring.
- Laparoscopische exploratie gevolgd door laparotomie of laparoscopische resectie in sommige centra worden systematisch als één procedure uitgevoerd. Deze systematiek is door verschillen in logistiek en organisatie niet universeel.
- Het is noodzakelijk een cytologische of histocytologische diagnose te verkrijgen middels EUS met FNA, voordat er gestart wordt met chemotherapie.

Kosten

Kosten werden niet geanalyseerd in deze richtlijn.

Patiënten perspectief

Veereman (2017) consulteerde patiëntorganisaties tijdens een Stakeholder meeting. Hier benadrukten de patiëntorganisaties het belang van open communicatie en het verschaffen van informatie met betrekking tot de verwachte voordelen en risico's in begrijpelijke taal. Clinici dienen bij het maken van keuzes omtrent diagnostiek rekening te houden met de persoonlijke voorkeuren en kwaliteit van leven van patiënten. De Nederlandse richtlijnwerkgroep ondersteunt en sluit aan bij deze bevindingen.

Professioneel perspectief

Bij alle patiënten met verdenking op een pancreascarcinoom dient diagnostiek te worden verricht middels een hoge kwaliteit CT. Een hoge kwaliteit diagnostisch CT onderzoek van het pancreas bestaat uit een scan in vroeg portale fase van de bovenbuik en een scan in portoveneuze fase van het gehele abdomen voor optimale beoordeling van lokale uitbreiding, aanwezigheid van eventuele metastasen en vasculaire anatomie. De werkgroep adviseert het door de NVvR geadviseerde scanprotocol voor stadiëring te gebruiken. Een CT wordt beschouwd als inconclusief indien er twijfel is over de aan- of afwezigheid van een laesie of indien er twijfel is over de aard van een laesie. Als er twijfel is over de aard van de gevonden afwijking kan een EUS worden verricht met of zonder FNA ter nadere karakterisatie van de laesie. Een MRI kan worden overwogen in specifieke cases, bijvoorbeeld indien in de differentiaaldiagnose focale vervetting of een sereus cysteadenoom wordt overwogen.

Laparoscopie met als doel het voorkomen van een onnodige laparotomie bij patiënten met een hoog risico op aanwezigheid van metastasen kan met name worden overwogen bij tumoren in de staart en bij grotere (>3 cm) tumoren.

Verschillende observationele studies hebben aangetoond dat gestructureerde verslaglegging een gunstig effect heeft op de kwaliteit van verslaglegging en preoperatieve planning (Brook 2015, Marcal 2015). De werkgroep adviseert daarom bij verslaglegging van de radiologische diagnostiek gebruik te maken van gestructureerde verslaglegging zoals de "[checklist radiologisch verslag bij solide pancreastumor](#)" welke wordt aanbevolen door de NVvR en DPCG.

Onderbouwing

Achtergrond

De verdenking op een pancreascarcinoom is meestal gebaseerd op een bevinding bij beeldvorming van de bovenbuik in verband met pijnloze icterus, niet specifieke bovenbuikklachten of op een toevallsbevinding bij beeldvorming voor andere indicaties. Vaak is een CT de eerste gebruikte beeldvormende modaliteit waarop verder (diagnostisch en therapeutisch) beleid zal worden bepaald. Het maken van het onderscheid tussen een benigne of maligne aard van een gevonden pancreaslaesie is de eerste diagnostische uitdaging. Indien een focale pancreaslaesie als suspect maligne is beoordeeld en chirurgische resectie overwogen wordt dient te worden beoordeeld of de laesie resectabel is.

Conclusies

<p>Laag GRADE</p>	<p>Bij patiënten met verdenking op een pancreascarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kunnen geen harde conclusies worden getrokken ten aanzien van de accuratesse van beeldvormend onderzoek voor het bevestigen van maligniteit van een verdachte pancreas laesie. • zijn serum biomarkers CA19.9 en CEA onvoldoende sensitief om als individuele test te differentiëren tussen een benigne of maligne pancreaslaesie. <i>Bronnen: Cao 2016 m.b.t. CA 19-9, en drie studies m.b.t. CEA: Aljebreen 2007, Goh 2008, and Ni 2005</i> • kunnen geen harde conclusies worden getrokken ten aanzien van de accuratesse van EUS voor het voorspellen van curatieve resectabiliteit van op beeldvorming (CT) als potentieel resectabel beoordeelde maligne pancreas laesies. <i>Bronnen: Tamburrino 2016</i>
------------------------------	--

Samenvatting literatuur

1 Imaging tests to diagnose malignant pancreatic lesions

A protocol for a Cochrane SR was found on the diagnostic accuracy of imaging tests for characterizing focal pancreatic lesions. The authors of the corresponding manuscript agreed to share the final manuscript before publication (Gurusamy 2012; Best 2016). This study searched for studies on imaging tests published until July 2016. The authors identified 53 studies (with a total of 3118 patients) that evaluated the diagnostic accuracy of various index tests for different final diagnoses (including benign, precancerous and cancerous lesions). Imaging tests that were searched for were CT, MRI, PET, EUS, EUS elastography, and EUS-guided biopsy either alone or in combination with another test.

Not all studies in this review were relevant to the RQ at hand; only the studies that looked at the ability of various imaging modalities to differentiate between cancerous and benign lesions (11 studies, 533 patients) or between either precancerous (low grade dysplasia) or cancerous and benign lesions (7 studies, 204 patients) were relevant and summarized here.

1.1 Differentiating between cancerous and benign lesions

Of the 11 studies on differentiating between cancerous versus benign lesions there were two studies on EUS, two studies on EUS with FNA cytology (fine needle aspiration), three studies on PET, one study on PET (Standardised Uptake Value: SUV max >3.5), two studies on CT, and one study on MRI. The median pre-test probability of a malignant lesion in these studies was 70% (range 23 to 89%). The respective pooled (or single study) estimates (with 95% confidence interval (CI)) of sensitivity and specificity were 0.95 (0.84-0.99) and 0.53 (0.31-0.74) for EUS, 0.58 (0.37-0.77) and 1.0 (95% CI 0.87 to 1.00) for EUS FNA, 0.92 (0.80-0.97) and 0.65 (0.39-0.85) for PET, 0.96 (0.87-0.99) and 0.62 (0.43-0.78) for PET (SUV max >3.5), 0.98 (0.00-1.00) and 0.76 (0.02-1.00) for CT, and 0.80 (0.58-0.92) and 0.89 (0.57-0.98) for MRI.

1.2 Differentiating between precancerous or cancerous and benign lesions

Seven studies on the accuracy of imaging tests to differentiate between precancerous or cancerous versus benign lesions were found: EUS, EUS with FNA, EUS with FNA (CEA > 50 ng/ml), PET (standardized uptake values (SUV) max 2.4), CT and MRI. Only one study was found for each of these, except for EUS FNA, for which two were found. The median pre-test probability of a malignant lesion in these studies was 71% (range

52 to 75%). The estimates of sensitivity and specificity from these studies were as follows: 0.92 (0.74-0.98) and 0.60 (0.31-0.83) for EUS, 0.73 (0.01-1.00) and 0.94 (0.15-1.00) for EUS FNA (cytology), 0.29 (0.08-0.64) and 0.25 (0.05-0.70) for EUS FNA (CEA > 50 ng/ml), 0.94 (0.74-0.99) and 0.93 (0.69-0.99) for PET (SUV max 2.4), 0.62 (0.45-0.76) and 0.64 (0.39-0.84) for CT, and 0.93 (0.69-0.99) and 0.85 (0.58-0.96) for MRI.

It is difficult to make any conclusion on the basis of the results of the studies found in Best's SR because of the small number of available studies, and the small size of these studies, as well as due to serious methodological limitations of the studies related to patient selection, reference standard, and flow and timing. In particular, there is likely a problem with the selection of participants for such studies as all studies used surgical excision as the reference standard, suggesting that only patients with a high risk of malignancy were included.

2 Serum tumour markers in the diagnostic work-up of pancreatic lesions

2.1 Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)

One SR was found addressing the diagnostic accuracy of CA 19-9 for assessing malignancy in patients with a pancreatic lesion on imaging (Cao 2016). This review searched for studies published up to March 2016 and found 13 studies that contained a total of 1437 patients. Three of these studies were on any type of pancreatic cystic neoplasms (PCNs) and the rest were specifically on intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs). The majority of studies in the review used a cut-off value of 37 u/ml for CA 19-9.

The estimated sensitivity and specificity were 0.47 (95% CI: 0.35-0.59) and 0.88 (95% CI: 0.86 - 0.91), respectively.

A search update revealed one additional study. This study by Gu et al. including 60 patients had estimates of sensitivity and specificity of 0.88 and 0.60, respectively at the cut-off of 37 u/ml.⁸ A hypothesis as to why these findings are not in-line with the Cao et al. review is that it was not possible to rule out that this study was not a case-control design. Because of concerns that Gu et al. might be a case-control study, we did not update the meta-analysis by Cao et al.

In the SR there was a high variability of estimates of sensitivity between the studies and the authors were not able to identify the cause of this heterogeneity. While the specificity of around 88% for CA 19-9 is satisfactory, the sensitivity of 47% is too poor for this marker to be used as sole test.

2.2 Carcino Embryonal Antigen (CEA)

The search did not reveal any SRs on the accuracy of CEA for assessing malignancy in patients with focal pancreatic lesions. Therefore, a SR was performed (see appendix for details on search). In addition to the items specified in the RQ, an additional restriction regarding study design was that case-control studies were not accepted since these may not be applicable.

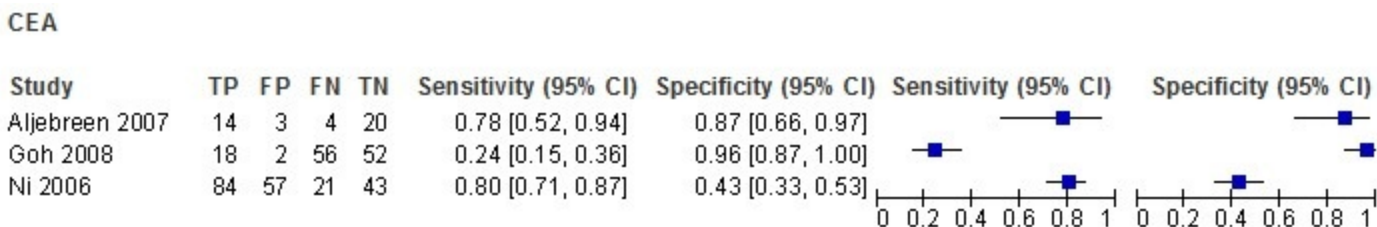
Three studies were identified: Aljebreen 2007, Goh 2008, and Ni 2005. The quality of these studies was assessed and a forest plot was constructed Figure 1. In total, these studies included 471 patients; 46, 220 and 205 respectively. These studies were conducted on patients with pancreatic lesions in hospitals in Canada, Singapore and China and included patients with a mean age of around 60 years.

Across the studies, 37% of the patients were diagnosed with malignant pancreatic cancer. CEA cut-offs were 3.1 nl/mL, 3.1 nl/mL and 5 nl/mL, respectively. All studies may have a higher risk patient population than in clinical practice because the authors selected either patients who had undergone operations¹¹ or biopsy with histologic examinations^{9,10} for suspected pancreatic cancer.

Accuracy estimates varied widely across the studies. Because there were only three studies and a high heterogeneity, estimates were not summarized in a meta-analysis, but instead presented visually in a forest

plot (Figure 1). Sensitivities ranged from 24% in the study by Goh et al. to 80% in the study by Ni et al. Specificities also showed heterogeneity, ranging from 43% in Ni et al. to 96% in Goh. The uncertainty around the accuracy of this test, including low estimates of sensitivity and specificity signal that this marker is not accurate enough to be used alone to diagnose malignancy in patients with focal pancreatic lesions. Future research is needed to assess whether the combination of biomarkers leads to improved sensitivity while retaining acceptable specificity or if it may be useful in patients with lesions carrying a lower risk of malignancy, such as IPMNs. The fact that these tests are not sufficiently sensitive to guide clinical decisions does not negate their potential value as prognostic tools.

Figure 1 – Forest plot for diagnostic test accuracy of serum CEA in diagnosing malignancy in patients with focal pancreatic lesions



TP: total positives, FP: false positives, FN: false negatives, TN: total negatives

3 Tests to assess curative resectability of pancreatic cancer

Two Cochrane SRs were found that addressed the diagnostic accuracy of tests for assessing curative resectability in patients with a pancreatic lesion on imaging: Allen et al and Tamburrino et al., both published in 2016. The review by Allen et al. focused on laparoscopy and found 16 studies. The review by Tamburrino *et al.* searched for accuracy studies on imaging tests (MRI, PET scan, and EUS performed as an add-on test or PET-CT as a replacement test to CT scanning), but unfortunately only found two small studies on EUS. No other studies regarding the diagnostic accuracy of imaging modalities for assessing resectability were identified.

3.1 Laparoscopy

The SR by Allen et al. assessed the role of laparoscopy after the diagnostic work-up of patients suspected of pancreatic cancer (and planned to receive curative resection) in predicting that disease was not resectable. The search was performed in May 2016 and found 16 primary studies that contained 1146 patients. Because the reference standard (histology) was also part of the index test (laparoscopy with histologic confirmation), false positives (FP) were not possible. Therefore, only sensitivity and post-test probability of unresectable disease were calculated. Pooled sensitivity was 0.64 (95% CI 0.50 to 0.77). At the median pre-test probability (prevalence) of unresectability of 0.41, the post-test probability of unresectability was 0.20 (95% CI 0.15 to 0.27), when laparoscopy indicates 'resectable disease'. This means that if a person is found to have disease on CT scan and laparoscopy indicates that the lesion is resectable, their probability of unresectable disease will be 20%. There was a very low consistency in the results and a high risk of bias across the studies. A limitation of these studies is that different definitions of unresectability were used, namely surgeon's judgment on unresectability was accepted when histopathological confirmation of liver or peritoneal involvement was not possible. Despite the poor methodological quality of the studies, the authors concluded that diagnostic

laparoscopy appears to be beneficial in avoiding unnecessary laparotomies. On average, given a prevalence of unresectability of 0.41, if laparoscopy is used in 100 patients where resection of cancer with curative intent is planned, it helps avoid unnecessary laparotomies in 21 patients.

3.2 EUS

The SR by Tamburrino et al. assessed the role of EUS in predicting unresectability of disease. The search date of the review was November 2015. The overall risk of bias of the review was judged to be low, although the source of funding or support was not reported for each of the included studies. The review included two studies with a total of 34 patients, both of which reported sufficient data to calculate sensitivity and specificity for unresectability. However, the planned analysis, which considered a borderline category result of EUS, was not possible, as the review did not report this information. Both studies suffered from differential verification (different reference standards for different patients) and one of the studies had a high risk of bias due to only selecting patients with tumours of less than 3 cm in diameter. Because the results were similar between the studies, they were pooled. The pooled sensitivity for detecting non-resectable tumours was 0.87 (95% CI 0.54 to 0.97) and pooled specificity was 0.80 (95% CI 0.40 to 0.96). In a hypothetical study of 1000 patients and with a prevalence unresectability of 60.5% (average prevalence of two included studies) EUS prevents unnecessary surgery in 264 patients (95% CI 205 to 314). However, 146 patients (95% CI 96 to 205) will be incorrectly classified as being resectable (FN) and 79 patients (95% CI 16 to 237) will be incorrectly classified as unresectable (FP).

The authors concluded that there is significant uncertainty in the utility of EUS as a diagnostic tool for resectable pancreatic tumours detected on CT scan. They also state that there is "no evidence to suggest that it should be performed routinely in people with pancreatic cancer thought to have resectable disease on CT scan."

Bewijskracht van de literatuur

Erg laag voor aanbevelingen 1,2,3,5 en erg laag tot laag voor aanbeveling 4.

Het verschil tussen de beschikbare evidence gebaseerd op het aantal geïncludeerde patiënten in klinische studies en het aantal uitgevoerde onderzoeken in de klinische praktijk is opmerkelijk.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden gebruikte de werkgroep de systematische literatuuranalyse beschreven in Management of pancreatic cancer Part 2: Diagnosis (Veererman 2017). Veererman (2017) verrichtte een literatuurstudie naar de uitgangsvraag en formuleerde de volgende PICO:

Patiënten:

1. Patiënten met verdenking op een resectabel pancreascarcinoom.
2. Patiënten met verdenking op een borderline resectabel pancreascarcinoom.
3. Patiënten met verdenking op een lokaal gevorderd pancreascarcinoom.

Interventie: Computed tomography (CT) magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance cholangiopancreatography (mRCP) endoscopic ultrasound (EUS) +/- fine needle aspiration (FNA) +/- cystevocht analyse positron emission tomography (PET) scan tumor markers: carbohydrate antigen 19-9 (CA19.9) en carcino embryonal antigen (CEA), laparoscopie.

Controle: Histopathologie en/of klinische follow-up en/of chirurgie

Outcome: Diagnose, beoordeling resectabiliteit.

Vaak is een CT de eerste gebruikte beeldvormende modaliteit waarop verder (diagnostisch en therapeutisch) beleid zal worden bepaald. EUS (eventueel met FNA), MRI (inclusief MRCP) en biomarkers kunnen worden gebruikt voor verdere analyse van de gevonden laesie of wanneer CT geen afwijking laat zien maar de klinische verdenking blijft bestaan. Het maken van het onderscheid tussen een benigne of maligne aard van een gevonden pancreaslaesie is de eerste stap in de diagnostische uitdaging. Om de beste diagnostische strategie voor deze vraag te bepalen werd de volgende PICO gebruikt.

Patiënten: Volwassenen ≥ 18 jaar oud met een focale pancreas laesie bij beeldvorming.

Interventie: CT, MRI / MRCP, PET(/CT), EUS met of zonder FNA met of zonder cystevocht analyse, tumor markers: CA19.9, CEA

Controle: Onderzoeken zijn onderling vergeleken, direct (head-to-head) of indirect.

Outcome: Diagnostische uitkomsten: sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden voor pancreas of periampulaire maligniteit vs geen maligniteit (benigne laesies bevestigd door histopathologie en/of klinische follow-up en/of chirurgie).

Indien een focale pancreaslaesie als suspect maligne is beoordeeld en chirurgische resectie overwogen wordt dient te worden beoordeeld of de laesie resectabel is. Een laesie is niet resectabel indien er sprake is van gevorderde lokale uitbreiding en/of aanwezigheid van afstandsmetastasen (bijvoorbeeld naar de lever, longen of het peritoneum). Als een tumor als resectabel is beoordeeld zal een resectie volgen (vaak zonder histologische bevestiging van de diagnose). Een andere uitkomst van de diagnostische work-up kan zijn dat de laesie wordt beoordeeld als borderline resectabel (twijfel over de resectabiliteit) of als niet resectabel. Daarom werd het tweede deel van de PICO als volgt opgesteld:

Patiënten: Volwassen patiënten (≥ 18 jaar oud) met een als suspect maligne beoordeelde focale pancreas laesie op CT (of een andere beeldvormende modaliteit).

Interventie: CT; MRI, MRCP, PET(/CT) EUS met of zonder FNA, laparoscopie als add-on bij afwijkende bevindingen op beeldvormend onderzoek (meestal CT).

Controle: Onderzoeken zijn onderling vergeleken, direct (head-to-head) of indirect of zonder verder vergelijk.

Outcome: Diagnostische uitkomsten: sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarden voor curatieve resectie (volgens NCCN criteria) beoordeeld door histopathologie en/of klinische follow-up en/of chirurgie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

De werkgroep verwijst naar Veereman (2017) voor gedetailleerde informatie over het zoek- en selectieproces.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Veereman G, Mohammad N.H., Van Leeuwen M, et al. Management of pancreatic cancer Part 2: Diagnosis. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports 286. D/2017/10.273/30.
- Best LM, Rawji V, Pereira, SP, et al. Imaging modalities for characterising focal pancreatic lesions. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD010213.
- Cao S, Hu Y, Gao X, et al. Y. Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Pancreatic Cystic Neoplasms: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(11):e0166406.
- Aljebreen AM, Romagnuolo J, Perini R, et al. Utility of endoscopic ultrasound, cytology and fluid carcinoembryonic antigen and CA 19-9 levels in pancreatic cystic lesions. World Journal of Gastroenterology. 2007;13(29):3962-6.
- Goh BK, Tan YM, Thng CH, et al. How useful are clinical, biochemical, and cross-sectional imaging features in predicting potentially malignant or malignant cystic lesions of the pancreas? Results from a single institution experience with 220 surgically treated patients. Journal of the American College of Surgeons. 2008;206(1):17-27.
- Ni XG, Bai XF, Mao YL, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. European Journal of Surgical Oncology. 2005;31(2):164-9.
- Tamburrino D, Riviere D, Yaghoobi M, et al. Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD011515.
- Gurusamy K and Davidson B. Imaging modalities for characterising focal pancreatic lesions. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(11).
- Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD009323.
- Brook OR, Brook A, Vollmer CM, et al. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning. Radiology. 2015;274(2):464-72.
- Marcal LP, Fox PS, Evans DB, et al. Analysis of free-form dications for completeness and clarity for pancreatic cancer staging. Abdom Imaging. 2015;40(7):2391-7.

Voeding en pancreascarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Screening en diagnostiek voedingstoestand
- Voeding in het peri-operatieve beleid
- Pancreasenzymen, vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma
- Voeding in de palliatieve fase

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Screening en diagnostiek voedingstoestand bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Welke screeningsmaatregelen en diagnostische maatregelen dienen te worden verricht ten aanzien van het vaststellen van de voedingstoestand?

Aanbeveling

Verwijs standaard alle patiënten met een pancreascarcinoom naar de diëtist om de voedingstoestand te bepalen en te monitoren.

Laat de diëtist bij alle (verwezen) patiënten een nutritional assessment uitvoeren, waarin minimaal de voedingsinname, -verbruik en -verliezen, de lichaamssamenstelling, de nutriëntenreserves, de functionele parameters en de ziekte-toestand van de patiënt meegenomen worden.

Overwegingen

Ondervoeding kan worden beschouwd als een voedingstoestand waarbij sprake is van een tekort of disbalans van energie, eiwit en/of andere nutriënten, die leidt tot meetbare nadelige effecten op de lichaamssomvang en lichaamssamenstelling, op het functioneren en op klinische resultaten (IKNL 2012). 80% van de patiënten met een pancreascarcinoom is bij diagnose reeds ondervoed waardoor aandacht voor de voedingstoestand van groot belang is.

Screening

Voor patiënten is tijdige herkenning en behandeling van (het risico op) ondervoeding van groot belang om verdere verslechtering van de voedingstoestand te voorkomen en zo mogelijk de voedingstoestand te verbeteren. Dit gebeurt door middel van screening (Stuurgroep Ondervoeding 2019). De werkgroep neemt het advies uit de richtlijn Ondervoeding bij patiënten met kanker (IKNL 2012) over. Het advies is om patiënten tijdens het diagnose-behandeltraject herhaaldelijk te screenen op (risico op) ondervoeding. De werkgroep is van mening dat het risico op ondervoeding van patiënten met een pancreascarcinoom bij het eerste consult en daarna tijdens elk poliklinisch bezoek en bij elke opname in kaart zou moeten worden gebracht door de behandelend arts of (specialistisch) verpleegkundige.

De werkgroep is van mening dat ook voor patiënten met pancreascarcinoom de voordelen van screening (vroegtijdige herkenning en behandeling van ondervoeding) opwegen tegen potentiële nadelen (tijdsinvestering van de arts of (specialistisch) verpleegkundige). De uitvoering van een herhaaldelijke screening (en evt. aanvullende diagnostiek en behandeling) door arts, (specialistisch) verpleegkundige of diëtist lijkt de werkgroep voor alle patiënten met pancreascarcinoom haalbaar.

Daarvoor wordt een screeningsinstrument aanbevolen met de volgende afkappunten:

- BMI < 20 (18-69 jaar) en BMI < 22 (\geq 70 jaar) en / of
- Onbedoeld gewichtsverlies van >10 % in langere periode (> 6 maanden) en/of
- Onbedoeld gewichtsverlies van >5 % in de afgelopen 6 maanden.

Bij kanker wordt de Patient-Generated Subjective Global Assessment (Short Form) gezien als voorkeursinstrument voor het vaststellen van (risico op) ondervoeding bij patiënten met kanker (IKNL 2012; standpunt LWDO 2014). De werkgroep sluit zich hierbij aan en adviseert dit instrument als eerste keuze. Dit instrument kan door de patiënt, eventueel met hulp van mantelzorgers, ingevuld worden.

Verwijzing naar diëtist voor verdere diagnostiek

De werkgroep deelt de zienswijze dat screening zonder verdere diagnostiek en behandeling niet zinvol is (Stuurgroep Ondervoeding 2019). De werkgroep neemt daarom het advies over om na een screeningsuitslag 'ondervoeding' of 'hoog risico op ondervoeding' te verwijzen naar de diëtist, zodat deze de diagnostiek en behandeling kan starten. Continueren van de herhaaldelijke screening is dan niet meer nodig. Overwogen kan worden om de diëtist bij alle patiënten met een pancreascarcinoom protocollair in te schakelen (voordat er klachten optreden), gezien de hoge incidentie van ondervoeding bij deze patiëntengroep (IKNL 2012). De werkgroep adviseert dat de diëtist een nutritional assessment uitvoert op een gestructureerde wijze door subjectieve en objectieve metingen. Een volledig nutritional assessment is echter niet altijd haalbaar en/of noodzakelijk. Er is vooralsnog geen consensus over een minimale en optimale set van parameters voor het nutritional assessment. De werkgroep sluit zich aan bij het advies van de Stuurgroep Ondervoeding en is van mening dat onderstaande factoren in elk geval minimaal meegenomen dienen te worden in de diagnostiek van de voedingstoestand:

Bij het diagnosticeren van de voedingstoestand dienen minimaal de volgende punten meegenomen te worden.

1. Voedingsinname – focus op inname van energie en eiwit gezien het belang van een goede voedingstoestand, en op vet en vetoplosbare vitaminen gezien het risico op (vet)malabsorptie.
2. Verbruik – bij voorkeur meten middels indirecte calorimetrie, indien dit niet mogelijk is kan de behoefte berekend worden, zie voor meer informatie de richtlijn Ondervoeding van de Stuurgroep Ondervoeding.
3. Verliezen – focus op klinische verschijnselen van (vet)malabsorptie en overweeg een 72h feces analyse op kwantitatief vet, zie verder de module Pancreasenzymsuppletie
4. Lichaamssamenstelling – voor het meten van de lichaamssamenstelling volgt de werkgroep de richtlijn Ondervoeding van de Stuurgroep Ondervoeding
5. Nutriëntenreserves - overweeg de vetoplosbare vitaminen (vitamine A, D, E, K (INR)) in het serum te bepalen, zie verder de module Pancreasenzymsuppletie
6. Functionele parameters – minimaal twee onafhankelijke functiematen, zoals kracht (handknijpkracht, beenspierkracht), een looptest en/of een inspanningstest
7. Ziektetoestand – inflammatieparameters (Stuurgroep Ondervoeding 2019).

Diagnostiek exocriene pancreasinsufficiëntie

Hiervoor verwijzen we u naar de moduletekst en aanbevelingen over pancreasenzymsuppletie in de module 'Pancreasenzymen, vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma'.

Diagnostiek diabetes mellitus

Het is van belang bloedglucosewaarden te monitoren en eventuele hyperglycemieën en/of diabetes mellitus te behandelen. Hiervoor verwijzen we u verder naar de NDF Voedingsrichtlijn diabetes 2015.

Diagnostiek cachexie

Bij patiënten met pancreascarcinoom komt cachexie veelvuldig voor. Cachexie kenmerkt zich door een ernstige metabole ontregeling met gevolgen voor onder andere de spiermassa, het energieverbruik, de functionaliteit en de eetlust (Stuurgroep Ondervoeding 2019).

Bij cachexie is er meestal, maar niet altijd, sprake van ondergewicht; een normaal gewicht of zelfs overgewicht sluit cachexie niet uit. De werkgroep neemt de criteria voor het bestaan van cachexie over uit de recente diagnostische criteria voor ondervoeding waarin cachexie wordt beschouwd als een vorm van ziektegerelateerde ondervoeding (Stuurgroep ondervoeding 2019). Ondervoeding wordt gekenmerkt door gewichtsverlies: > 5 % in afgelopen 6 maanden of > 10 % in langere periode (> 6 maanden) of lage BMI: < 20 kg/m² bij 18-70 jaar, < 22 kg/m² bij ≥ 70 jaar of verminderde spiermassa: verminderd op basis van een meting met gevalideerde methode. Cachexie definiëren we door een van de kenmerken van ondervoeding in combinatie met een oorzakelijke factor, zoals een verminderde voedingsinname of –opname of ziektebelasting/inflammatie (Stuurgroep ondervoeding 2019).

Belangrijkste bevindingen

Een screeningsinstrument dient minimaal de volgende risico indicatoren voor ondervoeding te bevatten:

- BMI < 20 (18-69 jaar) en BMI < 22 (≥ 70 jaar) en / of
- Onbedoeld gewichtsverlies van > 10 % in een langere periode (> 6 maanden) en/of
- Onbedoeld gewichtsverlies van > 5 % in de afgelopen 6 maanden

Bij kanker wordt de Patient-Generated Subjective Global Assessment (Short Form) gezien als voorkeursinstrument voor het screenen van (risico op) ondervoeding bij patiënten met kanker

Bronnen: Stuurgroep ondervoeding 2019; IKNL 2012; Standpunt LWDO 2014

Bij het diagnosticeren van de voedingstoestand dienen minimaal de volgende punten meegenomen te worden:

1. Voedingsinname – focus op inname van energie, eiwit, vet en vetoplosbare vitaminen
2. Verbruik – bij voorkeur meten middels indirecte calorimetrie
3. Verliezen – focus op klinische verschijnselen van (vet)malabsorptie en overweeg een 72h feces analyse op kwantitatief vet, zie verder de module Pancreasenzymsuppletie
4. Lichaamssamenstelling – volgens het advies van de Stuurgroep Ondervoeding
5. Nutriëntenreserves - overweeg de vetoplosbare vitaminen (vitamine A, D, E, K (INR)) in het serum te bepalen, zie verder de module Pancreasenzymsuppletie
6. Functionele parameters – minimaal twee onafhankelijke functiematen, zoals kracht (handknijpkracht, beenspierkracht), een looptest en/of een inspanningstest
7. Ziekte-toestand – inflammatieparameters

Bronnen: Stuurgroep ondervoeding 2019

Als criteria voor het bestaan van cachexie worden gebruikt: gewichtsverlies (> 5 % in de afgelopen 6 maanden of > 10 % in langere periode (> 6 maanden)) of een lage BMI (< 20 kg/m² bij 18-70 jaar of < 22 kg/m² bij ≥ 70 jaar) of verminderde spiermassa (op basis van een gevalideerde meting) , in combinatie met een verminderde voedingsinname of –opname of ziektelast/inflammatie.

Bronnen: Stuurgroep ondervoeding 2019; IKNL 2012

Onderbouwing

Achtergrond

80% van de patiënten met een pancreascarcinoom heeft bij diagnose reeds een verslechterde voedingstoestand. Dit is vaak het gevolg van kankercachexie in combinatie met een verminderde inname en (vet)malabsorptie. Klachten die de voedingsinname bemoeilijken zijn onder andere vermoeidheid, anorexie, snelle verzadiging, smaak- en reukveranderingen, pijn, misselijkheid en braken. (Vet)malabsorptie is het gevolg van exocriene pancreasinsufficiëntie en galwegobstructie. Ook hyperglycemieën ten gevolge van endocriene pancreasinsufficiëntie kunnen leiden tot gewichtsverlies. Onbedoeld gewichtsverlies en daarmee het verlies van spiermassa zorgen voor een verminderde immuunstatus, een vertraagde wondgenezing, een langzamer herstel van de behandeling, een grotere kans op complicaties en een verminderde kwaliteit van leven. Het is daarom van belang tijdig de voedingstoestand te bepalen.

Zoeken en selecteren

Om deze uitgangsvraag te kunnen beantwoorden voerde de werkgroep geen systematische literatuuranalyse uit, omdat er een recente richtlijn over dit onderwerp beschikbaar is (Richtlijn ondervoeding, Stuurgroep Ondervoeding 2019). De werkgroep verwijst tevens naar het Handboek Voeding bij Kanker (2016), Richtlijn perioperatief voedingsbeleid (CBO 2007) en Voeding en Dieet (IKNL 2017).

De werkgroep verwijst daarnaast naar de module 'Pancreasenzymen, vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma' van deze richtlijn en de NDF Voedingsrichtlijn diabetes 2015.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

CBO. Richtlijn perioperatief voedingsbeleid. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2007.

IKNL. Algemene en tumorspecifieke voedings- en dieetbehandeling: Landelijke richtlijn, versie 3.0. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2017.

IKNL. Ondervoeding bij patiënten met kanker: Landelijke richtlijn, versie 1.0. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2012.

Stuurgroep ondervoeding. Richtlijn ondervoeding. 2019.

Kruizenga H, Beijer S, Huisman-de Waal G, et al. Richtlijn ondervoeding. Stuurgroep ondervoeding; 2017.

Vogel J, Beijer S, Delsink P, et al. (redactie). Handboek voeding bij kanker. Uitgeverij De Tijdstroom, Utrecht; 2016, druk 2.

Voeding in het peri-operatieve beleid bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Welke maatregelen dienen te worden verricht bij patiënten met een pancreascarcinoom t.a.v. peri-operatieve voeding?

Aanbeveling

Verwijs alle patiënten met een pancreascarcinoom zowel pre- als postoperatief naar de diëtist.

Start een preoperatieve voedingsinterventie gedurende minimaal 7 dagen indien er sprake is van één van de volgende situaties:

- BMI < 20 (18-69 jaar) en BMI < 22 (\geq 70 jaar) en/of
- onbedoeld gewichtsverlies van > 10 % in een langere periode (> 6 maanden) en/of
- onbedoeld gewichtsverlies van > 5 % in de afgelopen 6 maanden en/of
- een verminderde spiermassa (verminderd op basis van een gevalideerde methode).

Overweeg (aanvullend) sondevoeding of parenterale voeding in de eerste dagen postoperatief bij patiënten die ondervoed zijn of een hoog risico hebben op ondervoeding.

Overweeg op dag 7 postoperatief (aanvullend) sondevoeding bij alle patiënten die <50 % van de energie- en eiwitinname behalen (ongeacht de reden hiervan).

Indien er postoperatief enterale voeding gegeven wordt, kies dan voor toediening via een nasojejunale sonde.

Overweeg semi-elementaire sondevoeding vanwege de kans op exocriene pancreasinsufficiëntie.

Parenterale voeding is alleen geïndiceerd wanneer een adequate voedingsinname middels de enterale route niet mogelijk is.

Wees alert op dumpingklachten en verwijs naar een diëtist in het geval van dumpingklachten.

Geef bij een chyluslekkage een medium-chain triglyceriden (MCT) dieet. Indien dit onvoldoende effect blijkt te hebben, kan overwogen worden over te gaan op een vetarme elementaire of semi-elementaire sondevoeding. Bij langdurig grote verliezen (>1000 ml/dag) via de drain of wond kan overwogen worden om kortdurend parenterale voeding te geven met als doel het aanvullen van de voeding tot conform behoefte.

Overwegingen

Grote chirurgische ingrepen bij een pancreascarcinoom (bijv. een pancreatoduodenectomie) veroorzaken veranderingen in het metabolisme en de voedingstoestand door activatie van een inflammatoire cascade en de afgifte van stresshormonen en cytokines. Om dit effectief te laten verlopen, is een adequate kwalitatieve

en kwantitatieve inname van voeding noodzakelijk.

Pre-operatief

Ondervoeding is een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van postoperatieve complicaties. Het voorkomen of behandelen van ondervoeding preoperatief beoogt de kans op complicaties te verkleinen en lijkt daarom van belang. Onbedoeld gewichtsverlies bij patiënten met een pancreascarcinoom is vaak het gevolg van cachexie door metabole ontregelingen door het kankerproces in combinatie met een verminderde voedingsinname en vaak verhoogde verliezen (Handboek voeding bij kanker 2016). Er zijn geen onderzoeken beschikbaar die specifiek de preoperatieve voedingsbehoefte voor patiënten met pancreaskanker beschrijven. Er zijn wel RCT's, meta-analyses en systematic reviews beschikbaar die het voordeel van adequaat voeden bij patiënten met (hoog risico op) ondervoeding tenminste 7 dagen preoperatief laten zien op postoperatieve morbiditeit (The veterans affairs total parenteral nutrition cooperative study group 1991; Meyenfeldt 1992; Bozzetti 2000; Klein 1997; Heyland 2001; Braunschweig 2001). Op basis van de beschikbare literatuur kan een preoperatieve voedingsinterventie overwogen worden bij gewichtsverlies van meer dan 5% binnen de afgelopen 6 maanden of meer dan 10% in een langere periode (> 6 maanden) of bij een BMI < 20 (18-69 jaar) en BMI < 22 (≥70 jaar) of bij een verminderde spiermassa (verminderd op basis van een gevalideerde methode). Aangezien ondervoeding een onafhankelijke risicofactor is voor het ontwikkelen van postoperatieve complicaties, acht de werkgroep - ondanks een gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing bij patiënten met een pancreascarcinoom - dat prehabilitatie essentieel is om het risico op postoperatieve complicaties te verkleinen.

Postoperatief

Er is een sterke aanbeveling voor vroeg starten met orale voeding postoperatief bij diverse gastro-intestinale operaties middels het enhanced recovery after surgery (ERAS) model. De studie van Gianotti 2018 geeft een overzicht van de studies die ERAS hebben toegepast na pancreaschirurgie (1 RCT, 20 case-control studies, 3 prospectieve studies en verschillende meta-analyses en systematic reviews). Deze studies laten zien dat vroeg oraal voeden postoperatief haalbaar en veilig is. Ondanks dat vroeg oraal voeden goed getolereerd lijkt te worden na een pancreasoperatie is er nog weinig bewijs of er voldoende compliance is bij patiënten die het ERAS protocol volgen. De beschikbare literatuur suggereert dat de orale intake bij patiënten die gevoed worden volgens het ERAS protocol na een pancreasoperatie maar gedeeltelijk adequaat is. De studie van Gerritsen 2015 laat zien dat vroege orale voedingsinname bij patiënten met ongecompliceerde pancreasoperaties (pancreatoduodenectomie) en preoperatief een obstructie bij de maaguitgang in verband gebracht werd met het sneller behalen van een adequate orale voedingsinname ten opzichte van de patiënten die postoperatief gevoed werden via een nasojejunale sonde. Uit deze studie kwam ook naar voren dat 49 % van de patiënten postoperatief alsnog sondevoeding nodig had.

In de eerste dagen postoperatief kan (aanvullend) sondevoeding overwogen worden. Met name voor patiënten die ondervoed zijn, een hoog risico hebben op ondervoeding of ernstige complicaties ontwikkelen postoperatief is het behalen van de voedingsbehoefte van essentieel belang. Voor alle patiënten die op dag 7 postoperatief minder dan 50 % van de energie- en eiwitinname behalen (ongeacht de reden hiervan) valt te overwegen om (aanvullend) sondevoeding te geven (Weimann 2017; McClave 2016).

Drinkvoeding of andere verrijkte orale supplementen zijn het minst invasief en kunnen (aanvullend) geadviseerd worden wanneer de orale voedingsinname ontoereikend is. Echter drinkvoeding of andere verrijkte orale supplementen zijn inefficiënt bij patiënten die orale voeding niet verdragen, bijvoorbeeld bij

een gastroparese.

Verskillende studies lieten zien dat enterale voeding wordt geassocieerd met een betere genezing waar parenterale voeding wordt geassocieerd met verschillende mogelijke complicaties (infecties, bloedingen en fisteling) (Brennan 1994; Braga 2009). Echter, een recentere RCT vond juist meer postoperatieve complicaties bij enterale voeding (Perinel 2016). De werkgroep adviseert nu alleen parenterale voeding wanneer een adequate voedingsinname middels de enterale route niet mogelijk is (Weimann 2017; McClave 2016).

Enterale voeding kan toegediend worden via verschillende routes. Een nasogastrische sonde is bij deze patiëntgroep niet aan te raden i.v.m. een verhoogd risico op aspiratie (bijv. bij patiënten met een gastroparese of bij een obstructie bij de maaguitgang). Een nasojejunale sonde voor sondevoeding is daarom geïndiceerd (Bouman 2008; Marik en Zaloga 2003; Niv en Fireman 2009). Een jejunostomiekatheter geeft namelijk meer risico op complicaties (4 %) (Myers 1995).

Polymere sondevoeding kan postoperatief gegeven worden. Indien er (klinische) tekenen zijn van malabsorptie door exocriene pancreasinsufficiëntie kan een oligomere (semi-elementaire) sondevoeding overwogen worden (Handboek voeding bij kanker 2016), alsmede bij het optreden van chyluslekkage (zie paragraaf chyluslekkage). De werkgroep verwijst voor de adviezen t.a.v. enzymsuppletie naar de module Pancreasenzymsuppletie van deze richtlijn.

Immunonutritie

Eén meta-analyse is uitgevoerd waarin het effect van gebruik van immunonutritie na grote abdominale chirurgie is onderzocht. Het onderzoek laat zien dat er postoperatief geen verschil in mortaliteit is (hoge kwaliteit bewijs). Tevens laat de studie vermindering van morbiditeit, infecties, en opnameduur bij ondervoede patiënten zien, echter de studies zijn nog van lage kwaliteit. Er is nog onvoldoende onderzoek van goede kwaliteit gedaan om hier een sterke aanbeveling over te kunnen doen (Probst 2017).

Gastroparese

Gastroparese is de meest voorkomende complicatie na een pancreatoduodenectomie. De gastroparese kan worden geclassificeerd op basis van het aantal dagen dat de patiënt een maaghevel heeft, de postoperatieve dag waarop orale voedingsinname weer verdragen wordt, wel of geen uitgezette maag of braken en het gebruik van medicatie met een prokinetische werking (Wente 2007). Het ontstaan van een gastroparese kan meerdere oorzaken hebben. Peroperatief wordt het duodenum verwijderd en wordt de nervus vagus doorgenomen. Hierdoor is de anatomie en aansturing van het maagdarmkanaal veranderd. Een gastroparese kan ook het gevolg zijn van een inflammatoire oorzaak (lekkage, abces, etc).

Er zijn studies die laten zien dat de incidentie van gastroparese vermindert bij vroeg oraal voeden. In een RCT van Deng 2017 wordt de ERAS aanpak vergeleken met de toen gebruikelijke zorg. In deze studie is een significante vermindering van gastroparese in de ERAS groep zichtbaar ten opzichte van de groep die gebruikelijke zorg ontving. Echter, de groep die de gebruikelijke zorg ontving kreeg de eerste 7 dagen geen orale intake, daarna 4 dagen vloeibare voeding en bouwde daarna op naar vaste voeding. Er is niet vergeleken met patiënten die vroeg enteraal gevoed werden postoperatief. De studie van Gianotti 2018 geeft ook een overzicht van andere studies met een lagere bewijskracht, deze studies vinden geen effect van ERAS op gastroparese. Een meta-analyse van Xiong 2016 concludeert dat de incidentie van gastroparese vermindert in de ERAS groep, maar deze bevinding werd niet bevestigd door een andere meta-analyse van

Coolsen 2013. De retrospectieve studie van Beane 2014 vergelijkt het verschil in gewichtsverlies bij patiënten met een gastroparese die een jejunumsonde of parenterale voeding krijgen. Deze studie laat zien dat de patiënten met gastroparese en parenterale voeding significant minder gewicht verloren dan patiënten met een gastroparese en sondevoeding via een jejunumsonde. Echter de bewijslast van deze studie is zeer laag waardoor deze niet meegenomen wordt in de aanbevelingen. Er zijn geen studies gevonden die het effect van voeding of de voedingsroute bij patiënten met gastroparese op BMI, spiermassa, kwaliteit van leven en energie- en eiwitinname onderzocht hebben.

Dumpingsyndroom

Met het dumpingsyndroom worden klachten bedoeld die ontstaan na een snelle maagontlediging. Er zijn vroege (bijv. een vol gevoel, buikpijn en darmkrampen, diarree, hartkloppingen, duizeligheid, zwaktegevoel, sufheid) en late dumpingklachten (bijv. zweten, onrustig gevoel en trillen, duizeligheid, geeuw, honger, hartkloppingen, flauwvallen). Vroege dumpingklachten ontstaan snel na de maaltijd (ongeveer een half uur), late dumpingklachten ongeveer 1,5 tot 2 uur na de maaltijd. Er zijn geen studies gevonden die het effect van voeding of de voedingsroute bij patiënten met dumpingklachten op lichaamsgewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven en energie- en eiwitinname onderzocht hebben. Bij zowel de niet-pylorusparende pancreatoduodenectomie als bij de pylorusparende pancreatoduodenectomie moet rekening gehouden worden met het optreden van het dumpingsyndroom. Bij de pancreatoduodenectomie wordt peroperatief de pylorus verwijderd. Dit is niet het geval bij de pylorusparende pancreatoduodenectomie, echter na deze operatie treedt soms een gestoorde pylorusfunctie op door de veranderde fysiologie van het maag-darmkanaal, waardoor dumpingklachten kunnen ontstaan (Handboek voeding bij kanker 2016). In dat geval moet er aandacht besteed worden aan het gebruik van drinkvoeding die vaak hoge concentraties glucose bevat. Indien nodig kan er gekozen worden voor supplementen rijk aan vet en/of eiwit (Weiman 2017). Indien sondevoeding wordt toegediend, is het in een geval van dumpingklachten aan te raden om continu te voeden in plaats van in porties. Het is van belang om de patiënt postoperatief in lichten over soort, volume, frequentie en snelheid van eet- en drinkmomenten in het geval van dumpingklachten. Postoperatieve follow-up is geïndiceerd om o.a. de dumpingklachten te kunnen monitoren en verwijzing naar een diëtist is zinvol wanneer er sprake is van dumpingklachten (Weimann 2017).

Chyluslekkage

Chyluslekkage treedt postoperatief op bij ongeveer 3-15 % van de patiënten. Chyluslekkage wordt gedefinieerd als een overmatige (melkachtig gekleurde) vocht productie uit de drain of de wond op de derde postoperatieve dag of later, met een triglyceridegehalte van ≥ 110 mg/dL of $>1,2$ mmol/L (Besselink 2017). Tabchouri 2017 onderzocht in een retrospectieve studie de mogelijke risicofactoren voor chyluslekkage na een pancreatoduodenectomie. Hieruit blijkt dat enterale voeding een onafhankelijke risicofactor is voor postoperatieve chyluslekkage. Verder concludeert de studie dat chyluslekkage in de meerderheid van de patiënten behandeld wordt door (enkel) een voedingsinterventie. Uit deze studie (lage bewijslast) komt geen consensus over de behandeling van chyluslekkage. De long-chain triglyceriden worden getransporteerd via het lymfestelsel. In het geval van chyluslekkage worden daarom medium-chain triglyceriden (MCT) geadviseerd om de energie-inname aan te vullen, deze worden geabsorbeerd buiten het lymfestelsel om (Handboek voeding bij kanker 2016). Indien dit onvoldoende effect blijkt te hebben, kan overwogen worden om over te gaan op een vetarme elementaire of semi-elementaire sondevoeding. Bij langdurig grote verliezen (>1000 ml/dag) kan overwogen worden tijdelijk parenterale voeding te geven om de voeding aan

te vullen conform de behoefte. Er zijn geen studies gevonden die het effect van voeding of de voedingsroute bij patiënten met chyluslekkage op lichaamsgewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven en energie- en eiwitinname onderzocht hebben.

Onderbouwing

Achtergrond

Het merendeel van de patiënten met een pancreascarcinoom verkeert vanaf het moment van diagnose al in een verminderde voedingstoestand. Door kankercachexie in combinatie met klachten zoals vermoeidheid, anorexie, snelle verzadiging, en reuk- en smaakverandering is er vaak pre-operatief al sprake van een verminderde voedingsinname en verslechterde voedingstoestand. Tevens kan verlies van voedingsstoffen door (vet)malabsorptie optreden door afsluiting van de ductus choledochus of ductus pancreaticus of indien er sprake is van exocriene pancreasinsufficiëntie. Postoperatief blijkt voeding geassocieerd te zijn met een verminderd eiwitkatabolisme, minimale insulineresistentie, minder wondcomplicaties en betere wondgenezing, minder infecties, minder gewichtsverlies verbeterde immuunrespons en kortere ziekenhuisduur opname. Een adequate kwalitatieve en kwantitatieve inname van voeding is dus zowel pre- als postoperatief noodzakelijk.

Conclusies

zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over het effect van totale parenterale voeding ten opzichte van voeding via een jejunumsonde op het lichaamsgewicht bij patiënten met een gastroparese na een pancreatectomie.</p> <p><i>Bron: Beane 2014</i></p>
geen GRADE	<p>Er konden geen studies worden geselecteerd die het lichaamsgewicht, de BMI, spiermassa, kwaliteit van leven of het behalen van de energie- en eiwitbehoefte vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingstypen bij patiënten die peri-operatief last hebben van dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.</p>

Samenvatting literatuur

Samenvatting type voedingswegen

Beane (2014) onderzocht met een retrospectief onderzoek vanuit een database met prospectieve dataregistratie het effect van vroege of late initiatie van voedingsinterventie middels totale parenterale voeding of sondevoeding via een jejunumsonde bij patiënten met een gastroparese (graad B of C volgens de definitie van de International Study Group of Pancreatic Surgery (Wente 2007)) na een pancreatectomie. Na de pancreatectomie werd op de eerste postoperatieve dag de maaghevel verwijderd, waarna er op de tweede dag postoperatief werd begonnen met het toedienen van heldere vloeistoffen. Vervolgens werd het normale dieet hervat op basis van tolerantie. Deze groepen (i.e. vroege vs. late initiëring) werden niet onderling vergeleken op de voor deze module van de richtlijn relevante uitkomstmaten. Secundair rapporteerde Beane (2014) het percentage gewichtsverlies per type voedingsweg bij patiënten met gastroparese, ongeacht vroege of late initiatie van voedingstoediening. Het is, behalve de groepsgrootte,

onduidelijk welke karakteristieken deze secundair gerapporteerde groepen bevatten doordat de baseline karakteristieken beschreven werden aan de hand van de verdeling op vroege of late initiatie van voedingstoediening. De groep die (vroeg of laat geïnitieerde) totale parenterale voeding ontving bestond uit 38 deelnemers tegenover een groep van 15 deelnemers die (vroeg of laat geïnitieerde) voeding via een jejunumsonde ontvingen. Het wel of niet plaatsen van een jejunumsonde tijdens de operatie hing af van factoren zoals de algemene voedingsstatus en preoperatief verlies van lichaamsmassa. Andere factoren ter overweging werden niet benoemd.

Samenvatting type voeding

Er konden geen studies worden geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden.

Resultaten type voedingswegen

Lichaamsgewicht

Beane (2014) rapporteerde het percentage gewichtsverlies bij patiënten met een gastroparese na een pancreatectomie vanaf het moment van opname tot de eerste follow-up. Het is onduidelijk welke tijd er gemiddeld of mediaan tussen de opname en de eerste follow-up zat. Gewicht werd vergeleken tussen een groep die totale parenterale voeding ontving en een groep die voeding via een jejunumsonde ontving. De totale parenterale voedingsgroep verloor gemiddeld 6,58 % (SEM: -2,2-13,6) van het lichaamsgewicht tegenover 10,0 % (SEM: -1,5-11) in de groep die voeding via een jejunumsonde ontving. Hierbij werd een statistisch significant verschil gevonden tussen de groepen ($p=0,028$). Er kon geen gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) berekend worden, omdat er geen standaard deviaties werden gerapporteerd.

BMI

Er konden geen studies worden geselecteerd die de BMI vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingswegen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Spiermassa

Er konden geen studies worden geselecteerd die de spiermassa vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingswegen of voedingstypen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Kwaliteit van leven

Er konden geen studies worden geselecteerd die de kwaliteit van leven vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingswegen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Behalen van de energie- en eiwitbehoefte

Er konden geen studies worden geselecteerd die het behalen van de energie- en eiwitbehoefte vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingswegen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Resultaten type voeding

Lichaamsgewicht

Er konden geen studies worden geselecteerd die het lichaamsgewicht vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingstypen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

BMI

Er konden geen studies worden geselecteerd die de BMI vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingstypen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Spiermassa

Er konden geen studies worden geselecteerd die de spiermassa vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingswegen of voedingstypen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Kwaliteit van leven

Er konden geen studies worden geselecteerd die de kwaliteit van leven vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingstypen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Behalen van de energie- en eiwitbehoefte

Er konden geen studies worden geselecteerd die het behalen van de energie- en eiwitbehoefte vergeleken en rapporteerden voor verschillende voedingstypen bij patiënten die peri-operatief last hebben van een gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage en/of galwegobstructie.

Bewijskracht van de literatuur

Observationeel onderzoek heeft als startpunt het niveau 'laag' in de gradering volgens GRADE. De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewicht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: keuze voor het plaatsen van een jejunumsonde was o.a. afhankelijk van pre-operatief gewichtsverlies en algemene voedingstoestand, er was geen rekening gehouden met mogelijke confounders in de analyse); het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: laag aantal deelnemers per groep).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de effecten van de verschillende voedingswegen en voedingstypen in een onderlinge vergelijking of ten opzichte van placebo of 'care as usual' bij patiënten met een pancreascarcinoom die een operatie (hebben) ondergaan en klachten hebben van gastroparese, dumping syndroom, chyluslekkage, en/of galwegobstructie op het gewicht, spiermassa, BMI, kwaliteit van leven, en het behalen van de energie- en eiwitbehoefte?

P: Patiënten met pancreascarcinoom die peri-operatief last hebben van gastroparese, dumpingklachten, chyluslekkage, galwegobstructie

I: Semi-elementair voeden, immunonutritie, oraal/parenteraal/enteraal toedienen
C: Placebo, usual-care, onderlinge vergelijkingen
O: Gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, behalen van energie- en eiwitbehoefte

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep benoemde geen voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten en gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, behalen van energie- en eiwitbehoefte voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 20-11-2017 (vanaf 2010 tot 20-11-2017) met relevante zoektermen gezocht naar studies over patiënten met een pancreascarcinoom die een operatie (hebben) ondergaan en naar de typen voeding en voedingswegen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 400 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: De studie gaat over patiënten met een pancreascarcinoom die peri-operatief klachten hebben van gastroparese, dumping syndroom, chyluslekkage, en/of galwegobstructie; de studie vergelijkt enkelvoudige typen voedingswegen met elkaar of met usual-care of met placebo of de studie vergelijkt immunonutritie en/of semi-elementaire voeding met elkaar of met usual-care of met placebo; de studie beschrijft gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, en/of het behalen van de energie- en eiwitbehoefte. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 111 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 110 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Data-extractie en -analyse

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten werden geëxtraheerd uit de systematische reviews of de originele studies (bijvoorbeeld bij ontbrekende informatie in de review). De informatie werd verwerkt in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Relevante gepoolde en evt. gestandaardiseerde effectmaten werden berekend met Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom) indien zinvol. Wanneer samenvatten niet mogelijk bleek, werden de uitkomsten en resultaten van de statistische toetsing gerapporteerd zoals beschreven door de auteurs van de betreffende publicatie.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie voor continue uitkomstmaten en vergeleken de resultaten met deze grenzen: RR < 0,75 of > 1,25 (GRADE recommendation) of Standardized Mean Difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot)). De interpretatie van dichotome uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Beane JD, House MG, Miller A, et al. Optimal management of delayed gastric emptying after pancreatectomy: an analysis of 1,089 patients. *Surgery*. 2014;156(4):939-46. doi: 10.1016/j.surg.2014.06.024. Epub 2014 Aug 21. PubMed PMID: 25151555.
- Besselink MG, van Rijssen LB, Bassi C, et al. Definition and classification of chyle leak after pancreatic operation: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2017;161(2), 365-372.
- Bouman G, Van Achterberg T, Wanten G. A critical appraisal of indications for endoscopic placement of nasojejunal feeding tubes. *Neth J Med*. 2008;66:6770.
- Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2000;714 24.
- Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr*. 2009;28:378386.
- Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* . 2001;74:534542.
- Brennan MF, Pisters PW, Posner M, et al. 1994. A prospective randomized train of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg*. 1994;220(4):436-41; discussion 441-4.
- Coolsen MM, van Dam RM, van der Wilt AA, et al. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery after pancreatic surgery with particular emphasis on pancreaticoduodenectomies. *World J Surg*. 2013;37:19091918.
- Deng X, Cheng X, Huo Z, et al. Modified protocol for enhanced recovery after surgery is beneficial for Chinese cancer patients undergoing pancreatico- duodenectomy. *Oncotarget*. 2017;18:4784147848.
- Gerritsen A, Wennink RAW, Busch ORC, et al. Feeding patients with preoperative symptoms of gastric outlet obstruction after pancreatoduo- denectomy: Early oral or routine nasojejunal tube feeding? *Pancreatology*. 2015;15:548553.
- Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5):1035-104.
- Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S, et al. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg*. 2001;44:102111.
- Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutritio. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:683706.
- Klek S, Sierzega M, Turczynowski L, et al. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2011;141:157163.
- Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care*. 2003;7:R46R51.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:159211.
- Meyenfeldt von MF, Meijerink WJ, Rouflart MM, et al. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clin Nutr*. 1992;11:180186.
- Myers JG, Page CP, Stewart RM, et al. Complications of needle catheter jejunostomy in 2,022 consecutive applications. *The American journal of surgery*. 1995;170(6):547-551.
- Niv E, Fireman Z, Vaisman N. Post-pyloric feeding. *World J Gastroenterol*. 2009;15:12811288.
- Perinel J, Mariette C, Dousset B, et al. Early enteral versus total parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Ann Surg*. 2016;264(5):731-737.
- Probst P, Ohmann S, Klaiber U, et al. Metaanalysis of immunonutrition in major abdominal surgery. *Br J Surg*.

2017;104:15941608.

Stuurgroep ondervoeding. Richtlijn ondervoeding. 2019.

Tabchouri N, Frampas E, Marques F, et al. 2016. Chylous Ascites Management After Pancreatic Surgery. World J Surg. 2017;41(4):1054-1060.

The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative Total Parenteral Nutrition in Surgical Patients. N Engl J Med. 1991;325:525532.

Vogel J, Beijer S, Delsink P, et al. (redactie). Handboek voeding bij kanker. Uitgeverij De Tijdstroom, Utrecht; 2016, druk 2.

Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36:623650.

Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2007;142(5):761-8. PubMed PMID: 17981197.

Xiong J, Szatmary P, Huang W, et al. Enhanced recovery after surgery program in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine. 2016;18:110.

Pancreasenzymen, vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het beleid t.a.v. pancreasenzymsuppletie, vetoplosbare vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma, zowel peri-operatief als bij de (nog) niet behandelde patiënt als tijdens chemo- en/of radiotherapie?

Aanbeveling

Vetoplosbare vitaminen en omega-3 vetzuur supplementen

Vraag de patiënt naar het gebruik van supplementen.

Het is verdedigbaar om, op basis van het mechanisme, bij diagnose en bij patiënten met pancreasenzymtherapie met aanhoudende klinisch relevante of gemeten (vet)malabsorptie de vetoplosbare vitaminen (vitamine A, D, E, K (INR)) in het serum te bepalen en te suppleren indien er sprake is van een deficiëntie. Controleer de vetoplosbare vitaminen in het serum na 2-3 maanden opnieuw ter evaluatie van de therapie.

De werkgroep geeft geen aanbevelingen over omega-3 vetzuur suppletie. Indien de patiënt omega-3 vetzuren gebruikt, overweeg dan de suppletie hiervan 24 uur voor en 24 uur na toediening van irinotecan of platina bevattende chemotherapie te stoppen.

Pancreasenzymsuppletie

Overweeg pancreasenzymsuppletie bij alle patiënten vanaf diagnose, om gewichtsverlies te voorkomen.

Verwijs patiënten die pancreasenzymsuppletie krijgen naar de diëtist voor advies over het gebruik en de dosering van pancreasenzymen.

Kurkuma

Adviseer de patiënt niet om kurkuma als behandeling te gebruiken.

Diagnostiek exocriene pancreas insufficiëntie (EPI)

Overweeg een gestandaardiseerde 72 uren fecesanalyse op kwantitatief vet als diagnostiek voor vetmalabsorptie bij patiënten met klinische verschijnselen.

Gebruik feces elastase-1 niet als diagnostische maat voor EPI bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Overwegingen

Omega-3 vetzuur supplementen

Er is nog geen overtuigende literatuur beschikbaar op basis waarvan het gebruik van omega-3 vetzuren bij patiënten met een pancreascarcinoom kan worden aangeraden of afgeraden. De multicenter RCT die is uitgevoerd door Fearon 2003 liet geen verschil zien in gewicht en in kwaliteit van leven door gebruik van een

verrijkt supplement met eicosapentaeenzuur en antioxidanten ten opzichte van een onverrijkt supplement. Naar het effect van omega 3- vetzuren op BMI, spiermassa en het behalen van de energie- en eiwitbehoefte bij patiënten met een pancreascarcinoom zijn geen RCT's verricht.

Alhoewel er geen overtuigend wetenschappelijk bewijs is dat omega-3 vetzuren effectief zijn bij de behandeling van gewichtsverlies, zijn er wel aanwijzingen dat omega-3 vetzuren een gunstig effect hebben op de immuniteit. Ze zouden een anti-inflammatoire werking hebben en dus de productie van cytokinen remmen. Op grond van deze informatie zijn er aanwijzingen dat omega-3 vetzuren een positief effect kunnen hebben op het anorexie-cachexiesyndroom bij patiënten met een onbehandelbaar pancreascarcinoom. Het positieve effect zou worden bereikt bij een dagelijkse inname van 2 gram eicosapentaeenzuur gedurende minimaal 4 weken, hierbij zijn geen negatieve bijwerkingen geconstateerd. Er zijn enkele studies (geen RCT's) specifiek uitgevoerd naar omega-3 vetzuur suppletie bij patiënten met een pancreascarcinoom (August 2009; Barber 1999; Wigmore 2000). Deze studies vonden positieve resultaten, maar zijn van matige kwaliteit. Hoewel er wel enige literatuur beschikbaar is die positieve effecten van omega-3 vetzuren suggereert, is de werkgroep van mening dat omega-3 vetzuren niet standaard voorgeschreven dienen te worden bij alle patiënten met een pancreascarcinoom. Wel vindt de werkgroep dat overwogen kan worden om omega-3 vetzuren te suppleren in een palliatief traject om zo mogelijk een positief effect te bewerkstelligen op het anorexie-cachexiesyndroom. Er zijn aanwijzingen dat een combinatie van suppletie met omega-3 vetzuren, voldoende energie en eiwit en farmacologische interventies (bijvoorbeeld melatonine of megestrolacetaat) effectiever is en deze combinatie kan overwogen worden, wanneer men voor suppletie kiest (Mantovani 2010; Persson 2005; Jatoi 2004). Indien de patiënt chemotherapie krijgt met irinotecan of platina dan kan overwogen worden om 24 uur voor en 24 uur nadat de chemotherapie wordt toegediend geen visoliesupplementen of vette vis te gebruiken. Er zijn enkele studies uitgevoerd bij muizen en gezonde vrijwilligers die aantonen dat een verhoogd level platinum-induced fatty acids (PIFA's) de chemotherapie kan tegenwerken. Het is nog onbekend in hoeverre de bevindingen uit deze onderzoeken vertaald kunnen worden naar patiënten met een pancreascarcinoom.

Vetoplosbare vitaminen

Ook de onderzoeken die gedaan zijn naar vitaminen- en mineralenpreparaten zijn van matige kwaliteit. Hierdoor kunnen er nog geen conclusies getrokken worden over de voor- en nadelen van vitaminen- en mineralenpreparaten gebruik bij patiënten met een pancreascarcinoom. Naast positieve effecten op ziekte en gezondheid kunnen vitaminen en mineralen in supplementvorm mogelijk ook tumorvorming en tumorgroei bevorderen en kunnen er mogelijk (nadelige) interacties met de behandeling optreden. Bij patiënten met een pancreascarcinoom kan er sprake zijn van EPI, wat kan resulteren in (vet)malabsorptie. Hierdoor kan er een tekort ontstaan in vetoplosbare vitaminen. De werkgroep adviseert om bij klinisch relevante of gemeten (vet)malabsorptie de vetoplosbare vitaminen (vitamine A, D, E, K (INR)) in het bloed te bepalen en te suppleren indien er sprake is van een deficiëntie. De werkgroep verwijst naar het Farmacotherapeutisch Kompas voor opties t.a.v. orale suppletie van de (vetoplosbare) vitaminen. Het monitoren van de vitaminestatus hierna is van belang.

Pancreasenzymsuppletie

De exocriene pancreas heeft een grote reserve capaciteit zodat een groot deel verwijderd kan worden voordat er een exocriene dysfunctie ontstaat (Bruno 2001). De klinische tekenen van EPI zijn buikpijn,

(vet)malabsorptie, (vetoplosbare) vitaminen deficiënties en gewichtsverlies, als gevolg van (vet)malabsorptie. Andere oorzaken van diarree moeten wel worden uitgesloten.

Op basis van de beschikbare literatuur kunnen geen sterke aanbevelingen gedaan worden over pancreasenzym-suppletie. Er zijn geen RCT's die de (exocriene) restfunctie van de pancreas hebben bestudeerd bij patiënten die een pancreasresectie voor een maligniteit hebben ondergaan. De RCT's die gedaan zijn, zijn naar klinische symptomen van EPI. Deze RCT's zijn uitgevoerd bij patiënten met lokaal geavanceerd of een gemetastaseerd ongeneselijk pancreascarcinoom (Zdenkowski 2017; Woo 2016; Bruno 1998). In de studie van Bruno 1998 werd een significant verschil gevonden in de procentuele gewichtsverandering na 8 weken gebruik van pancreasenzymen. Echter de RCT's die later zijn uitgevoerd, vonden een dergelijk verschil niet na 8 weken pancreasenzym-suppletie (Zdenkowski 2017; Woo 2016). De prospectieve studie van Saito 2017 onderzocht de rol van pancreasenzym-suppletie bij patiënten met een irresectabel pancreascarcinoom die chemotherapie ondergingen (en geen resectie ondergaan hebben). Het effect van pancreasenzym-suppletie werd bekeken 16 weken na de start van de chemotherapie. De BMI van de groep patiënten die geen pancreasenzym-suppletie ontvingen daalde significant met 0,5 kg/m² tegenover een niet significant dalend BMI na 16 weken in de groep die wel pancreasenzym-suppletie ontving. De groep die pancreasenzym-suppletie kreeg had dus mogelijk een verbeterde voedingstoestand vergeleken met het historisch cohort dat geen pancreasenzym-suppletie had gekregen.

Naar het effect van pancreasenzym-suppletie op spiermassa en het behalen van de energie- en eiwitbehoefte is nog geen onderzoek gedaan. Uit literatuur bleek geen effect op de kwaliteit van leven. Het gebruik van pancreasenzym-suppletie is echter niet invasief en de werkgroep is niet bekend met (ernstige) bijwerkingen. De studies die tot nog toe uitgevoerd zijn bij patiënten met een irresectabel en/of een gemetastaseerd pancreascarcinoom tonen een licht positief effect op lichaamsgewicht en BMI (niet op basis van een RCT) van pancreasenzym-suppletie ten opzichte van geen pancreasenzym-suppletie. Er is nog geen RCT uitgevoerd waarin het gebruik van pancreasenzymen in de peri-operatieve fase wordt onderzocht bij patiënten die een pancreasresectie hebben ondergaan voor een maligniteit. Wel is uit survey-onderzoek van Sikkens 2012 bekend dat de meeste patiënten met EPI na de operatie te weinig enzymen nemen. Voor de verbetering van de enzyminname en de dosering van de juiste hoeveelheid enzymen is het van belang om patiënten goed voor te lichten en de dosis aan te passen op basis van bij voorkeur het gemeten vet in de feces (indien niet beschikbaar dan op basis van klinische symptomen) en voedingsinname. Om dit te realiseren adviseert de werkgroep dat specialisten aandacht hebben voor de behandeling van EPI, ook bij patiënten in de palliatieve fase. Bij het voorlichten van patiënten over het gebruik en de dosering van pancreasenzymen is betrokkenheid van een diëtist aan te bevelen.

Bij aanhoudende symptomen van (vet)malabsorptie kan overwogen worden het volgende stappenplan te volgen:

1. goede instructie ten aanzien van het gebruik en de dosering van de enzyminname om de therapietrouw te verhogen;
2. dosering pancreasenzym-suppletie ophogen (verdubbelen/verdrievoudigen, desgewenst hoger gedoseerd preparaat kiezen, met in achtneming van de maximaal toegestane hoeveelheid);
3. PPI toevoegen;
4. capsules openbreken (en innemen met een zuur voedingsmiddel).

Alhoewel er nog geen sterk bewijs is dat voordelen van pancreasenzymuppletie laat zien, is de werkgroep van mening dat men kan overwegen om laagdrempelig pancreasenzymuppletie voor te schrijven, in ieder geval indien er bewezen EPI is of wanneer de patiënt de klinische verschijnselen heeft die passen bij EPI. Dit geldt zowel peri-operatief als bij de (nog) niet behandelde patiënt als tijdens chemo- en/of radiotherapie. Ook in de palliatieve fase kan enzymuppletie nodig zijn wanneer er sprake is van (vet)malabsorptie. Naarmate de ziekte progressiever is, komt meer EPI voor. Klachten als een vol en opgeblazen gevoel en flatulentie komen veel voor. Klachten door de verteringsproblemen kunnen verminderen door pancreasenzymuppletie.

Kurkuma

In reageerbuisonderzoek en bij proefdieren blijkt dat curcumine (werkzame stof van kurkuma) de deling van cellen remt, de vorming van bloedvaten in de tumor remt, en aanzet tot celdood. Het is niet duidelijk of dit bij mensen ook het geval is (Handboek Voeding bij kanker 2016). Er is maar één studie die vergelijkend (retrospectief) onderzoek gedaan heeft naar kurkuma bij een kleine groep patiënten met een irresectabel pancreascarcinoom. De studie levert zeer lage bewijskracht. De studie laat geen significant verschil in gewichtsverlies en BMI afname zien. Epelbaum 2010 onderzocht de werking en de haalbaarheid van Gemcitabine in combinatie met kurkuma bij patiënten met een pancreascarcinoom. Het gebruik van een dosis van 8 gram kurkuma bleek niet haalbaar door gastro-intestinale toxiciteit. Daarnaast waren er weinig patiënten geïnccludeerd en is het resultaat van het onderzoek onbetrouwbaar. Studies naar het effect van kurkuma op spiermassa, kwaliteit van leven en het behalen van de energie- en eiwitbehoefte bij patiënten met een pancreascarcinoom zijn niet gevonden.

Voor zowel uppletie van vetoplosbare vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma is er onvoldoende bewijs om sterke aanbevelingen te geven. De werkgroep adviseert voorzichtigheid met uppletie aangezien de literatuur beperkt is en het de behandeling mogelijk tegen kan werken. Samenvattend stelt de werkgroep dat:

- Vetoplosbare vitaminen dienen alleen gesuppleerd te worden bij deficiënties in het bloed door bijvoorbeeld (vet)malabsorptie;
- Suppletie van omega-3 vetzuren overwogen kan worden in de palliatieve fase;
- Kurkumasuppletie op basis van de huidige beschikbare literatuur niet geïndiceerd is.

Diagnostiek exocriene pancreasinsufficiëntie (EPI)

Bij klinische symptomen kan diagnostiek de diagnose EPI bevestigen of verwerpen. Met behulp van een 72 uren fecescollectie waarbij vetexcretie wordt gemeten (kwantitatief) en tevens de vetinname bijgehouden wordt, kan het percentage vetmalabsorptie bepaald worden, dit is de gouden standaard om vetmalabsorptie te diagnosticeren. Echter aangezien patiënten met een pancreascarcinoom een kwetsbare groep patiënten is, is het niet altijd wenselijk om deze test herhaaldelijk uit te voeren. De bepaling van fecaal elastase-1 (FE-1) is een andere test om de pancreasfunctie te bepalen in de klinische praktijk. In tegenstelling tot trypsine en chymotrypsine blijft elastase na de darmpassage actief. Hierdoor kan door onderzoek van het elastase-gehalte in de feces worden aangetoond of er sprake is van pancreasinsufficiëntie (ref >200 µg). Echter de specificiteit en sensitiviteit van FE-1 voor de diagnostiek naar EPI is laag (bij een versnelde darmpassage is de test ook niet bruikbaar, in verband met het ontstaan van een vals positief resultaat). Benini 2013 toonde aan

dat (vet)malabsorptie bij postoperatieve patiënten kan optreden, zelfs als het FE-1 slechts licht verlaagd is. Dit suggereert dat (vet)malabsorptie slechts gedeeltelijk gerelateerd is aan EPI en mogelijk secundair gerelateerd is aan andere mechanismen (Gianotti 2018). De werkgroep kiest er niet voor om FE-1 als diagnostische maat te gebruiken aangezien de sensitiviteit en specificiteit voor de bepaling van EPI laag is.

Onderbouwing

Achtergrond

Patiënten met een pancreascarcinoom hebben een hoog risico op voedingsproblemen. Dit komt door diverse factoren, zoals:

- De tumor kan ervoor zorgen dat het energieverbruik in rust (de ruststofwisseling) stijgt of zorgen voor metabole ontregeling;
- Anorexie, snelle verzadiging en smaak- en reukveranderingen;
- Exocriene pancreasdysfunctie: belemmering van de afvoer en/of afname van de aanmaak van pancreassappen die nodig zijn voor de vertering van de voeding in de darm, resulterend in malabsorptie/steatorroe;
- Endocriene pancreasdysfunctie: stoornissen in de glucosehuishouding, meestal hyperglycemie.

De gevolgen zijn vaak gewichtsverlies, het verlies van spiermassa, micronutriënten deficiënties en verslechterende immuniteit. Dit kan een grote impact hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt. Herstel van bijvoorbeeld een operatie of chemo-/radiotherapie wordt moeilijker en de kans op complicaties is groter.

Conclusies

Vetoplosbare vitaminen en omega-3 vetzuren

Laag GRADE	<p>Het innemen van een supplement verrijkt met eicosapentaeenzuur en antioxidanten lijkt het lichaamsgewicht bij patiënten met een pancreascarcinoom niet te veranderen ten opzichte van een supplement zonder eicosapentaeenzuur en antioxidanten.</p> <p><i>Bronnen: Fearon 2003</i></p>
<p>-</p>	<p>Er werden geen studies geselecteerd die BMI, spiermassa of het behalen van de energie- en eiwitbehoefte als uitkomstmaat rapporteerden en vetoplosbare vitaminen en/of omega-3 vetzuren voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.</p>
Zeer laag GRADE	<p>Het is onduidelijk wat het effect van het toedienen van een supplement verrijkt met eicosapentaeenzuur en antioxidanten is op de kwaliteit van leven bij patiënten met een pancreascarcinoom ten opzichte van een supplement zonder eicosapentaeenzuur en antioxidanten.</p> <p><i>Bronnen: Fearon 2003)</i></p>

Pancreasenzymsuppletie:

Laag GRADE	Pancreasenzymsuppletie heeft mogelijk een klein positief effect op het lichaamsgewicht van patiënten met irresectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom. <i>Bronnen: Bruno 1998; Woo 2016; Zdenkowski 2017)</i>
Laag GRADE	Pancreasenzymsuppletie lijkt geen effect te hebben op de BMI bij patiënten met een pancreascarcinoom in de palliatieve fase. <i>Bronnen: Zdenkowski 2017)</i>
Geen GRADE	Er werden geen studies geselecteerd die spiermassa of het behalen van de energie- en eiwitbehoefte als uitkomstmaat rapporteerden en pancreasenzymsuppletie voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.
Laag GRADE	Pancreasenzymsuppletie lijkt de kwaliteit van leven bij patiënten met een pancreascarcinoom in de palliatieve fase niet te veranderen ten opzichte van placebo. <i>Bronnen: Woo 2016; Zdenkowski 2017)</i>

Kurkuma:

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van orale inname van kurkuma op het (percentuele) gewichtsverlies en de BMI bij patiënten met een pancreascarcinoom in de palliatieve fase. <i>Bronnen: Parsons 2016)</i>
Geen GRADE	Er werden geen studies geselecteerd die spiermassa, kwaliteit van leven of energie- en eiwitbehoefte als uitkomstmaat rapporteerden en kurkuma voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Samenvatting literatuurBeschrijving studiesVetoplosbare vitaminen en omega-3 vetzuren

Fearon 2003 onderzocht met een internationale multi-center RCT effecten van de inname van een verrijkt supplement met omega-3 vetzuren en antioxidanten ten opzichte van een identiek supplement zonder omega-3 vetzuren en antioxidanten op het gewichtsverlies en de kwaliteit van leven bij patiënten met een pancreascarcinoom met een follow-up van 8 weken vanaf de baseline. Deelnemers, onderzoekers en studiepersoneel waren geblindeerd. Deelnemende centra bevonden zich in het Verenigd Koninkrijk, Nederland, Canada, Italië, België, en Australië. Het in te nemen supplement bestond uit een blikje met 237 ml vloeistof die 310 kcal aan energie opleverde en die 6 gram vet en 16 gram eiwit bevatte, al dan niet verrijkt

met 1,1 gram eicosapentaeenzuur en antioxidanten. Deelnemers in zowel de interventie- als controlegroep werden gevraagd om 2 blikjes per dag te consumeren, waarbij de interventiegroep het met eicosapentaeenzuur en antioxidanten verrijkte supplement ontving. De interventiegroep bestond bij de start van de studie uit 54 mannen en 41 vrouwen (n=95), met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar (SEM: 1) en hadden ziektestadium II (31 deelnemers), III (14 deelnemers) of IV (49 deelnemers). Tussen de start en baseline van de studie verloor de interventiegroep 7 deelnemers, waardoor op de baseline het gemiddelde gewicht 60,3 kg (SEM: 1,1), de gemiddelde BMI 21,8 kg/m² (SEM 0,4), en de gemiddelde Karnofsky-score 74,9 punten (SEM: 1,2) was. De verdeling van geslacht, de leeftijd en de ziektestatus werden niet op de baseline gerapporteerd. De controlegroep bestond bij de start van de studie uit 56 mannen en 49 vrouwen (n=105), met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar (SEM: 1). De deelnemers hadden bij aanvang van de studie een ziektestadium van II (40 deelnemers), III (21 deelnemers) of IV (42 deelnemers). Tussen aanvang van de studie en de baseline verloor de controlegroep 7 deelnemers, waardoor op de baseline het gemiddelde gewicht 61,4 kg (SEM: 1,2), de gemiddelde BMI 22 kg/m² (SEM 0,4), en de gemiddelde Karnofsky-score 73,9 (SEM: 1) was. Ook voor de controlegroep werd de verdeling van geslacht, de leeftijd, en het ziektestadium niet op de baseline gerapporteerd. Zowel de interventie- als controlegroep verloor gedurende de studie 45 deelnemers per groep. In beide groepen waren de redenen voor uitval en de aantallen per reden vergelijkbaar.

Pancreasenzymsuppletie

Zdenkowski 2017 onderzocht in Australië met een pilot RCT, die een follow-up van 52 weken had, de effecten van pancreasenzymsuppletie ten opzichte van placebo op het gewicht, de BMI, en de kwaliteit van leven bij patiënten met lokaal geavanceerde of gemetastaseerde ongeneselijke een pancreascarcinoom. De pilot RCT had een follow-up duur van 52 weken, waarbij de deelnemers en onderzoekers geblindeerd waren. De interventiegroep ontving pancreasenzymcapsules (Creon 25.000) met 25.000 British Pharmacopoeia (BP) eenheden lipase, 18.000 BP eenheden amylase, en 1000 *European Pharmacopoeia* (Ph.Eur.) eenheden protease, terwijl de controlegroep placebo capsules gevuld met rijstbloemgelatine ontving. Deelnemers in beide groepen werden geïnstrueerd om bij elke maaltijd 2 capsules in te nemen en bij elke snack 1 capsule. Deelnemers waarbij symptomen van EPI ontwikkelden werden geïnstrueerd om 3 capsules bij zowel maaltijden als snacks te slikken. Bij aanhoudende symptomen mocht de blinding gebroken worden en werd de deelnemer naar inzicht van de behandelend clinicus behandeld. De interventiegroep (n=9) had een gemiddelde leeftijd van 64,2 jaar (SD: 8,2) en bestond voor 56 % uit mannen. De ECOG-status in deze groep was 0 (3 deelnemers), 1 (4 deelnemers), of 2 (2 deelnemers). Het gemiddelde gewichtsverlies sinds diagnose was in deze groep 2,2 kg (SD 2,68). De controlegroep (n=9) had een gemiddelde leeftijd van 66,3 jaar (SD: 10,8) en bestond voor 44 % uit mannen. Deze groep had een ECOG-status van 0 (1 deelnemer) of 1 (8 deelnemers). Sinds diagnose was het gemiddelde gewichtsverlies in de controlegroep 0,7 kg (SD: 0,6). Zowel in de interventie- als in de controlegroep zaten 3 personen met een biliaire stent. Er vielen 4 deelnemers uit in de interventiegroep en in totaal stierven er tijdens de studie 13 deelnemers.

Woo 2016 onderzocht met een RCT in Korea de effecten van pancreasenzymsuppletie ten opzichte van placebo op het lichaamsgewicht en de kwaliteit van leven bij patiënten met een irresectabel pancreascarcinoom. Ondanks dat de RCT dubbel-geblindeerd werd genoemd, is het niet geheel duidelijk wie er naast de patiënten ook geblindeerd waren. De RCT had een geblindeerde periode van 8 weken, waarna een 4 weken durende open extensie plaats vond waarin alle deelnemers werden gevraagd om de

experimentele interventie te gebruiken. Gedurende de geblindeerde periode werden de deelnemers geïnstrueerd om 2 pancreasenzymcapsules per hoofdmaaltijd te gebruiken en 1 capsule per snack. De interventiegroep ontving capsules (Norzyme) met 25000 Ph. Eur. eenheden lipase, 22500 Ph. Eur. eenheden amylase en 1250 Ph. Eur. eenheden protease. De controlegroep ontving placebo capsules die qua smaak, gewicht en uiterlijk identiek waren aan de interventie-capsule. De interventiegroep (n=34) had een gemiddelde leeftijd van 63,7 jaar (SD: 9,7) en bestond voor 64,7 % uit mannen. Het baseline gewicht was in deze groep 58,7 kg (SD: 10,8) met een gemiddelde BMI van 16,1 kg/m² (SD: 13,5). In deze groep hadden de deelnemers de ECOG-status 1 (1 deelnemer), 2 (32 deelnemers), of 3 (1 deelnemer). Van de 34 deelnemers hadden 25 deelnemers (73,5%) metastasen. De controlegroep (n=33) had een gemiddelde leeftijd van 64,1 jaar (SD: 10,6) en bestond voor 63,6 % uit mannen. Het baselinegewicht in deze groep was 56,1 kg (SD: 8,3) met een BMI van 13,3 kg/m² (SD: 6,9). Deelnemers in de controlegroep hadden een ECOG-status van 1 (1 deelnemer), 2 (31 deelnemers), of 3 (1 deelnemer). In deze groep hadden 24 deelnemers (72,7%) metastasen. Gedurende de geblindeerde periode van 8 weken vielen er 2 deelnemers uit de interventiegroep wegens het intrekken van consent en sterfte. In de controlegroep vielen 3 deelnemers uit, ook wegens het intrekken van consent (n=1) en sterfte (n=2).

Bruno 1998 onderzocht met een single-center RCT het effect van pancreasenzymsuppletie ten opzichte van placebo op het lichaamsgewicht bij patiënten met irresectabele of gemetastaseerde kanker in de regio van de pancreaskop en die een endoprothese hadden ontvangen wegens biliaire obstructie. De RCT had een geblindeerde periode van 8 weken, waarna er een 4 weken durende 'open label' periode plaats vond en alle deelnemers de experimentele interventie ontvingen. De RCT heeft een dubbel-blinde opzet, waarbij de deelnemers en vermoedelijk de zorgverleners werden geblindeerd. In de geblindeerde periode ontving de interventiegroep werkzame pancreasenzymcapsules (Panzytrat 25000) die 2500 Ph. Eur. eenheden lipase, 1250 Ph. Eur. eenheden protease en 2250 Ph. Eur. eenheden amylase bevatten. De controlegroep placebo ontving capsules die qua uiterlijk, smaak en gewicht overeenkwamen. Deelnemers werden geïnstrueerd om 2 capsules per maaltijd in te nemen en 1 capsules bij de snacks tussendoor. Wanneer een deelnemer meer dan 5 kg lichaamsgewicht verloor in de eerste 4 weken van de studie werd de blinding verbroken. De interventiegroep (n=11) had een gemiddelde leeftijd van 73 jaar (SD: 11) en bestond uit 4 mannen en 7 vrouwen. Deze groep had een gemiddeld lichaamsgewicht van 59 kg (SD: 5,2) en een gewichtsverlies van 9,9 kg (SD: 5,7) voorafgaand aan de studie. De gemiddelde Karnofsky-score in de interventiegroep was 80 punten (SD: 11). De controlegroep (n=10) had een gemiddelde leeftijd van 79 jaar (SD: 9) en bestond uit 4 mannen en 6 vrouwen. Het baseline-gewicht in deze groep was gemiddeld 58,1 kg (SD: 8,1) en het gewichtsverlies voorafgaand aan de studie was 12,9 kg (SD: 9,1). De controlegroep had een gemiddelde Karnofsky-score van 78 punten (SD: 10). Er vielen 3 deelnemers uit tijdens de studie wegens een ziekenhuisopname (n=1) en sterfte (n=2).

Kurkuma

Parsons 2016 onderzocht in een retrospectief vergelijkend onderzoek de effecten van kurkuma op het lichaamsgewicht en BMI bij patiënten met een irresectabel pancreascarcinoom. Deelnemers uit een eerdere fase-2 trial over orale inname van kurkuma werden als interventiegroep beschouwd. Deelnemers in de interventiegroep werden gematched met 2 deelnemers die uit een database geïdentificeerd werden in een periode waarin ook de interventiegroep uit de fase-2 trial werd gerekruteerd. Deelnemers werden gematched op geslacht, leeftijd, BMI, tijd van diagnose tot baseline CT-scan, en het aantal voorafgaande

therapieën. Er werd geen maximale follow-up tijd gedefinieerd en er werden geen mediane follow-up tijden gerapporteerd. Zowel de interventiegroep als de controlegroep voldeden aan dezelfde in- en exclusiecriteria. Voor 2 deelnemers in de interventiegroep die oorspronkelijk aan de fase-2 trial mee deden werd geen match gevonden in de database en vielen daardoor uit. Als interventie werd er een orale dosis van 8 gram kurkuma voorgeschreven, terwijl voor de controlegroep geen kurkuma inname werd voorgeschreven. De interventiegroep (n=22) had een gemiddelde leeftijd van 63,8 jaar (SEM: 2,2) en bestond voor 54,5 % uit mannen. In deze groep was de gemiddelde BMI 23,8 kg/m² (SEM: 0,6) en was het mediane aantal voorafgaande therapieën 2 (IQR: 1-3). De controlegroep (n=44) had een gemiddelde leeftijd van 63,2 jaar (SEM: 1,3) en bestond voor 45,5 % uit mannen. De gemiddelde BMI was 24,1 kg/m² (SEM: 0,4) in de controlegroep, met een mediaan aantal voorafgaande therapieën van 2 (IQR: 1-2).

Resultaten

Vetoplosbare vitaminen en omega-3 vetzuren

Lichaamsgewicht

Fearon 2003 vond geen significant verschil in de mate van het gewichtsverlies tussen de groep die omega-3 vetzuur en antioxidanten inname en de groep die een placebo supplement innam (p=0,74). De interventiegroep verloor over een tijd van 8 weken 0,25 kg per 4 weken, terwijl de controlegroep 0,37 kg per 4 weken verloor. Hierbij werden er geen spreidingsmaten gerapporteerd.

Body Mass Index

Er konden geen studies worden geïncludeerd die de BMI als uitkomstmaat rapporteerden en vetoplosbare vitaminen en/of omega-3 vetzuren voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Spiermassa

Er konden geen studies worden geïncludeerd die spiermassa als uitkomstmaat rapporteerden en vetoplosbare vitaminen en/of omega-3 vetzuren voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Kwaliteit van leven

Fearon 2003 vond over een verloop van 8 weken geen significante verschillen in kwaliteit van leven tussen de interventiegroep (supplement met omega-3 vetzuren en antioxidanten) en de controlegroep (supplement zonder omega-3 vetzuren en antioxidanten). De kwaliteit van leven werd gemeten met de EQ5D vragenlijst, maar er werden geen exacte scores, spreidingsmaten en p-waarden gerapporteerd.

Er kon geen gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) berekend worden, omdat er geen gemiddelden (of een gemiddeld verschil) en standaard deviaties werden gerapporteerd.

Behalen van de energie- en eiwitbehoefte

Er konden geen studies worden geïncludeerd die het behalen van de energie- en eiwitbehoefte als uitkomstmaat rapporteerden en vetoplosbare vitaminen en/of omega-3 vetzuren voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Pancreasenzymsuppletie

Lichaamsgewicht

Zdenkowski 2017 vond gedurende 52 weken geen significante verschillen in lichaamsgewicht tussen de groepen die pancreasenzymen of placebo ontvingen (p-waarde niet gerapporteerd). Er werden geen exacte uitkomstwaarden in kilogrammen gerapporteerd.

Woo 2016 vond na 8 weken geen significante verschillen in de percentuele verandering van het lichaamsgewicht en de absolute verandering van lichaamsgewicht in kilogrammen tussen de groep die pancreasenzymen ontving en de groep die een placebo ontving ($p=0,614$ en $p=0,381$, respectievelijk). In de interventiegroep werd een percentuele gewichtsafname van 1,49 % (SD: 7,23) en een absolute gewichtsafname van 1,12 kg (SD: 4,8) waargenomen, tegenover een percentuele gewichtsafname van 2,99 % (SD: 5,97) en een absolute gewichtsafname van 1,63 kg (SD: 3,18) in de controlegroep. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD, mean difference = 1,5, gepoolde SD: 6,64) voor de percentuele gewichtsverandering is 0,23. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD, mean difference = 0,51, gepoolde SD: 4,08) voor het absolute verschil in lichaamsgewicht is 0,125.

Bruno 1998 rapporteerde een significant verschil in de percentuele gewichtsverandering na 8 weken tussen de groep die pancreasenzymen gebruikte en de groep die een placebo ontving. De interventiegroep had na 8 weken een gemiddelde percentuele gewichtstoename van 1,2 % (SD: 4,3) tegenover een percentuele gewichtsafname van 3,7 % (SD: 4,4) in de controlegroep. Er werd een gemiddeld verschil van 4,9 % tussen beide groepen gerapporteerd, welke significant was ($p=0,02$). Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD, mean difference = 4,9, gepoolde SD = 4,35) is 1,13. Bruno 1998 rapporteerde ook de absolute gewichtsverandering in kilogrammen. In de interventiegroep werd na 8 weken een gewichtstoename van 0,07 kg (SD: 2,5) gezien, tegenover een gewichtsafname van 2,2 kg (SD: 2,7) in de controlegroep. Dit werd als een significant verschil gerapporteerd ($p=0,02$). Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD, mean difference = 2,8, gepoolde SD = 2,6) is 1,08.

In het onderzoek van Bruno 1998 werd een significant effect van de inname van pancreasenzymen gevonden op lichaamsgewicht na 8 weken. Hetzelfde effect kon in latere studies niet worden gereproduceerd na 8 weken (Woo 2016; Zdenkowski 2017) en op lange termijn (Zdenkowski 2017). In het onderzoek van Zdenkowski 2017 zaten na 20 weken slechts 8 deelnemers in het gehele onderzoek waardoor de zekerheid van de resultaten op langere termijn afneemt.

Body Mass Index

Er werden door Zdenkowski 2017 geen significante verschillen gerapporteerd in de BMI tussen de groep die pancreasenzymen ontving en de groep die de placebo ontving op 4, 8, 20, 32, 44, en 52 weken (p-waarde niet gerapporteerd). Zdenkowski 2017 presenteerde geen exacte uitkomstwaarden voor BMI.

Spiermassa

Er konden geen studies worden geïnccludeerd die spiermassa als uitkomstmaat rapporteerden en pancreasenzymen-suppletie voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Kwaliteit van leven

Zdenkowski 2017 vond met de QLO-C30 en de additionele PAN26 vragenlijsten geen significante verschillen tussen de interventiegroep die pancreasenzymen ontving en de controlegroep die placebo ontving op 4, 8, 20, 32, 44, en 52 weken (p-waarde niet gerapporteerd). Er werden geen exacte uitkomstwaarden van de vragenlijsten gerapporteerd.

Woo 2016 vond na 8 weken geen significant verschil tussen de interventiegroep die pancreasenzymen

ontving en de controlegroep die placebo ontving ($p=0,16$). De interventiegroep scoorde gemiddeld 51,39 punten (SD: 31,23) op de QLQ-C30, tegenover 42,63 (SD: 24,3) punten in de controlegroep. Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD, mean difference = 8,76, gepoolde SD = 22,77) is 0,38.

Behalen van energie- en eiwitbehoefte

Er konden geen studies worden geïnccludeerd die het behalen van de energie- en eiwitbehoefte als uitkomstmaat rapporteerden en pancreasenzymen voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Kurkuma

Lichaamsgewicht

Parsons 2016 rapporteerde geen significant verschil in gewichtsverlies tussen de deelnemers die wel of geen kurkuma innamen ($p=0,174$). Deelnemers in de interventiegroep (met orale kurkuma inname) verloren gemiddeld 2,4 kg (SEM: 0,8) tegenover een gemiddeld verlies van 1,1 kg (SEM: 0,6) in de controlegroep. Het gemiddelde gewichtsverlies als percentage van het baseline-gewicht was 3,3 % voor de interventiegroep en 1,3 % voor de controlegroep. Er werd geen significant verschil gerapporteerd voor het percentuele gewichtsverlies ($p=0,13$).

Body Mass Index

Parsons 2016 vond geen significant verschil in afname van de BMI tussen de deelnemers die wel of geen kurkuma innamen ($p=0,16$). Deelnemers in de interventiegroep (met orale kurkuma inname) hadden een gemiddelde afname van 0,8 kg/m² (spreidingsmaat onbekend: 0,3) tegenover een afname van 0,4 kg/m² (spreidingsmaat onbekend: 0,2) in de controlegroep. Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil van de interventiegroep ten opzicht van de controlegroep was (SMD, mean difference = -0,4, gepoolde SD: 0,24) - 1,67.

Spiermassa

Er konden geen studies worden geïnccludeerd die spiermassa als uitkomstmaat rapporteerden en kurkuma voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Kwaliteit van leven

Er konden geen studies worden geïnccludeerd die de kwaliteit van leven als uitkomstmaat rapporteerden en kurkuma voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Behalen van energie- en eiwitbehoefte

Er konden geen studies worden geïnccludeerd die het behalen van de energie- en eiwitbehoefte als uitkomstmaat rapporteerden en kurkuma voorschreven bij patiënten met een pancreascarcinoom.

Bewijskracht van de literatuur

Vetoplosbare vitaminen en omega-3 vetzuren

De bewijskracht voor de uitkomstmaat lichaamsgewicht is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: bias door hoge loss to follow-up en resultaten berusten niet op intention-to-treat (ITT)); gering aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproef).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (2 niveaus voor ernstige risk of bias: bias door hoge loss to follow-up is waarschijnlijk, resultaten berusten niet op ITT, en er zijn geen exacte data over de kwaliteit van leven gerapporteerd); het gering aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproef).

Pancreasenzymsuppletie

De bewijskracht voor de uitkomstmaat lichaamsgewicht is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproeven).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat BMI is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: hoge loss to follow-up, ITT werd niet gevolgd in de analyses, en data over de BMI werden onvoldoende gerapporteerd); en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproef).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: hoge loss to follow-up in 1 studie, ITT werd niet gevolgd in beide studies, en data over de PAN26 werden onvoldoende gerapporteerd in 1 studie); en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproeven).

Kurkuma

De bewijskracht voor niet-gerandomiseerde studies start volgens de GRADE systematiek op laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat gewichtsverlies is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: mogelijke bias in de selectie van patiënten); en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproef).

De bewijskracht voor niet-gerandomiseerde studies start volgens de GRADE systematiek op laag. De bewijskracht voor de uitkomstmaat BMI is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: mogelijke bias in de selectie van patiënten); en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproef).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Wat zijn de effecten van vetoplosbare vitaminen en omega-3 vetzuur supplementen ten opzichte van een placebo, usual-care, en/of onderlinge vergelijkingen op gewicht, body mass index (BMI), spiermassa, kwaliteit van leven en het behalen van de energie- en eiwitbehoefte bij patiënten met een pancreascarcinoom?

P: Patiënten met een pancreascarcinoom in alle fases (onbehandeld, tijdens chemo- en of radiotherapie, peri-operatief, palliatief)

I: Vetoplosbare vitaminen, omega-3 vetzuren

C: Placebo, usual-care, onderlinge vergelijkingen

O: Gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, behalen van energie- en eiwitbehoefte

Wat zijn de effecten van pancreasenzymsuppletie en/of andere enzymsuppletie ten opzichte van een placebo, usual-care, en/of onderlinge vergelijkingen op gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven en het behalen van de energie- en eiwitbehoefte bij patiënten met een pancreascarcinoom?

P: Patiënten met een pancreascarcinoom in alle fases (onbehandeld, tijdens chemo- en of radiotherapie, peri-operatief, palliatief)

I: pancreasenzymsuppletie, enzymen

C: Placebo, usual-care, onderlinge vergelijkingen

O: Gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, behalen van energie- en eiwitbehoefte

Wat zijn de effecten van kurkuma ten opzichte van een placebo, usual-care, en/of onderlinge vergelijkingen op gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven en het behalen van de energie- en eiwitbehoefte bij patiënten met een pancreascarcinoom?

P: Patiënten met een pancreascarcinoom in alle fases (onbehandeld, tijdens chemo- en of radiotherapie, peri-operatief, palliatief)

I: Kurkuma

C: Placebo, usual-care, onderlinge vergelijkingen

O: Gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, behalen van energie- en eiwitbehoefte

Er werd geen systematische literatuuranalyse verricht naar diagnostiek van exocriene pancreasinsufficiëntie (EPI).

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte geen van de uitkomstmaten voor de besluitvorming cruciaal, maar vond de uitkomstmaten gewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven en behalen van energie- en eiwitbehoefte belangrijk. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 20-11-2017 van 2010 tot en met 20-11-2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerd onderzoek die interventies m.b.t. vetoplosbare vitaminen, omega-3 vetzuren, pancreasenzymsuppletie, en kurkuma bij patiënten met een pancreascarcinoom beschreven. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. Deze literatuurzoekactie leverde 400 treffers op. De werkgroep besloot om niet systematisch te zoeken naar studies over de diagnostiek van EPI.

Studies voor het beantwoorden van de zoekvraag over vetoplosbare vitaminen en omega-3 vetzuren werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek of systematische reviews, de experimentele interventie bestaat uit het innemen van vetoplosbare vitaminen en/of omega-3 vetzuren, de controle interventie bestaat uit placebo en/of usual-care en/of onderlinge vergelijkingen, de steekproef bestaat uit deelnemers met een pancreascarcinoom, de studie rapporteert: lichaamsgewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, en/of het behalen van de energie- en eiwitbehoefte.

Studies voor het beantwoorden van de zoekvraag over pancreasenzym-suppletie werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek of systematische reviews, de experimentele interventie bestaat uit pancreasenzym-suppletie, de controle interventie bestaat uit placebo en/of usual-care en/of onderlinge vergelijkingen, de steekproef bestaat uit deelnemers met een pancreascarcinoom, de studie rapporteert: lichaamsgewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, en/of het behalen van de energie- en eiwitbehoefte.

Studies voor het beantwoorden van de zoekvraag over kurkuma werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

Vergelijkend onderzoek of systematische reviews, de experimentele interventie bestaat uit het innemen van kurkuma, de controle interventie bestaat uit placebo en/of usual-care en/of onderlinge vergelijkingen, de steekproef bestaat uit deelnemers met een pancreascarcinoom, de studie rapporteert: lichaamsgewicht, BMI, spiermassa, kwaliteit van leven, en/of het behalen van de energie- en eiwitbehoefte.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 76 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 71 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 5 studies definitief geselecteerd. Wanneer een systematische review niet voldeed aan alle selectiecriteria, werd nagegaan of er originele studies waren geïnccludeerd die voldeden aan de selectiecriteria. Deze originele studies werden vervolgens geïnccludeerd in de literatuursamenvatting.

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Er werden geen studies over vetoplosbare vitaminen zonder de combinatie met omgea-3 vetzuren gevonden. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Oorspronkelijk werd Seiler 2013 ook geselecteerd voor de literatuuranalyse om de zoekvraag betreffende pancreasenzym-suppletie te beantwoorden. Echter bleek tijdens de literatuuranalyse dat dit onderzoek klinisch niet bruikbaar was doordat er sprake was van een reporting bias (voor lichaamsgewicht en BMI) en er gebruik werd gemaakt van een geblindeerde gerandomiseerde periode van 1 week, waarna blinding en randomisatie verbroken werden. Het ligt niet in de verwachting dat er binnen deze patiëntengroep na één week verschillen te vinden zijn in lichaamsgewicht, BMI en kwaliteit van leven door het innemen van pancreasenzymen.

Data-extractie en -analyse

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten werden geëxtraheerd uit de systematische reviews of de originele studies (bijvoorbeeld bij ontbrekende informatie in de review). De informatie werd verwerkt in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Relevante gepoolde en evt. gestandaardiseerde effectmaten werden berekend met Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom) indien zinvol. Wanneer samenvatten niet mogelijk bleek, werden de uitkomsten en resultaten van de statistische toetsing gerapporteerd zoals beschreven door de auteurs van de betreffende publicatie.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. Daarom

worden, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie voor continue uitkomstmaten gehanteerd en vergeleken de resultaten met deze grenzen: RR < 0,75 of > 1,25) (GRADE recommendation) of Standardized Mean Difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot). De interpretatie van dichotome uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevantie benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Benini L, Amodio A, Campagnola P, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology*. 2013;13:3842.
- Bruno MJ. Maldigestion and Exocrine Pancreatic Insufficiency after Pancreatic Resection for Malignant Disease. *Pancreatology*. 2001;1, suppl.1:55-61.
- Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut*. 1998;42(1):92-6.
- Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut*. 2003;52(10):1479-86.
- Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2018;164(5), 1035-1048.
- Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *The Oncologist*. 2010;15(2), 200-211.
- Parsons HA, Baracos VE, Hong DS, et al. The effects of curcumin (diferuloylmethane) on body composition of patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016 12;7(15):20293-304.
- Persson C, Glimelius B, Rönnelid J, et al. Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. *Nutrition*. 2005;21(2), 170-178.
- Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, et al. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012;16(8), 1487-1492.
- Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25000Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(7):691-702.
- Woo SM, Joo J, Kim SY, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. *Pancreatology*. 2016;16(6):1099-1105.
- Zdenkowski N, Radvan G, Pugliese L, et al. Treatment of pancreatic insufficiency using pancreatic extract in patients with advanced pancreatic cancer: a pilot study (PICNIC). *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1963-1971.

Voeding in de palliatieve fase bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Welke maatregelen dienen er te worden verricht t.a.v. voeding in de palliatieve fase?

Aanbeveling

Verricht de maatregelen t.a.v. voeding in de (ziektegerichte) palliatieve fase die zijn beschreven in de richtlijn voor ondervoeding bij patiënten met kanker, richtlijn Anorexie en gewichtsverlies, de dieetbehandelingsrichtlijn 'Kanker', het Handboek Voeding bij kanker en de module Pancreasenzymsuppletie.

Richt de voedingsinterventie in de palliatieve fase bij patiënten met een pancreascarcinoom op het handhaven of verbeteren van de kwaliteit van leven en op de autonomie van de patiënt.

Geef in de palliatieve fase bij patiënten met een pancreascarcinoom niet uitsluitend de prioriteit aan het handhaven of verbeteren van de voedingstoestand.

Bepaal de voedingsinterventie voor de patiënt met een pancreascarcinoom in de palliatieve fase op basis van de fase van palliatie en overweeg of de lasten van de voedingsinterventie opwegen tegen de voordelen die de behandeling voor de patiënt zal opleveren.

Overwegingen

De definitie van palliatieve zorg zoals omschreven door de World Health Organisation: "Een benadering die de kwaliteit van leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard (WHO Definition of Palliative Care)".

De werkgroep adviseert de maatregelen t.a.v. voeding in de palliatieve fase die zijn beschreven in:

- Richtlijn voor ondervoeding bij patiënten met kanker (2014)
- Richtlijn Anorexie en gewichtsverlies (2014)
- Dieetbehandelingsrichtlijn 'Kanker' (2015)
- Handboek Voeding bij kanker (2016)

De werkgroep verwijst daarnaast naar de module Pancreasenzymsuppletie van deze richtlijn.

Voedingsinterventies per palliatieve fase

De palliatieve fase kan onderverdeeld worden in fase van ziektegerichte palliatie, fase van symptoomgerichte palliatie en de stervensfase. De palliatieve fase staat dus niet gelijk aan de terminale fase (Richtlijn voor ondervoeding bij patiënten met kanker, IKNL zorgmodule palliatieve zorg 2014).

In de fase van ziektegerichte palliatie is de behandeling vaak nog gericht op levensverlenging en is het handhaven van de voedingstoestand en het leveren van voldoende voedingsstoffen nog van belang (Richtlijn

voor ondervoeding bij patiënten met kanker, IKNL zorgmodule palliatieve zorg 2014). We verwijzen naar de dieetbehandelingsrichtlijn kanker voor de specifieke behandelrichtlijnen. Hierbij moet steeds worden uitgegaan van de wens van de patiënt, en de afweging worden gemaakt of de lasten van de voedingstherapie opwegen tegen de voordelen die de patiënt ervan mag verwachten.

In de fase waarin het doel enkel nog symptoombestrijding is, moet beoordeeld worden of het zinvol en haalbaar is om nog een goede voedingstoestand te handhaven, vaak heeft dit geen prioriteit meer. In dat geval zal het voedingsadvies gericht moeten zijn op comfort, welbevinden en verlichten van klachten (Richtlijn voor ondervoeding bij patiënten met kanker, IKNL zorgmodule palliatieve zorg 2014).

In de stervensfase gaat het om het bieden van comfort en het verlichten van symptomen, in deze fase stopt de patiënt met eten en drinken en zijn voedingsinterventies niet meer aan de orde (Richtlijn voor ondervoeding bij patiënten met kanker, IKNL zorgmodule palliatieve zorg 2014).

Cachexie, anorexie en asthenie

Wanneer er sprake is van cachexie in de palliatieve fase is het afhankelijk van de fase van palliatie in hoeverre het van belang is om de voedingstoestand te handhaven of niet onnodig te laten verslechteren. Het is namelijk niet bewezen dat het handhaven van de voedingstoestand zinvol is (Dieetbehandelingsrichtlijn 'Kanker' 2015; Handboek Voeding bij kanker 2016). Wanneer er sprake is van cachexie in combinatie met anorexie en asthenie spreken we van het anorexie-cachexiesyndroom (voor een uitgebreide omschrijving verwijzen we u naar de richtlijn anorexie en gewichtsverlies 2014). Zoals is omschreven in de richtlijn anorexie en gewichtsverlies (Stuurgroep ondervoeding 2014) komt het anorexie-cachexiesyndroom vaker voor wanneer de ziekte zich in een vergevorderd stadium bevindt, voor patiënten met een pancreascarcinoom ligt het percentage op 80-90%. Uiteindelijk zorgt het anorexie-cachexiesyndroom vlak voor de stervensfase in 80% van de gevallen voor refractaire cachexie (Handboek Voeding bij kanker 2016). Klachten als smaakverandering, snelle verzadiging, diarree of obstipatie, misselijkheid en braken zijn bijkomende problemen. Het doel van de behandeling en begeleiding van patiënten met anorexie en gewichtsverlies in de palliatieve fase is het verbeteren of handhaven van de kwaliteit van leven. De behandeling van de voedingsgerelateerde symptomen speelt hierbij een belangrijke rol. Het verbeteren, het handhaven, dan wel het niet onnodig laten verslechteren van de voedingstoestand is geen doel op zichzelf, maar kan bijdragen aan de kwaliteit van leven.

De keuze van voedingsinterventie in de palliatieve fase wordt dus vooral bepaald door het stadium van ziekte, de eventuele behandelingen die de patiënt nog krijgt en de hulpvraag van de patiënt. In alle fasen zijn de belangrijkste aspecten van palliatieve zorg de kwaliteit van leven, symptoommanagement, een proactieve benadering van klachten, autonomie van de patiënt, aandacht voor psychosociale, emotionele en spirituele aspecten, en aandacht voor de naasten (Handboek Voeding bij kanker 2016). Voor een uitgebreide beschrijving van de diëtistische behandeling van patiënten in de palliatieve fase verwijst de werkgroep naar de richtlijn Anorexie en gewichtsverlies (Stuurgroep ondervoeding 2014) en het Handboek Voeding bij kanker (2016).

Pancreasenzymsuppletie en suppletie van omega 3-vetzuren in de palliatieve fase

Hiervoor verwijzen we u naar de module 'Pancreasenzymen, vitaminen, omega-3 vetzuren en kurkuma'.

Onderbouwing

Achtergrond

Voedingsinterventie in de palliatieve fase is gericht op het verminderen van voedingsgerelateerde klachten. Tot op heden blijkt het handhaven van de voedingstoestand niet bewezen zinvol te zijn en heeft om die reden ook niet de eerste prioriteit. De keuze van voedingsinterventie in de palliatieve fase wordt vooral bepaald door de hulpvraag van de patiënt, het stadium van ziekte en de eventuele behandelingen die de patiënt nog krijgt.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden, werd er geen gebruik gemaakt van een systematische literatuuranalyse, maar zal er in de overwegingen verwezen worden naar andere (richtlijn)documenten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

August DA en Huhmann MB. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009;33(5):472-500.

Dieetbehandelingsrichtlijn kanker 2015. Geraadpleegd op 03-08-2018, van:

https://www.dieetbehandelingsrichtlijnen.nl/richtlijnen/23HK_kanker_1.html

Integraal Kankercentrum Nederland. Anorexie en Gewichtsverlies: Landelijke Richtlijn, Versie 3.0 2014. Geraadpleegd op 09-04-2018, van: <https://www.oncoline.nl/anorexie-en-gewichtsverlies>.

Integraal Kankercentrum Nederland. Voeding en Dieet: Landelijke Richtlijn, Versie: 3.0 2017. Geraadpleegd op 09-04-2018, van: https://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG_28=29&fSelectedSub=2822&fSelectedParent=29.

Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn voor ondervoeding bij patiënten met kanker. Versie: 1.0 2012. Geraadpleegd op 03-08-2018, van: <https://www.oncoline.nl/ondervoeding-bij-patienten-met-kanker>.

Vogel J, Beijer S, Delsink P, et al. Handboek Voeding bij Kanker (2e druk). Utrecht: De Tijdstroom. 2016

Vogel J, Beijer S, Delsink P, et al. Handboek Voeding bij Kanker (2e druk). Utrecht: De Tijdstroom. 2016

Chirurgische behandeling pancreascarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Indicatie resectie
- Peri-operatief gebruik Somatostatine
- Uitgebreidheid resectie
- Follow-up na resectie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Indicatie resectie bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor resectie van pancreascarcinoom wanneer er sprake is van viscerale uitbreiding of vasculaire uitbreiding (veneus of arterieel), lymfklier-, lever- of peritoneaalmetastasen?

Aanbeveling

Geef chemotherapie aan patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom alvorens een resectie te overwegen.

Verricht geen resectie van pancreascarcinoom bij patiënten met metastasen (stadium IV).

Verricht geen resectie van afstands-metastasen van pancreascarcinoom.

Overwegingen

Lokaal gevorderd pancreascarcinoom

De DPCG definitie van lokaal gevorderd pancreascarcinoom is arteriële betrokkenheid van meer dan 90 graden of veneuze betrokkenheid van meer dan 270 graden of occlusie (DPCG.nl). In de literatuur houdt men meestal andere definities aan. De NCCN definitie stelt bijvoorbeeld dat arteriële betrokkenheid meer dan 180 graden moet zijn en veneuze betrokkenheid moet niet-reconstrueerbaar zijn. Door de verschillen in definities is de internationale literatuur lastig te extrapoleren naar de Nederlandse setting.

Slechts twee kleine gerandomiseerde studies hebben resectie vergeleken met palliatie voor patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom. Patiënten in de studie (n=47) van Lygidakis (2004) hadden veneuze vaatbetrokkenheid op beeldvorming; de helft kreeg een totale pancreatectomie met vaatreconstructie, de andere helft een dubbele bypass zonder resectie. De 5-jaars overleving na resectie was 20%; na dubbele bypass was iedereen binnen 18 maanden overleden ($p < 0.001$). Patiënten in de studie (n=42) van Doi (2008) hadden betrokkenheid van de vena portae of tenminste een tumor die buiten het pancreas groeide zonder arteriële betrokkenheid; de helft van de patiënten kreeg een resectie, de andere helft radiotherapie met 5-FU. Alle patiënten ondergingen een laparotomie om metastasen uit te sluiten. De 5-jaars overleving na resectie was 10%; na chemoradiotherapie was iedereen binnen 2 jaar overleden ($p = 0,026$). Beide studies lieten zien dat zonder resectie iedereen overleden is binnen twee jaar en met resectie 5-jaars overleving mogelijk is. Echter, de patiënten hadden op beeldvorming geen arteriële vaatbetrokkenheid en de gevorderdheid van veneuze vaatbetrokkenheid blijft onduidelijk in deze studies.

Internationale richtlijnen (b.v. NCCN) adviseren om patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom te behandelen met inductie chemotherapie. Een resectie zonder inductie chemotherapie heeft een hogere kans op een R1 resectie en metastasen die binnen enkele maanden na de resectie zichtbaar worden. Inductie chemotherapie vergroot de kans op R0 resectie (Michelakos 2017). Bovendien blijft patiënten die snel metastasen ontwikkelen een zinloze resectie bespaard. Op basis van een patiënt-level meta-analyse (n=315)

van voornamelijk retrospectieve studies lijkt FOLFIRINOX de meest effectieve inductie chemotherapie met een mediane overleving van 24 maanden (Suker 2016). Slechts 25% van de patiënten onderging na chemotherapie nog een resectie.

Gemetastaseerd pancreascarcinoom

De literatuur studie van PICO 2 laat geen bewijs zien om een resectie van metachrone lever metastasen bij pancreascarcinoom te rechtvaardigen. Een andere vraag is de indicatie voor een pancreas resectie met metastasectomie bij synchroon gemetastaseerd pancreascarcinoom. De mediane overleving na resectie van synchrone levermetastasen bij pancreascarcinoom varieert van 6 tot 14 maanden in een systematische review van kleine series (Antoniou 2016).

De ACCORD trial voor patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom (Conroy 2011) laat zien dat zelfs met de beste chemotherapie (FOLFIRINOX) overleving langer dan 2 jaar zeer onwaarschijnlijk (<5%) is. Een aanzienlijke kans (>10%) op overleving langer dan 2 jaar is daarmee een minimale benchmark voor resectie bij patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom. De mediane overleving met palliatieve FOLFIRINOX was 11 mnd. Ook hier geldt dat de mediane overleving aanzienlijk beter moet zijn om resectie te overwegen.

Ongeveer 10% van de patiënten met (borderline) resectabel pancreascarcinoom op beeldvorming heeft positieve aortocavale klieren (station 16) bij exploratie: conform de 8e editie van de AJCC staging gaat het hier om stadium IV pancreascarcinoom. Uit een meta-analyse van 12 veelal retrospectieve studies blijkt dat patiënten met positieve aortocavale klieren een veel slechtere overleving hebben: b.v., 2-jaars overleving HR 0,36 (95% CI: 0,25-0,53, $p < 0.001$) (Agalianos 2016). In de enige grote prospectieve studie was de mediane overleving na pancreas resectie bij positieve aortocavale klieren 10 maanden; vergelijkbaar met de overleving na FOLFIRINOX voor gemetastaseerd pancreascarcinoom. Bij verdachte aortocavale klieren op beeldvorming moet EUS/FNA overwogen worden om stadium IV ziekte uit te sluiten. Intraoperatief moet een vriescoupe overwogen worden van verdachte aortocavale klieren. Standaard vriescoupe van aortocavale klieren heeft een lage opbrengst (10%) en verhoogt mogelijk ook de kans op complicaties (m.n. chyluslekkage) door de gevorderde lymfklier dissectie.

Onderbouwing

Achtergrond

De indicatie voor resectie van pancreascarcinoom is een afweging tussen de voor- en nadelen van resectie. Deze afweging komt tot stand middels shared decision making. Tegenover een mogelijke verbetering in overleving na resectie staan postoperatieve mortaliteit en complicaties met soms een langdurig herstel. Chirurgisch-technisch is resectie en reconstructie mogelijk van alle bloedvaten en organen rondom het pancreas. Echter, dergelijke operaties hebben een verhoogde postoperatieve mortaliteit en morbiditeit, voor de meeste situaties zonder een voordeel in overleving.

Na resectie van pancreascarcinoom is de 5-jaars overleving in Nederland 16% (IKNL). Helaas is de resectie zelden curatief: na 10 jaar is de overleving nog 3% (Van der Geest 2015).

Conclusies

PICO1 (borderline resectabel/lokaal gevorderd)

<p>Laag GRADE</p>	<p>Resectie zou kunnen resulteren in een betere overleving bij patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom.</p> <p><i>Bron: Gurusamy 2014</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>We zijn onzeker over het effect van een resectie ten opzichte van een palliatieve behandeling op de morbiditeit bij patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom.</p> <p><i>Bron: Lygidakis 2004 (uit Gurusamy 2014)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>We zijn onzeker over het effect van een resectie ten opzichte van een palliatieve behandeling op de kwaliteit van leven bij patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom.</p> <p><i>Bron: Doi 2008 (uit Gurusamy 2014)</i></p>

PICO2 (gemetastaseerd)

	<p>Er werden geen studies gevonden waarin resectie en niet-chirurgische behandeling van het pancreascarcinoom bij een patiënt met een gemetastaseerd pancreascarcinoom werden vergeleken.</p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>We zijn onzeker over het effect van resectie van lever metastasen op de overleving en morbiditeit bij patiënten met een gemetastaseerd pancreas carcinoom ten opzichte van een niet-chirurgische behandeling.</p> <p><i>Bronnen: Yu 2017</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies for PICO 1 (borderline resectable/locally advanced)

Gurusamy 2014 included 2 RCTs, one from Japan (Doi 2008, n=44) and one from Greece (Lygidakis 2004, n=56), in their systematic review. Multiple databases (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, SCIE) were searched up till February 2014. Studies were included when the study design was an RCT, the participants had locally advanced pancreatic cancer (although the Japanese RCT seems to have recruited resectable and borderline resectable patients, however no patients with locally advanced pancreatic cancer), and when a surgical resection was compared to a palliative treatment. Quasi-randomized studies were excluded. In the Japanese RCT the participants were recruited based on the following criteria (based on the definition of Stage IVa cancer according to the Japanese classification system version 4 (JCS):

1. Age between 20 and 75 years, with a performance status (PS) of 0–2
2. Tumor invasion of either the serosal (anterior) or retroperitoneal (posterior) surface of the pancreas, or

- extension into the intrapancreatic portal vein without complete obstruction; defined as S2, RP2, or PV2 according to the JCS
3. No involvement of adjacent organs, apart from the transverse mesocolon, duodenum, and common bile duct
 4. No invasion of the superior mesenteric artery, the common hepatic artery, or the peripancreatic nerve plexuses (A0 and PL0)
 5. No para-aortic lymph node metastasis (N0 or N1)
 6. Greatest diameter of the tumor within the range of 2–6 cm (TS2 or TS3)
 7. No liver metastasis or peritoneal seeding (H0 and P0).

The intervention group underwent a pancreaticoduodenectomy or a distal pancreatectomy which was compared to chemoradiotherapy in the control group. The mean age was 64 years and the sample contained 64.3% males. The Greek RCT recruited patients with a pancreatic head carcinoma with regional vascular involvement of the superior mesenteric or portal vein, when the tumor diameter was ≥ 5 cm, and when the tumor was extended to the neck of the pancreas. The intervention group underwent a total pancreatectomy with splenectomy and venous resection (with end-to-end portal venous mesenteric repair) compared to chemoimmunoradiotherapy in the control group. Gurusamy 2014 stated in their risk of bias appraisal that the randomization procedure and blinding of the outcome assessors in both RCTs was unclear. Blinding of study participants and personnel in both RCTs had a high risk of bias.

Description of studies PICO 2 (metastasized)

No comparative studies were found wherein resection of the primary carcinoma are compared to a non-surgical treatment in patients with metastasized pancreatic cancer.

The selected systematic review (Yu 2017) did not report the quality of life as an outcome measure, therefore no conclusion for quality of life were added to the literature analyses of PICO 2.

Yu 2017 included 11 observational studies from Germany, China, Italy, the US, Japan, and a European-wide study. From 1990 up till May 2017 multiple databases (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library) were searched. Yu 2017 included studies when they were a cohort or had a comparative design, when a hepatectomy was performed for a metastasis from a pancreatic cancer, when the sample size was more than 10, when data was available for at least the 1-year survival, and when the study quality was appraised with 6 or more points on the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Search hits were excluded when they were abstracts, letters, editorials, expert opinions, animal experiments, reviews without original data, case reports or studies without a control group.

The sample size of the 11 included studies varied between $n=20$ and $n=497$ and the age varied from 51 years to 67 years. The percentage male participants in the samples ranged from 50% to 65%. Only three studies gave information on the occurrence time of hepatic metastases (synchronous/metachronous).

In the 11 included studies the intervention group underwent a hepatic resection compared to a palliative treatment in the control groups. However, it was not clearly described what palliative treatment the control group received. Included studies had a score of 6 up to 9 on the Newcastle-Ottawa Quality Assessment scale, although it was not transparent in which risk-of-bias domains points were granted.

Results

Results PICO 1 (borderline resectable/locally advanced)

Survival

The RCTs in Gurusamy 2014 recorded the survival in yearly intervals up to the 5-year survival (see figure 1). All meta-analyses for the survival on different time-points favored a surgical resection; For the 1-year survival a pooled RR of 1.91 (95%CI: 1.34-2.73, fixed effects model, I^2 : 0%, $n_{\text{interventie}}=47$, $n_{\text{controle}}=51$) was reported. The pooled RR for the 2-year survival was 31.32 (95%CI: 4.41-222.50, fixed effects model, I^2 : 0%, $n_{\text{interventie}}=47$, $n_{\text{controle}}=51$). The 3-year survival had a RR of 22.68 (95%CI: 3.15-163.22, fixed effects model, I^2 : 0%, $n_{\text{interventie}}=47$, $n_{\text{controle}}=51$) and the 4-year survival had a RR of 12.96 (95%CI: 1.74-96.56, fixed effects model, I^2 : 0%, $n_{\text{interventie}}=47$, $n_{\text{controle}}=51$). For the 5-year survival a pooled RR of 38.65 (95%CI: 1.12-66.89, fixed effects model, I^2 : 0%, $n_{\text{interventie}}=47$, $n_{\text{controle}}=51$) was reported. From the second year and onwards there were no survivors in the control group.

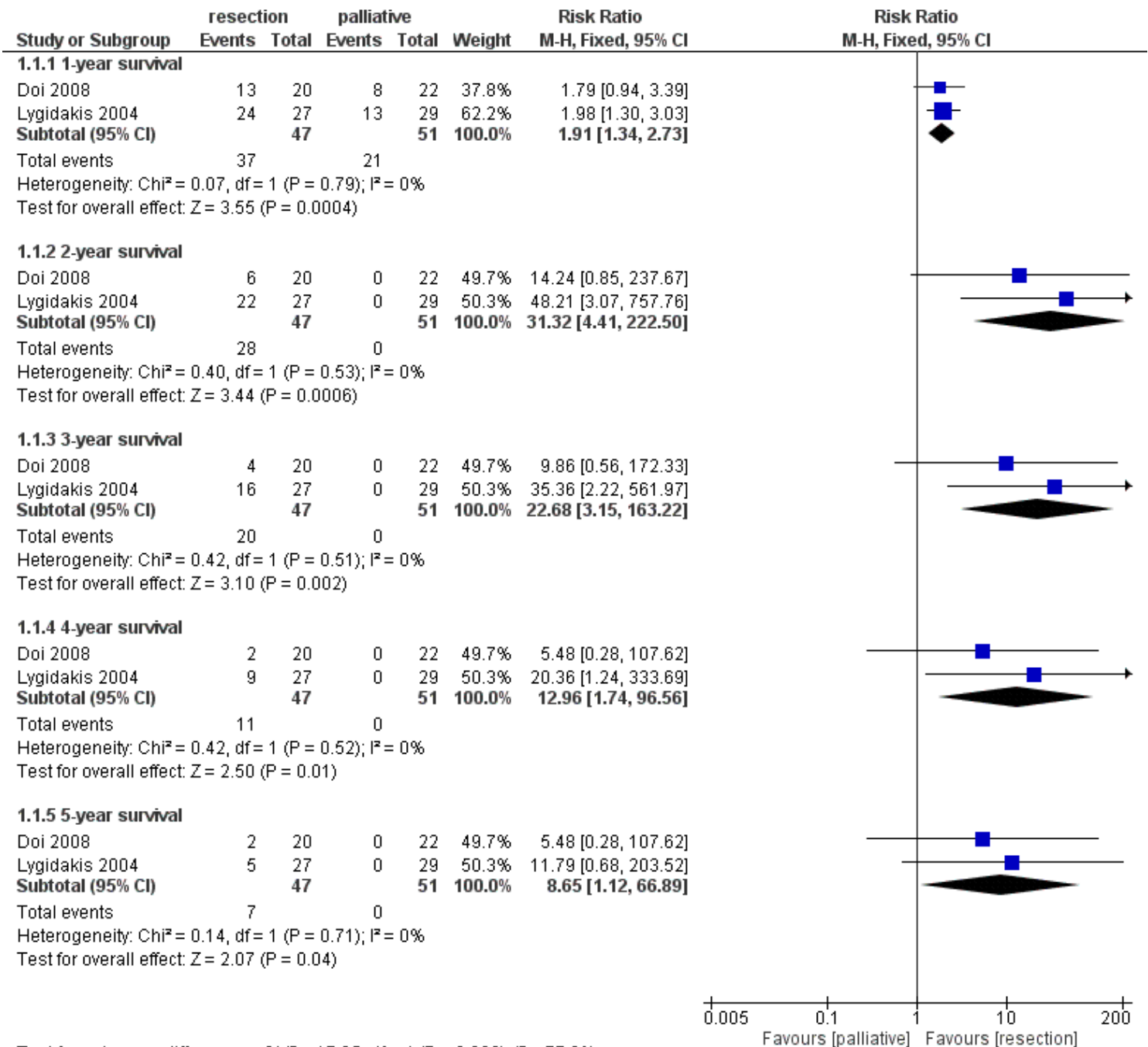


Fig 1 - Forest plot of survival for resection versus palliative treatment in locally advanced pancreatic cancer.

Morbidity

Gurusamy 2014 did not report any morbidity-related outcomes from the included studies (Doi 2008 and Lygidakis 2004). Although Lygidakis 2004 reported that there were one or more complications observed, the exact morbidities and their incidence in both groups were mostly not deducible and were not (statistically) compared between groups. The most common postoperative infection in the group undergoing an en-bloc splenopancreatectomy was atelectasis (incidence rate not reported). In the en-bloc splenopancreatectomy-group wound infection and watery diarrhea were prevalent, each in 2 patients. In the group that underwent a gastric biliary bypass the most common postoperative morbidity was wound infection (incidence rate not reported).

Quality of life

Gurusamy 2014 did not report any quality of life-related outcomes from the included studies (Doi 2008 and Lygidakis 2004). Only Doi 2008 measured the quality of life in their sample, wherein quality of life was based on the patients' performance status, general well-being, diarrhea, and pain. Doi 2008 found a significantly increased patient satisfaction postoperatively in both groups, however it did not differ between groups (no scores or p-values reported). Furthermore no significant differences were found in performance status and pain score (no scores or p-values reported).

Results PICO 2 (metastasized)

Survival

The observational studies in Yu 2017 were pooled for the 1-year, 3-year, and 5-year survival (see figure 2, survival at the given time-point was the 'event'). From 9 pooled studies an OR of 2.14 (95%CI: 1.46-3.13, fixed effects model, I^2 : 65%, $n_{\text{interventie}}=193$, $n_{\text{controle}}=898$) was reported for the 1-year survival, favoring a resection. For the 3-year survival 7 studies were pooled resulting in an OR of 3.33 (95%CI: 1.79-6.20, fixed effects model, I^2 : 72%, $n_{\text{interventie}}=169$, $n_{\text{controle}}=762$), favoring a resection. The 5-year survival was pooled from 4 studies and resulted in an OR of 1.46 (95%CI: 0.57-3.71, fixed effects model, I^2 : 63%, $n_{\text{interventie}}=115$, $n_{\text{controle}}=231$) when resection was compared to a non-surgical treatment.

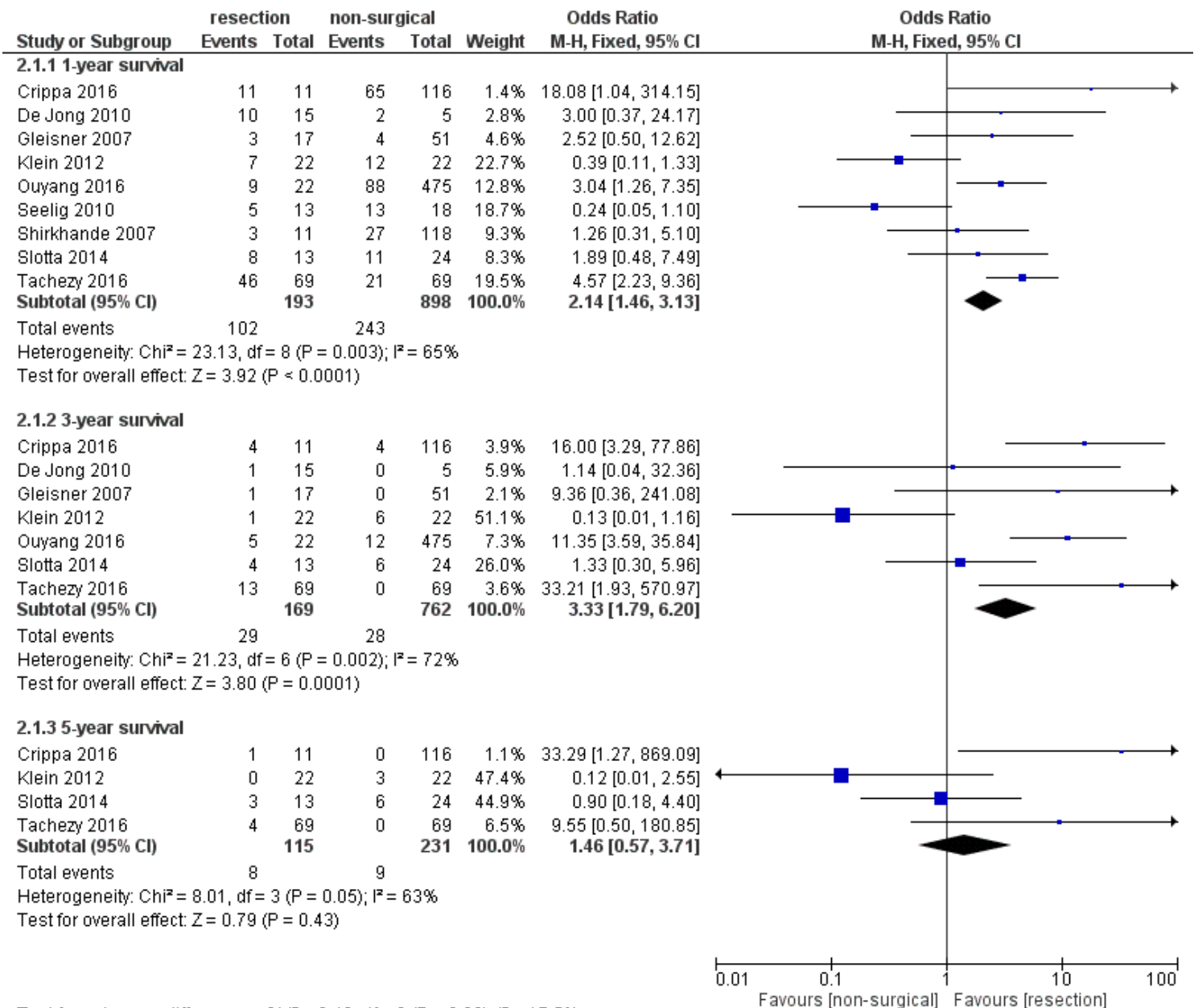


Fig 2 – Forest plot of survival for resection versus non-surgical treatment of hepatic metastases due to pancreatic cancer.

Morbidity

Yu 2017 pooled 6 studies for overall morbidity (as a composite outcome), see figure 3. The pooled OR was 1.67 (95%CI: 1.04-2.68, fixed effects model, I^2 : 54%, $n_{\text{interventie}}$ =149, n_{controle} =175) and favored a non-surgical treatment.

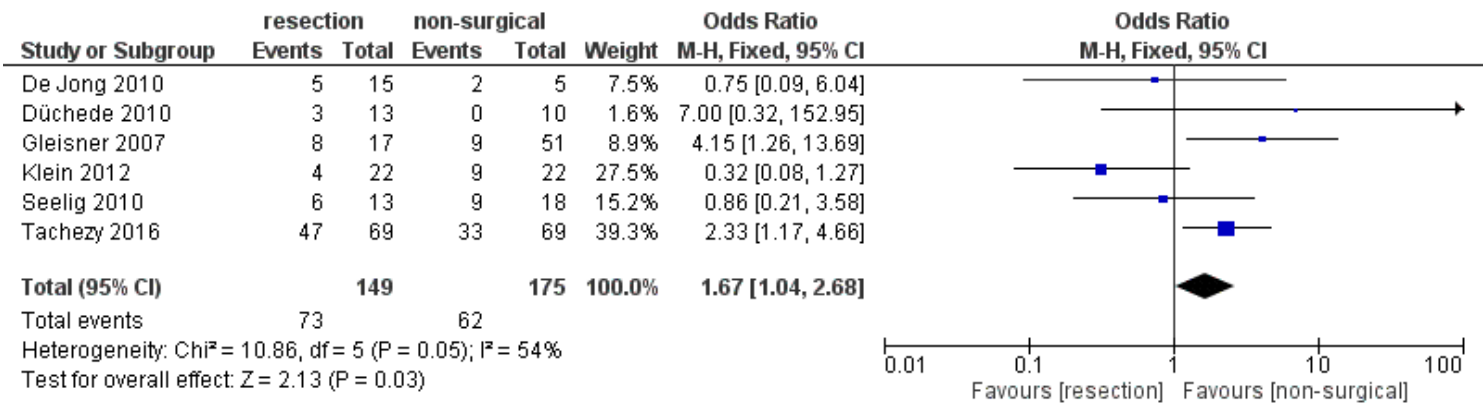


Fig 3 – Forest plot of overall morbidity for resection versus non-surgical treatment of hepatic metastases due to pancreatic cancer.

Quality of life

Quality of life was not reported as an outcome measure in the selected systematic review.

Bewijskracht van de literatuur voor PICO1 (borderline resectabel/lokaal gevorderd)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met 2 niveaus verlaagd tot 'Laag' gezien beperkingen in de onderzoeksopzet. Er is 1 niveau afgewaardeerd voor risk of bias (onduidelijke randomiseringsprocedure in beide geïncludeerde studies en er is met 1 niveau afgewaardeerd voor indirectheid (de patiëntpopulatie bestond niet uitsluitend uit patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit is met 3 niveaus verlaagd tot 'Zeer laag' gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (Lygidakis 2004). Er zijn 2 niveaus afgewaardeerd voor risk of bias (onduidelijke randomiseringsprocedure, mogelijke reporting bias: onduidelijk welke morbiditeiten er geobserveerd werden en veelal onduidelijk in welke mate deze vóórkamen in beide groepen. Er is geen studieprotocol beschikbaar.) en 1 niveau voor imprecisie (zeer gering aantal deelnemers).

De uitkomstmaat kwaliteit van leven is met 3 niveaus verlaagd tot 'Zeer laag' (Doi 2008). Er zijn 2 niveaus afgewaardeerd voor risk of bias (onduidelijke randomisatie procedure, mogelijke publicatiebias: de domeinen 'diarree' en 'algeheel welzijn' uit de kwaliteit van leven-meting werden niet gerapporteerd in de resultaten. De scores per domein werden niet gerapporteerd en er was geen studieprotocol beschikbaar) en 1 niveau voor indirectheid (de patiëntpopulatie bestond niet uitsluitend uit patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom).

Bewijskracht van de literatuur voor PICO2 (gemetastaseerd)

Voor observationele studies begint de bewijskracht op 'Laag' volgens GRADE. De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met 4 niveaus verlaagd (tot een minimum van 'Zeer laag') gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: geen beschrijving dat er gecontroleerd zou zijn voor confounders); tegenstrijdige resultaten (1 niveau voor inconsistentie: statistische heterogeniteit aanwezig [I²: 63-72%] en niet alle individuele effectschatters wijzen in dezelfde richting); het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: optimale information size niet behaald voor de 5-jarige overleving); publicatiebias (1

niveau voor publicatiebias: publicatiebias werd voor 1 uitkomstmaat bekeken met een funnel plot waarin de auteurs concludeerden dat er geen publicatiebias aanwezig was maar de plot lijkt asymmetrisch te zijn met een leeg oppervlak linksonder in de pyramide).

Voor observationele studies begint de bewijskracht op 'Laag' volgens GRADE. De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit is met 3 niveaus verlaagd (tot een minimum van 'Zeer laag') gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: geen beschrijving dat er gecontroleerd zou zijn voor confounders); tegenstrijdige resultaten (1 niveau voor inconsistentie: statistische heterogeniteit aanwezig met een fixed effects model [I^2 : 54%] en niet alle individuele effectschatters wijzen in dezelfde richting); het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: optimale information size werd niet behaald).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van wel/geen resectie op de overleving, morbiditeit en kwaliteit van leven voor patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom?

P: Patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom

I: Resectie (eventueel na chemo- en/of radiotherapie)

C: Geen resectie (i.e. chemotherapie met of zonder radiotherapie)

O: Overleving, progressievrije overleving, morbiditeit, kwaliteit van leven

2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van wel/geen resectie op de overleving, morbiditeit en kwaliteit van leven voor patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom?

P: Patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom

I: Resectie (eventueel na chemo- en/of radiotherapie)

C: Geen resectie (i.e. chemotherapie met of zonder radiotherapie)

O: Overleving, progressievrije overleving, morbiditeit, kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; en morbiditeit en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde 0,9 en 1,1 (hazard ratio) als de grenzen voor klinische besluitvorming ten aanzien van overleving.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is van 2010 tot september 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en van 2014 tot april 2018 werd er met relevante zoektermen gezocht naar RCTs. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 293 treffers op voor de zoekopdracht naar systematische reviews en 560 treffers voor de zoekopdracht naar RCTs.

Systematische reviews werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: De sample heeft een borderline resectabel of lokaal gevorderd of gemetastaseerd pancreascarcinoom, resectie van het carcinoom of metastase werd vergeleken met chemotherapie (eventueel i.c.m. radiotherapie) zonder resectie en er werd ten minste één van de relevante uitkomstmaten beschreven (overleving, ziektevrije overleving, progressievrije overleving, morbiditeit, kwaliteit van leven).

Primaire studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Er is sprake van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek, de sample heeft een borderline resectabel of lokaal gevorderd of gemetastaseerd pancreascarcinoom, resectie van het carcinoom of metastase werd vergeleken met chemotherapie (eventueel i.c.m. radiotherapie) zonder resectie en er werd ten minste één van de relevante uitkomstmaten beschreven (overleving, ziektevrije overleving, progressievrije overleving, morbiditeit, kwaliteit van leven).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 27 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd.

Twee systematische reviews zijn opgenomen in de literatuuranalyse en includeerden gezamenlijk 2 RCTs en 11 observationele studies. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, et al. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. HPB (Oxford). 2016;18(8):633-41. doi: 10.1016/j.hpb.2016.04.007. Epub 2016 Jun 3. Review. PubMed PMID: 27485057; PubMed Central PMCID: PMC4972380.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364(19):1817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1011923. PubMed PMID: 21561347.
- Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR, et al. Resection versus other treatments for locally advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(2):CD010244. doi: 10.1002/14651858.CD010244.pub2. Review. PubMed PMID: 24578248 [KNL. De Nederlandse Kankerregistratie. <https://www.cijfersoverkanker.nl/> (data 2009-2016). Geraadpleegd 8 oktober 2018.
- Van der Geest LG, Besselink MG, van Gestel YR, et al. Pancreatic cancer surgery in elderly patients: Balancing between short-term harm and long-term benefit. A population-based study in the Netherlands. Acta Oncol. 2016;55(3):278-85. doi: 10.3109/0284186X.2015.1105381. Epub 2015 Nov 9. PubMed PMID: 26552841.
- Michelakos T, Pergolini I, Castillo CF, et al. Predictors of Resectability and Survival in Patients with Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer who Underwent Neoadjuvant Treatment with FOLFIRINOX. Ann Surg. 2017 [Epub ahead of print]

PubMed PMID: 29227344.

Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):801-810. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8. PubMed PMID: 27160474; PubMed Central PMCID: PMC5527756.

Yu X, Gu J, Fu D, et al. Dose surgical resection of hepatic metastases bring benefits to pancreatic ductal adenocarcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;48:149-154. doi: 10.1016/j.ijso.2017.10.066. Epub 2017 Nov 6. Review. PubMed PMID: 29081375

Peri-operatief gebruik Somatostatine bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Welke preoperatieve maatregelen dienen te worden verricht ten aanzien van medicatie?

Aanbeveling

Het lijkt zinvol het profylactisch gebruik van somatostatine bij pancreaschirurgie niet standaard, maar selectief toe te passen bij patiënten met een hoog risico op een pancreasfistel.

Overwegingen

Postoperatieve complicaties na pancreaschirurgie treden op in 30-60% van de patiënten en zijn vaak het gevolg van lekkage van de pancreasanastomose. Meerdere gerandomiseerde studies zijn verricht om de waarde van profylactisch somatostatine (of analogen hiervan) bij pancreaschirurgie te bepalen. Deze studies geven tegenstrijdige resultaten. In de recent Cochrane systematische review worden 17 RCT's geanalyseerd met in totaal 2143 patiënten. Er wordt geen verschil in mortaliteit gevonden, maar het totaal aantal complicaties is lager bij somatostatine (of analogen) gebruik (RR 0,64; 95% CI 0,53-0,78) (Koti 2010). Als alleen naar klinisch relevante pancreasfistels wordt gekeken is er echter geen verschil (RR; 0,69; 95% CI 0,34-1,41). De auteurs concluderen dat somatostatine (of analoog) routinematig gegeven dient te worden bij pancreaschirurgie voor maligniteiten. In subgroep analyse blijkt echter dat bij de patiënten die een pancreatoduodenectomie ondergingen geen verschil te bestaan in mortaliteit, het aantal pancreasfistels of het heroperatiepercentage. Geconcludeerd moet worden dat alleen in geselecteerde patiënten het profylactisch geven van somatostatine (of analogen) zinvol is. De belangrijkste indicatie hiervoor lijkt de patiënt met een hoog risico op pancreasnaadlekkage zoals bij een niet gestuwde ductus pancreaticus blijkt uit een diameter <3 mm of een weke consistentie van het pancreas (Suc 2004).

Onderbouwing

Achtergrond

Postoperatieve complicaties na pancreaschirurgie treden op in 30-60% van de patiënten en zijn vaak het gevolg van lekkage van de pancreasanastomose. Routinematig profylactisch gebruik van somatostatine (of analogen hiervan) bij pancreaschirurgie staat ter discussie. Hoewel er nieuwe literatuur is, ondersteunt de werkgroep anno 2018 nog steeds de aanbeveling uit de richtlijn Pancreascarcinoom 2011.

Conclusies

-	<p>Het is aangetoond dat perioperatieve toediening van somatostatine (of analoog) het risico op complicaties bij pancreaschirurgie in het algemeen verlaagt, maar geen invloed heeft op de mortaliteit.</p> <p><i>Bronnen: Koti 2010</i></p>
---	--

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Koti RS, Gurusamy KS, Fusai G, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of somatostatin analogues for pancreatic surgery: a Cochrane review. HPB (Oxford). 2010;12(3):155-65.

Suc B, Msika S, Piccinini M et al. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. Arch Surg. 2004;139(3):288-94; discussion 295.

Uitgebreidheid resectie bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de uitgebreidheid van de resectie bij pancreascarcinoom en wat is de optimale reconstructie na resectie?

Aanbeveling

Verricht geen uitgebreide (truncus coeliacus of para-aortaal) lymfklierdissectie bij patiënten met een (borderline) resectabel pancreascarcinoom.

Verricht een pylorus resecerende of een pylorus sparende pancreatoduodenectomie, afhankelijk van de voorkeur en expertise van de chirurg.

Verricht een pancreaticojejunostomie (duct-to-mucosa of invaginatie) of een pancreaticogastrostomie afhankelijk van de voorkeur en expertise van de chirurg.

Overwegingen

Uitgebreide lymfklierdissectie

Een consensus statement van de International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) adviseert om een standaard lymfklierdissectie te verrichten bij pancreasresecties voor pancreascarcinoom (Tol 2014). Bij een pancreatoduodenectomie gaat het hierbij om de lymfklier stations 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a en 17b. Bij een pancreascorpus of -staatresectie om de stations 10, 11 en 18.

Bij een uitgebreide lymfklierdissectie worden aanvullende lymfklieren verwijderd, waaronder klieren bij de truncus coeliacus en para-aortaal. Vijf RCT's (totaal 724 patiënten) hebben niet laten zien dat de overleving beter was met een uitgebreide lymfklierdissectie: HR 1,01 (95% CI 0,77-1,34; $p=0,92$). Wel was de kans op complicaties hoger met een uitgebreide lymfklierdissectie: OR 1,5 (95% CI: 1,25-2,00; $p=0,03$) (Orci 2015)

Als intraoperatief verdachte klieren worden gevonden buiten het standaard lymfklier dissectiegebied dan is het advies om een vriescoupe van deze klieren te verrichten. Als een para-aortale of een truncus klier positief is voor maligniteit, dan is een pancreas resectie waarschijnlijk niet zinvol (Agalianos 2016). Als dergelijke klieren op preoperatieve beeldvorming verdacht zijn, verdient het overigens de voorkeur deze klieren middels EUS of percutaan aan te prikken. Het gaat hierbij om niet-regionale klieren die in de 8e editie van de AJCC staging geclassificeerd zijn als stadium IV (M1).

Historisch werd lang gedacht dat patiënten te genezen zijn of tenminste langer leven met uitgebreidere resecties zoals de radicale mastectomie volgens Halstedt of de regionale pancreatectomie van Fortner (Fortner 1973). Inmiddels weten we door talrijke studies dat een uitgebreidere resectie zelden tot een betere overleving leidt, maar wel tot meer complicaties. Als extraregionale lymfklieren negatief voor kanker blijken te zijn, had resectie uiteraard geen zin. Als extra-regionale lymfklieren positief voor kanker blijken te zijn, heeft resectie vrijwel zeker ook geen zin, omdat dit het topje van de ijsberg is en er nog talrijke occulte metastasen zijn die de prognose bepalen.

Samengevat, een uitgebreide lymfklierdissectie resulteert vrijwel zeker in meer complicaties en waarschijnlijk niet in een betere overleving.

Pylorus-sparend versus pylorus-resectie

Whipple verrichtte bij een pancreatoduodenectomie altijd een partiële resectie van het antrum, waarbij het antrum en de pylorus verwijderd werden met het preparaat (i.e. klassieke whipple). De klassieke whipple wordt niet meer verricht: bij pylorus resectie wordt tegenwoordig het antrum gespaard (ook wel pylorus ring resectie). Watson introduceerde de pylorus-sparende pancreatoduodenectomie in 1944, die vervolgens werd aanbevolen door Traverso en Longmire (1980). Veronderstelde nadelen van de klassieke whipple zijn dumping, reflux en gewichtsverlies. Sparen van de pylorus zou deze klachten mogelijk kunnen voorkomen. Echter, een pylorus-sparende operatie verhoogt mogelijk de kans op vertraagde maagontlediging (i.e. gastroparese) in een meta-analyse van 459 patiënten: RR 3,03 (95%CI: 1,05-8,70). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de pylorus gedenerveerd is van de nervus vagus en meestal ook gedevasculariseerd door doornemen van de arteria gastrica dextra. Echter, een recentere RCT van goede kwaliteit met 188 patiënten vond geen verschil in vertraagde maagontlediging: OR 1,53 (95% CI 0,79-2,98; p=0,21) (Hacktert 2018).

Samengevat, ondanks de talrijke RCT's weten we niet of een pylorus-sparende ingreep beter is dan een pancreatoduodenectomie met een pylorus resectie.

Pancreaticojejunostomie versus pancreaticogastrostomie

In een meta-analyse van 16 RCT's was de kans op een pancreasfistel vergelijkbaar voor invaginatie PJ (17,5%), duct-to-mucosa PJ (18,5%) en pancreaticogastrostomie (17,3%). Alleen de zogenaamde "binding" PJ had een fistel rate van 0% in 1 RCT; echter, deze resultaten zijn nooit bevestigd. De meta-analyse van studies die de ISGPS definitie voor pancreasfistel gebruikten vond een RR van 0,70 (95%CI: 0,35-1,39) voor pancreaticojejunostomie versus pancreaticogastrostomie.

Samengevat, we weten niet of een pancreaticojejunostomie beter is dan een pancreaticogastrostomie. Ook is geen verschil aangetoond tussen een duct-to-mucosa en een invaginatie techniek voor de pancreaticojejunostomie.

Arteriële resecties

De werkgroep adviseert in principe geen arteriële resectie en reconstructie (van truncus coeliacus, arteria hepatica of arteria mesenterica superior) te verrichten voor pancreascarcinoom. Een systematische review en meta-analyse vond een zeer hoge postoperatieve mortaliteit en slechte overleving na arteriële resectie (Mollberg 2011).

Onderbouwing

Achtergrond

De uitgebreidheid van de resectie voor pancreascarcinoom verschilt wereldwijd tussen centra; bijvoorbeeld, een standaard of uitgebreide lymfklierdissectie en het wel of niet sparen van de pylorus. Ook zijn er variaties in de reconstructie; bijvoorbeeld een pancreaticojejunostomie of een pancreaticogastrostomie. Deze module

onderzoekt of deze verschillen een knelpunt zijn, of dat de praktijk variatie gerechtvaardigd is omdat er geen bewezen verschillen zijn in de uitkomsten van zorg.

Conclusies

PICO 1:

Redelijk GRADE	Een uitgebreide lymfklierdissectie heeft waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op de overleving ten opzichte van een standaard lymfklierdissectie. <i>Bron: Orci 2015</i>
Redelijk GRADE	Een uitgebreide lymfklierdissectie is waarschijnlijk geassocieerd met meer postoperatieve complicaties dan een standaard lymfklierdissectie. <i>Bron: Orci 2015</i>
Geen GRADE	Er werd geen literatuur geïnccludeerd die ziektevrije overleving of kwaliteit van leven als uitkomstmaat heeft geanalyseerd. <i>Bron: Orci 2015</i>

PICO 2:

Laag GRADE	Een pylorus sparende pancreatoduodenectomie zou mogelijk geen effect hebben op de overleving ten opzichte van een pylorus resecerende pancreatoduodenectomie. <i>Bron: Hüttner 2016</i>
Redelijk GRADE	Een pylorus resecerende pancreatoduodenectomie verkleint waarschijnlijk de kans op gastroparese ten opzichte van een pylorus sparende pancreatoduodenectomie. <i>Bron: Hüttner 2016</i>
Laag GRADE	Een pylorus-sparende pancreatoduodenectomie vermindert de postoperatieve complicaties wellicht niet ten opzichte van een pylorus-resecerende pancreatoduodenectomie. <i>Bron: Hüttner 2016</i>

PICO 3:

Redelijk GRADE	Een pancreaticogastrostomie heeft waarschijnlijk niet of nauwelijks effect op de mortaliteit ten opzichte van een pancreaticojejunostomie (invaginatie of ductus-naar-mucosa). <i>Bronnen: Cheng 2017; Wang 2018</i>
Laag GRADE	Een pancreaticogastrostomie lijkt geen of nauwelijks een effect te hebben op het risico op postoperatieve pancreas fistels ten opzichte van een pancreaticojejunostomie (invaginatie of ductus-naar-mucosa). <i>Bronnen: Cheng 2017; Wang 2018</i>
Redelijk GRADE	Een pancreaticogastrostomie vermindert het risico op postoperatieve complicaties waarschijnlijk niet ten opzichte van een pancreaticojejunostomie (invaginatie of ductus-naar-mucosa). <i>Bronnen: Cheng 2017</i>

Samenvatting literatuur

Description of studies PICO 1 (extended vs. standard lymphadenectomy)

Orci 2015 performed a meta-analysis comparing standard lymphadenectomy with uitgebreide lymfklierdissectie in RCTs. Standaard lymphadenectomy was defined as usual care. The extent of the resection in standaard lymphadenectomy varied between studies. Orci 2015 searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, and Embase up to an unclear date (the most recent included study was published in 2014). Studies were selected when the RCT compared outcomes of extended lymfklierdissectie with usual care. Sample sizes ranged from 79 to 294 participants from studies originated in Italy, USA, Japan, and South-Korea. It was not described how long the study's follow-up was or for how many participants complete data was (or was not) available. Risk of bias of the included studies was assessed with the Jadad-scale (scale: 0[worst] to 5[best]) in the systematic review and the scores of the included studies ranged from 2 to 5. Because the total score from the Jadad-scale does not show in what domains risks of bias lie, all individual RCTs in Orci 2015 were critically re-appraised using a risk-of-bias tool for RCTs; Blinding of participants and outcome assessors were not described in the included RCTs and blinding of the care provider (i.e. the surgeon performing the procedure) was not possible. Bias due to breaking the allocation concealment was unlikely in 3 of the RCTs and were described unclearly in the other 2 RCTs. Furthermore, there were no other concerns for risk of bias.

Description of studies PICO 2 (pylorus-preserving vs. pylorus-resecting)

Meta-analyses comparing pylorus-preserving to pylorus-resecting (or classic) pancreatoduodenectomies were conducted by Hüttner 2016 with 8 included RCTs. On 18 August 2015 Hüttner updated their earlier searches (in 2006, 2011, and 2014) and searched the databases of the Cochrane Library (CENTRAL, CDSR, DARE), Medline, and Embase. They hand-searched two journals (i.e. Gastroenterology and Gut) from 1995 up to 2010. Studies were selected when it was a RCT and patients underwent pylorus-preserving or pylorus-resecting (or classic) pancreatoduodenectomy. Follow-up in the studies ranged from a minimal of 60 weeks to

a maximum of 144 months. It was unclear for how many participants there was incomplete outcome data, however the risk of bias assessment indicated that 2 studies were at risk for attrition bias (due to incomplete data). Most studies had an unclear risk of bias on most of the assessed domains in the Cochrane risk of bias-tool.

Description of studies PICO 3 (pancreaticojejunostomy (PJ) vs. pancreaticogastrostomy (PG))

Cheng 2017 included 10 RCTs in a meta-analysis. Databases were searched up till February 2017 and included the Cochrane Library, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, PubMed, and the trial registers ClinicalTrials.gov and WHO ICTRP. All included studies compared PJ with PG after a pancreatoduodenectomy. The sample size of the included studies varied from 90 to 440 participants. Risk of bias assessment indicated that four of the included studies were at risk for attrition bias (due to incomplete data). Three studies were at high risk of bias for blinding outcome assessors, while this had an unclear risk of bias for 5 RCTs. Overall, there were no concerns regarding the randomization procedure, allocation of concealment, selective reporting or other biases in the 10 included RCTs.

Wang 2018 included 16 RCTs in the systematic review for a network meta-analysis. Studies were selected from a search by the end of March 2017 in Embase, PubMed, and the Cochrane Library. A manual search of reference lists was conducted as well. PJ procedures were divided in 'duct to mucosa' and 'invagination'. The meta-analysis allowed for four direct comparisons: PG vs. PJ by duct to mucosa (4 RCTs), PG vs. PJ by invagination (4 RCTs), PJ by duct to mucosa vs. PJ by invagination (7 RCTs), and PJ by invagination vs. binding PJ (1 RCT). The network analysis allowed for one indirect comparison between PG and binding PJ (5 RCTs). Heterogeneity of direct and indirect evidence was assessed with node-splitting and no significant differences between direct and indirect evidence was found. Patient characteristics from the included studies were limited to descriptions of the sample size and pancreatic texture. Follow-up and incomplete data were not reported in the systematic review. Risk of bias was assessed within a GRADE assessment. In the GRADE assessments there were no reasons for downgrading provided.

Results PICO 1 (extended vs. standard lymphadenectomy)

Survival

Orci 2015 compared the survival of all included participants undergoing extended lymfklierdissectie with patients receiving standard lymphadenectomy and found no significant differences between groups with a HR of 1.01 (95%CI: 0.77-1.34). Survival of participants with positive lymph nodes undergoing extended versus standard lymphadenectomy was assessed as well and no significant differences between groups were found with a HR of 0.98 (95%CI: 0.66-1.46) was reported for participants with positive lymph nodes. Similarly, survival was assessed for participants with negative lymph nodes. No significant differences were found between groups and a HR of 1.06 (95%CI: 0.69-1.64) was reported.

Post-operative complications

Orci 2015 reported several meta-analyses for morbidities. When comparing extended lymfklierdissectie to standard lymphadenectomy for overall post-operative complications a pooled estimate was calculated from 4 studies, showing an OR of 1.45 (95%CI: 1.05-2.02, fixed effects model, I²: 36%, unclear number of events,

$n=645$), favoring standard lymphadenectomy. Furthermore, for post-operative pancreatic fistula 4 studies were included in the meta-analysis. A pooled OR of 1.56 (95%CI: 0.92-2.65, fixed effects model, $I^2: 0\%$, $n_{\text{usual care}}[\text{events/total}]=25/309$, $n_{\text{extended}}[\text{events/total}]=38/314$) was reported, favoring standard lymphadenectomy.

Results PICO 2 (pylorus preserving vs. classic pancreatoduodenectomy)

Delayed Gastric Emptying

Seven studies were pooled by Hüttner 2016 to assess delayed gastric emptying in patients undergoing a pylorus-preserving or pylorus-resecting (or classic) pancreatoduodenectomy. A pooled OR of 3.03 (95%CI: 1.05-8.70, $I^2: 73\%$, random effects model, $n_{\text{PPPD}}[\text{events/total}]=72/229$, $n_{\text{CPD}}[\text{events/total}]=54/230$) was found, favoring pylorus-resecting pancreatoduodenectomy.

Survival

Hüttner 2016 compared the overall survival of participants undergoing a pylorus-preserving with a pylorus-resecting (or classic) pancreatoduodenectomy. Three studies ($n_{\text{pylorus}}=146$, $n_{\text{classic}}=138$) were included in the analysis resulting in a HR of 0.84 (95%CI: 0.61-1.16, random effects model, $I^2: 9\%$).

Post-operative complications

Seven studies were included for meta-analysis in Hüttner 2016 to assess the post-operative pancreatic fistula rate when comparing pylorus-preserving and pylorus-resecting pancreatoduodenectomy. A pooled OR of 0.95 (95%CI: 0.49-1.84, $I^2: 0\%$, random effects model, $n_{\text{PPPD}}[\text{events/total}]=21/232$, $n_{\text{CPD}}[\text{events/total}]=22/236$) was reported.

Results PICO 3 (pancreaticojejunostomy vs. pancreaticogastrostomie)

Post-operative pancreatic fistula

For clinically significant post-operative pancreatic fistula (grade B and C), 7 RCTs were pooled in Cheng 2017. An RR of 1.51 (95%CI: 0.92-2.47, random effects model, $I^2: 60\%$, $n_{\text{PJ}}[\text{events/total}]: 112/581$, $n_{\text{PG}}[\text{events/total}]: 77/603$) was reported for clinically significant fistula when PJ was compared to PG.

Wang 2018 found in the 16 included RCTs a post-operative pancreatic fistula rate of 17.3% (117/676) for PG, 17.5% (153/874) for PJ by invagination, 18.5% (137/740) for PJ by duct-to-mucosa, and 0% (0/106) for binding PJ (0/106). A pooled RR of 0.69 (95%CI: 0.38-1.23) was reported for PG compared to PJ by invagination. For the comparison of PG with PJ by duct to mucosa, a pooled RR of 0.66 (95%CI: 0.37-1.19) was reported. In 11 RCTs that used the ISGPF 2005 definition of pancreatic fistula, the postoperative pancreatic fistula rate was 17.9% (108/603) for PG, 22.7% (117/516) for PJ by invagination and 21.9% (124/565) for PJ by duct-to-mucosa. The RCT reporting on binding PJ did not define pancreatic fistulas following the ISGPF definition. When comparing PG with PJ by invagination while using the ISGPS 2005 definition (although not reported, it seems likely that all fistula grades were included for analysis), a pooled RR of 0.70 (95%CI: 0.35-1.39) was reported. For PG compared to PJ by duct to mucosa, the pooled RR was 0.58 (95%CI: 0.30-1.10). The indirect comparison of binding PJ and PG was studied in 1 RCT and resulted in a pooled RR of 0.00 (95%CI: 0.00-0.04).

Mortality

Cheng 2017 included 8 RCTs for their meta-analysis of mortality data. From the 8 RCTs, data from the time-point closest to 90 days were selected for analysis. This resulted in a pooled RR of 0.84 (95%CI: 0.53-1.34,

random effects model, I^2 : 0%, n_{PJ} [events/total]: 31/803, n_{PG} [events/total]: 40/826) when PJ was compared to PG.

Wang 2018 compared the overall mortality in patients undergoing PG with patients undergoing PJ and separated the PJ procedures for the comparisons (i.e. by invagination, by duct to mucosa, or by binding PJ). For PG compared to PJ by invagination a pooled RR of 0.96 (95%CI: 0.39-2.35) was found. Comparing PG with PJ by invagination, an RR of 1.02 (95%CI: 0.41-2.37) was reported. An RR of 0.42 (95%CI: 0.05-2.94) was reported for the indirect comparison of PG with binding PJ.

Post-operative complications

Cheng 2017 compared the overall surgical complications of PJ and PG, by using data from the included studies closest to a 30-day time-point. A pooled RR of 1.03 (95%CI: 0.90-1.18, random effects model, I^2 : 27%, n_{PJ} [events/total]: 347/746, n_{PG} [events/total]: 341/767) was found when PJ was compared to PG. PJ was favored while comparing the rate of post-operative bleeding, with a pooled RR of 0.69 (95%CI: 0.51-0.93, I^2 : 0%, n_{PJ} [events/total]: 63/681, n_{PG} [events/total]: 97/705) for the rate of post-operative bleeding. For the rate of intra-abdominal abscesses a pooled RR of 1.77 (95%CI: 1.11-2.81, random effects model, I^2 : 34%, n_{PJ} [events/total]: 82/559, n_{PG} [events/total]: 45/562) was reported, favoring PG.

Wang 2018 included 14 RCTs in its network meta-analysis to compare the overall post-operative complication rate from PG with three separate techniques in PJ (i.e. invagination, duct to mucosa, and binding). When comparing PJ by invagination with PG a pooled RR of 1.45 (95%CI: 0.74-2.69) was found. For the comparison between PJ by duct to mucosa and PG a pooled RR of 0.98 (95%CI: 0.62-1.58) was presented. In the indirect comparison of binding PJ with PG a pooled RR of 0.52 (95%CI: 0.20-1.43) was reported.

Bewijskracht van de literatuur PICO 1 (extended vs. standard lymphadenectomy)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving (survival) is met 1 niveau verlaagd vanwege de inconsistentie tussen de twee kwalitatief hoogwaardigste RCTs (Riall 2005 en Nimura 2012, zie onderstaande tabel) waardoor er hoogstwaarschijnlijk imprecisie ontstaat.

Auteur, jaartal	5-year survival results
Pedrazolli 1998	Latest time-point was 4 year survival: Overall survival of 7.4% (no statistical significant differences between groups) Standard: 335 (95%CI: 252-418) days median survival Extended: 500 (95%CI: 353-647) days median survival
Riall 2005	Standard: 13% (20 months median survival) Extended: 29% (22 months survival)
Farnell 2005	Standard: 16% Extended: 17%
Nimura 2012	Standard: 15.7% (n=8/51) Extended: 6% (n=3/50)
Jang 2014	Overall survival of 18.8% with no between-group differences (no details reported)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat postoperatieve complicaties (post-operative complications) is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: blinding van deelnemers en beoordelaars niet of nauwelijks beschreven.). Er is niet afgewaardeerd voor imprecisie. Ondanks dat het aantal patiënten gering is, overschrijdt het betrouwbaarheidsinterval de ondergrens voor klinische besluitvorming niet.

Bewijskracht van de literatuur PICO 2 (pylorus preserving vs. classic pancreatoduodenectomy)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving (survival) is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: randomisering en blinding voor allocatie werd in de meeste studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling, selectieve uitkomst rapportage werd in alle studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: het geringe aantal deelnemers, het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt een grens van klinische besluitvorming [0.75]).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gastroparese (delayed gastric emptying) is met 1 niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: randomisering en blinding voor allocatie werd in de meeste studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling, de blinding van deelnemers/assessors/zorgverleners werden in alle studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling, selectieve uitkomst rapportage werd in alle studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling). Er is niet afgewaardeerd voor imprecisie. Ondanks dat het aantal patiënten gering is, overschrijdt het betrouwbaarheidsinterval [1.05-8.70] de ondergrens [0.90] voor klinische besluitvorming niet.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat postoperatieve complicaties (post-operative complications) is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: randomisering en blinding voor allocatie werd in de meeste studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling, de blinding van deelnemers/assessors/zorgverleners werden in alle studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling, selectieve uitkomst rapportage werd in alle studies als onduidelijk [unclear] beoordeeld in de risk of bias beoordeling); en de imprecisie (1 niveau voor imprecisie: de betrouwbaarheidsintervallen overlappen de grens van klinische besluitvorming [i.e. 1]).

Bewijskracht van de literatuur PICO 3 (PJ vs. PG)

De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit (mortality) is met 1 niveau verlaagd gezien de imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen overlappen de grens van klinische besluitvorming [i.e. 1]).

Postoperatieve pancreas fistels

De bewijskracht voor de uitkomstmaat pancreas fistels (pancreatic fistula) is met 2 niveaus verlaagd gezien de tegenstrijdige resultaten (1 niveau voor inconsistentie: Significante Chi^2 en $I^2=52-60\%$ voor de meta-analyses van Cheng 2017); en de imprecisie (1 niveau voor imprecisie: betrouwbaarheidsinterval overlapt 1.25 [of 0.75 wanneer de risicovergelijking werd omgedraaid]).

Postoperatieve complicaties

De bewijskracht voor de uitkomstmaat postoperatieve complicaties (post-operative complications) is met 1

niveau verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: geen of onduidelijke blinding van uitkomst assessoren in de individuele studies volgens de risk of bias beoordeling). Wanneer de PJ-technieken (i.e. invaginatie en ductus-naar-mucosa) afzonderlijk vergeleken worden met pancreaticogastrostomie, daalt de bewijskracht van deze vergelijkingen verder met 2 niveaus naar 'Zeer laag' gezien de imprecisie (2 niveaus voor imprecisie: de betrouwbaarheidsintervallen [0.74-2.69 en 0.62-1.58] overschrijden de beide grenzen van klinische besluitvorming [0.75-1.25]).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van uitgebreide lymfklierdissectie ten opzichte van standaard lymfklierdissectie op de overleving, morbiditeit en kwaliteit van leven bij patiënten met pancreascarcinoom?

P: Patiënten met pancreascarcinoom die al dan niet (neo)adjuvante chemo- of radiotherapie hebben ontvangen

I: Uitgebreide lymfklierdissectie

C: Standaard lymfklierdissectie

O: Overleving, ziektevrije overleving, postoperatieve complicaties, kwaliteit van leven

2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een pylorus-sparende ten opzichte van een pylorus-resecerende pancreatoduodenectomie op de overleving, morbiditeit, gastroparese en pancreas fistels bij patiënten met pancreascarcinoom?

P: Patiënten met pancreascarcinoom die al dan niet (neo)adjuvante chemo- of radiotherapie hebben ontvangen

I: Pylorus-sparende pancreatoduodenectomie

C: Pylorus-resecerende pancreatoduodenectomie

O: Overleving, algehele postoperatieve complicaties, gastroparese

3. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een pancreaticojejunostomie ten opzichte van pancreaticogastrostomie op de mortaliteit, pancreas fistels en postoperatieve complicaties bij patiënten met pancreascarcinoom die een pancreatoduodenectomie hebben ondergaan?

P: Patiënten met pancreascarcinoom die een pancreatoduodenectomie hebben ondergaan

I: Pancreaticojejunostomie

C: Pancreaticogastrostomie

O: Mortaliteit, pancreas fistels, postoperatieve complicaties

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte (ziektevrije) overleving en postoperatieve complicaties de voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten in PICO 1; en kwaliteit van leven een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep achtte gastroparese een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat in PICO 2; en algehele postoperatieve complicaties een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep achtte pancreas fistels een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat in PICO 3; en mortaliteit en algehele postoperatieve complicaties de voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

PICO 1:

De werkgroep definieerde voor de (ziektevrije) overleving een absoluut verschil van 5% na 5 jaar of de grenzen 0.90 en 1.10 (dichotome uitkomst) als een klinisch (patiënt) relevant verschil. De werkgroep stelde voor postoperatieve complicaties de grens voor klinische besluitvorming op 1 voor dichotome uitkomstmaten. A priori verwachtte de werkgroep meer complicaties bij de uitgebreide lymfklierdissectie ten opzichte van de standaard lymfklierdissectie. Alleen wanneer zou blijken dat er minder postoperatieve complicaties optraden na een uitgebreide lymfklierdissectie, vond de werkgroep dit een resultaat ten faveure van de uitgebreide lymfklierdissectie en zouden zij hun klinisch besluit hierop aanpassen.

PICO 2:

De werkgroep definieerde voor gastroparese (wel/niet) een absoluut verschil van 5% of de grenzen 0.90 en 1.10 (dichotome uitkomst) als een klinisch (patiënt) relevant verschil. Voor postoperatieve complicaties werd, in lijn met de redenering gegeven onder PICO 1, de grens voor klinische besluitvorming op 1 vastgesteld voor dichotome uitkomstmaten.

PICO 3:

De werkgroep definieerde voor pancreasfistel (wel/niet) de grenzen 0.90 en 1.10 (dichotome uitkomst) als een klinisch (patiënt) relevant verschil. Voor mortaliteit werd, in lijn met de redenering gegeven onder PICO 1, de grens voor klinische besluitvorming op 1 vastgesteld voor dichotome uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 30-05-2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde studies (RCTs). De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 377 titels/abstracts op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

PICO1:

- (Een systematische review met) vergelijkend gerandomiseerd onderzoek
- De steekproef betreft patiënten met pancreascarcinoom
- Er werd een uitgebreide lymfklierdissectie vergeleken met een standaard lymfklierdissectie
- Er werd ten minste één van de volgende uitkomstmaten gerapporteerd: (ziektevrije) overleving, postoperatieve complicaties, kwaliteit van leven

PICO2:

- (Een systematische review met) vergelijkend gerandomiseerd onderzoek
- De steekproef betreft patiënten met pancreascarcinoom

- Er werd een pylorus-sparende pancreatoduodenectomie vergeleken met een pylorus-resecerende pancreatoduodenectomie.
- Er werd ten minste één van de volgende uitkomstmaten gerapporteerd: overleving, postoperatieve complicaties, gastroparese

PICO3:

- (Een systematische review met) vergelijkend gerandomiseerd onderzoek
- De steekproef betreft patiënten met pancreascarcinoom
- Er werd een pancreaticojejunostomie reconstructie vergeleken met een pancreaticogastrostomie reconstructie
- Er werd ten minste één van de volgende uitkomstmaten gerapporteerd: mortaliteit, pancreas fistels, postoperatieve complicaties

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 57 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 53 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 4 studies definitief geselecteerd.

De 4 studies die werden opgenomen betroffen systematische reviews. Voor PICO1 werd 1 systematische review opgenomen die 5 RCTs includeerde. Voor PICO2 werd 1 systematische review opgenomen die 8 RCTs includeerde. Voor PICO3 werden er 2 systematische reviews opgenomen die gezamenlijk 11 unieke RCTs includeerden. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- Agalianos C, Gouvas N, Papaparaskeva K, et al. Positive para-aortic lymph nodes following pancreatectomy for pancreatic cancer. Systematic review and meta-analysis of impact on short term survival and association with clinicopathologic features. HPB (Oxford). 2016;18(8):633-41.
- Cheng Y, Briarava M, Lai M, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD012257.
- Fortner JG. Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. Surgery. 1973;73(2):307-20.
- Hackert T, Probst P, Knebel P, et al. Pylorus resection does not reduce delayed gastric emptying after partial pancreatoduodenectomy: A blinded randomized controlled trial (PROPP Study, DRKS00004191). Annals of surgery. 2018;267(6):1021-1027.
- Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Cochrane

Database Syst Rev. 2016;16;2:CD006053.

Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(6):882-93.

Orci LA, Meyer J, Combescure C, et al. A meta-analysis of extended versus standard lymphadenectomy in patients undergoing pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2015;17(7):565-72.

Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014;156(3), 591-600.

Traverso LW en Longmire Jr WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Annals of surgery.* 1980;192(3), 306.

Wang W, Zhang Z, Gu C, et al. The optimal choice for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy: A network meta-analysis of randomized control trials. *Int J Surg.* 2018;57:111-116.

Follow-up na resectie pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Is routinematige follow-up van patiënten na resectie geïndiceerd en waar dient deze uit te bestaan?

Aanbeveling

Biedt patiënten na resectie van pancreascarcinoom ten behoeve van begeleiding klinische follow-up (spreekuurcontrole) aan. Bij aanwezigheid van klachten kan nadere diagnostiek worden ingezet.

Overweeg routinematige diagnostische follow-up alleen in onderzoeksverband.

Overwegingen

Er zijn uiteenlopende redenen om patiënten met pancreascarcinoom na resectie te controleren. Behalve het opsporen van metastasen en recidieven geeft het gelegenheid informatie over de ziekte te verstrekken aan de patiënt. Patiënten hebben dikwijls vragen; de operaties die worden uitgevoerd, evenals de gevolgen, zijn vaak ingrijpend. Daarnaast kan er onzekerheid bestaan over de prognose. Andere argumenten voor follow-up zijn de mogelijkheid voor de behandelaar om het eigen handelen te controleren, de kankerregistratie en deelname aan wetenschappelijk onderzoek of onderwijs. Bovenal stellen patiënten regelmatige controle vaak op prijs, ook al zijn de onderzoeken soms belastend.

Argumenten die tegen regelmatige controle pleiten zijn de telkens terugkerende stress, de beperkte behandel mogelijkheden bij terugkeer van ziekte en de kosten.

Verschillende postoperatieve follow-up strategieën werden gemodelleerd in een Markov model op basis van data van patiënten die een Whipple operatie ondergingen in het MD Anderson tussen 1998 en 2008 (Tzeng 2013). Klinische evaluatie + CA 19.9 bepaling om de 6 maanden, gevolgd door beeldvorming in geval van symptomen of CA 19.9 stijging, bleek in dit model het meest kosteneffectief. Frequentere controle of routinematige beeldvorming gaven geen overlevingswinst maar wel hogere kosten. Het model kent natuurlijk beperkingen, onder andere het feit dat de patiënten 10 tot 20 jaar geleden werden geopereerd en behandel mogelijkheden voor patiënten met pancreascarcinoom sindsdien zijn toegenomen.

Retrospectieve en observationele studies waarin behandel mogelijkheden voor recidief pancreascarcinoom worden beschreven (systemische therapie, stereotactische radiotherapie, lokale ablatie, re-resectie van lokaal recidief en resectie van solitaire metastasen) vormen de basis om mogelijk recidief ziekte vroeger te willen detecteren (Tzeng 2012; Groot 2017). Het is aannemelijk dat routinematige diagnostische follow-up met beeldvorming zal leiden tot vroeger diagnosticeren van (asymptomatisch) recidief pancreascarcinoom, zoals ook gerapporteerd in de studie van Elmi 2017. In afwezigheid van bewijs dat het eerder vaststellen van recidief tot overlevingswinst, afname van morbiditeit of toename van kwaliteit van leven leidt, is er onvoldoende grond om routinematige diagnostische follow-up aan te bevelen. Voor studies naar de effectiviteit van behandeling van (asymptomatisch) recidief pancreascarcinoom zal wel routinematige diagnostische follow-up nodig zijn.

Patiëntenperspectief

Patiënten platform Living With Hope Foundation (LWHF) vindt gezamenlijke besluitvorming oftewel "shared

decision making" (gedeelde besluitvorming) een essentieel onderdeel van het zorgproces. Op een eenvoudige manier moeten de opties inzichtelijk worden gemaakt voor de patiënt, zodat patiënt en arts samen tot een gewogen keuze komen. Deze gewogen keuze kan leiden tot follow-up na resectie of tot het afzien van follow-up na resectie.

Gedeelde besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grotere mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning. Uitgebreide informatie over shared decision making is te vinden in de module 'Voorlichting en communicatie'.

Indien de arts en patiënt gezamenlijk besluiten tot follow-up adviseren we in de eerste twee jaar patiënt om de 3 tot 6 maanden te controleren en de jaren daaropvolgend eens per jaar.

Onderbouwing

Achtergrond

Na de chirurgische behandeling van een pancreascarcinoom met of zonder (neo)adjuvante therapie blijven patiënten doorgaans onder controle en krijgen zij nazorg, ook wel follow-up genoemd. Deze follow-up is bedoeld om:

- eventuele bijwerkingen van de behandeling vast te stellen en te behandelen;
- ziekte te monitoren, terugkeer van ziekte te behandelen en symptoombestrijding en begeleiding te bieden.

De meeste patiënten ontwikkelen binnen 2 jaar een recidief. Bij recidief van ziekte zijn er beperkte therapeutische opties beschikbaar. Het belang van diagnostische follow-up (CA19.9 en beeldvorming) met het oog op overleving en kwaliteit van leven zijn onbekend. Er bestaan grote verschillen in de keuze tussen alleen klinische follow-up (anamnese en lichamelijk onderzoek) of ook diagnostische follow-up, en intensiteit van diagnostische follow-up tussen klinieken en artsen onderling.

Conclusies

Zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over het effect van een routinematige follow-up met beeldvorming op de overleving van patiënten met pancreascarcinoom na chirurgische behandeling ten opzichte van een klinische follow-up met bepaling van het CA 19.9.</p> <p><i>Bronnen: Elmi 2017</i></p>
Geen GRADE	<p>Er werden geen studies geselecteerd die de uitkomstmaten tijd tot recidief, morbiditeit of kwaliteit van leven beschreven.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Elmi 2017 selecteerde in de VS retrospectief patiënten met een ductaal adenocarcinoom van het pancreas die met een curatieve intentie een Whipple-procedure hadden ondergaan uit een database. De geselecteerde patiënten werden verdeeld in twee groepen op basis van het type follow-up na chirurgie. De groep met

routinematige beeldvorming (n=163) onderging met regelmaat fysieke onderzoeken, CA 19-9 testen en seriële postoperatieve CT-, MRI, en/of PET-scans op tevoren geplande tijdstippen. De groep zonder routinematige beeldvorming onderging met regelmaat fysieke onderzoeken en CA 19-9 testen, hierbij werden andere diagnostische testen op indicatie uitgevoerd. De routinematige beeldvorming groep bestond voor 54,5% uit mannen en had een gemiddelde leeftijd van 66,39 (SD: 0.79) jaar. De verdeling van de patiënten per tumorstadium verschilde. Details zijn beschreven en terug te vinden in de evidencetabel.

Resultaten

Overleving

Elmi 2017 rapporteerde een significant verschil ($p=0,002$) tussen de routinematige beeldvorming groep en de klinische follow-up groep. De mediane duur van overleving na chirurgie in de beeldvorming groep was 30,4 ($\pm 3,85$) maanden ten opzichte van 17,1 ($\pm 2,42$) maanden in de klinische follow-up groep. Hierbij werd het type spreidingsmaat niet gedefinieerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: aannemelijke bias door confounding en mogelijke bias in de selectie van patiënten) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: te kleine steekproef en aantal events). De bewijskracht startte volgens GRADE op Laag vanwege de studieopzet.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag :

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een routinematige (klinische en/of diagnostische) follow-up ten opzichte van standaard zorg, geen routinematige follow-up, of follow-up op indicatie op overleving, ziektevrije overleving, morbiditeit en kwaliteit van leven bij patiënten met pancreascarcinoom die chirurgisch zijn behandeld met of zonder chemo- of radiotherapie?

P: Patiënten met pancreascarcinoom die chirurgisch zijn behandeld met of zonder chemo- of radiotherapie;
R0 vs R1 of R2 resectie

I: Routinematige follow-up (waarbij er wordt gesproken over een bepaald tijdsinterval, zoals jaarlijks: consult, bloedonderzoek (CA19.9) en/of beeldvorming (CT-scan))

C: Standaard zorg, geen routinematige follow-up, follow-up op indicatie

O: Overleving, ziektevrije overleving, morbiditeit, kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte overleving voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat; en tijd tot recidief, morbiditeit en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde 0.25 als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor alle genoemde uitkomsten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), en Embase (via Embase.com) is vanaf het jaar 2000 tot 21-09-2017 met relevante zoektermen gezocht naar het wel/niet uitvoeren van routinematige follow-up, standaard zorg, en follow-up op indicatie bij patiënten met pancreascarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 570 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: De studie betreft vergelijkend onderzoek, patiënten met pancreascarcinoom die chirurgisch zijn behandeld en met/zonder chemo- of radiotherapie, routinematige follow-up vergeleken met standaard zorg / follow-up op indicatie / geen routinematige follow-up, de uitkomsten: overleving / tijd tot recidief / morbiditeit / kwaliteit van leven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De gevonden studie beantwoordt niet exact de gestelde vraag omdat routinematige follow-up met en zonder beeldvorming worden vergeleken, waarbij in beide groepen wel bloedonderzoek wordt verricht. De studie is echter wel relevant bevonden om te bespreken. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabel.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Elmi A, Murphy J, Hedgire S, et al. Post-Whipple imaging in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: association with overall survival: a multivariate analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(8):2101-2107.
- Groot VP, Daamen LA, Hagendoorn JJ, et al. Current Strategies for Detection and Treatment of Recurrence of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Resection: A Nationwide Survey. *Pancreas*. 2017;46(9):e73-e75.
- Groot VP, Daamen LA, Hagendoorn JJ, et al. Use of imaging during symptomatic follow-up after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surg Res*. 2018;221:152-160.
- Groot VP, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;267(5):936-945. doi: 10.1097/SLA.0000000000002234. PubMed PMID: 28338509.
- Groot VP, van Santvoort HC, Rombouts SJ, et al. Systematic review on the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after surgery; re-resection, chemoradiotherapy and SBRT. *HPB (Oxford)*. 2017;19(2):83-92.
- Izeng CW, Abbott DE, Cantor SB et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2197-203.
- Izeng CW, Fleming JB, Lee J, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *EHPB (Oxford)*. 2012;14(6):365-72.

(Neo-)Adjuvante, chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Neoadjuvante behandeling van (borderline) resectabel pancreascarcinoom
- Adjuvante therapie

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Neoadjuvante behandeling van (borderline) resectabel pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Is neoadjuvante behandeling met chemotherapie, radiotherapie of beide, gevolgd door een operatie, geassocieerd met betere overleving, resectie, kwaliteit van leven en complicatiegraad vergeleken met geen neoadjuvante behandeling?

Aanbeveling

Geef patiënten met (borderline) resectabel pancreascarcinoom alleen in studieverband neo-adjuvante therapie.

Overwegingen

Balans tussen voor- en nadelen

Op basis van beschreven literatuur, is er geen verschil aangetoond in ziektevrije overleving, totale overleving, het aantal resecties en percentage R0 resecties van neoadjuvante therapie (radiotherapie, chemoradiotherapie en/of chemotherapie) voor het resectabele en borderline resectabele pancreascarcinoom.

Het (borderline) resectabel pancreascarcinoom is een systemische ziekte; 10 jaar na de operatie leeft nog maar 3%. Chemotherapie moet daarom een onderdeel van de behandeling zijn. Het probleem van de adjuvante benadering voor pancreascarcinoom is dat met upfront chirurgie uiteindelijk 60% van de patiënten tot aan overlijden nooit chemotherapie krijgt. Niet adjuvant, maar ook niet palliatief. Aanvankelijk bij presentatie zijn patiënten nog fit voor zowel een operatie als voor chemotherapie, maar na de operatie is chemotherapie bij 60% niet meer haalbaar. De neoadjuvante benadering zou daarom theoretisch een overlevingswinst kunnen opleveren. De besproken studies laten dit echter niet zien, maar dit zijn kleine studies en studies die vroegtijdig gesloten zijn in verband met slechte accrual.

Recent is de PREOPANC-1 studie gepresenteerd en het abstract gepubliceerd (No authors listed 2018). In deze studie wordt neoadjuvante CRT met gemcitabine, gevolgd door adjuvant gemcitabine, vergeleken met adjuvant gemcitabine alleen. De voorlopige resultaten van deze studie laten zien dat door de voorbehandeling patiënten twee keer zo vaak een complete (R0) resectie ondergaan en dat de ziektevrije overleving beter is. De definitieve resultaten van deze studie volgen. Mochten deze definitieve resultaten een voordeel laten zien voor deze neoadjuvante benadering dan zal de richtlijn hierop worden aangepast. Vooralsnog wordt geadviseerd een neoadjuvante behandeling alleen in studieverband aan de patiënt aan te bieden.

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland worden patiënten met een (borderline) resectabel pancreascarcinoom, buiten studieverband, primair geopereerd.

Conclusies

Conclusions regarding resectable PC

Low/ Very low GRADE	<p>In patients with resectable PC a difference in DFS, OS, PFS, resection rate, R0 resections or adverse effects between preoperative CRT versus upfront surgery could neither be demonstrated nor refuted ((very) low level of evidence).</p> <p><i>Bronnen: Casadei 2015; Golcher 2015</i></p>
------------------------------------	--

	<p>No RCTs or comparative observational studies could be identified that compared QoL of preoperative CRT with upfront surgery in patients with resectable PC.</p>
--	--

	<p>Severe grade ≥ 3 toxicity occurs in 39% to 46% of the patients with resectable PC who were treated with neoadjuvant CRT.</p> <p><i>Bronnen: Casadei 2015; Golcher 2015</i></p>
--	---

Low/ Very low GRADE	<p>In patients with resectable PC a difference in OS, R0 resections or grade 3 or more haematological AEs between preoperative neoadjuvant therapy with gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone could neither be demonstrated nor refuted ((very) low level of evidence).</p> <p><i>Bronnen: Palmer 2007</i></p>
------------------------------------	--

Low GRADE	<p>There is evidence of low quality that preoperative neoadjuvant therapy with gemcitabine plus cisplatin results in larger resection rates compared to gemcitabine alone in patients with resectable PC (low level of evidence).</p> <p><i>Bronnen: Palmer 2007</i></p>
----------------------	--

	<p>No RCTs or comparative observational studies could be identified that compared DFS, PFS or QoL of preoperative neoadjuvant therapy with gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in patients with resectable PC.</p>
--	--

Conclusions regarding borderline resectable PC

Very low GRADE	<p>In patients with borderline resectable PC a difference in OS, PFS (recurrence rate), resection rate or R0 resections between preoperative chemotherapy and upfront surgery could neither be demonstrated nor refuted (very low level of evidence).</p> <p><i>Bronnen Masui 2016</i></p>
---------------------------	--

	<p>No RCTs or comparative observational studies could be identified that compared DFS, QoL or AEs of preoperative chemotherapy versus upfront surgery in patients with borderline resectable PC.</p>
--	--

Samenvatting literatuur

1 What is the clinical effectiveness of neoadjuvant treatment with chemotherapy, radiotherapy or both, followed by surgery in patients with resectable pancreatic cancer?

1.1 Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery vs upfront surgery

Two RCTs were included that addressed the effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by surgery versus upfront surgery in patients with resectable pancreatic cancer (PC) (Casadei 2015; Golcher 2015). No studies regarding the effect of only neoadjuvant radiotherapy or chemotherapy were identified.

The first study included 38 patients with histologically proven resectable pancreatic adenocarcinoma aged 18 to 80 years without previous pancreatic resection or PC (Casadei 2015). In the intervention group 18 patients were treated with CRT followed by surgery. The other 20 patients underwent upfront surgery. CRT consisted of initial gemcitabine for 6 weeks followed by gemcitabine combined with radiotherapy for 6 weeks. Surgical treatment consisted of pancreaticoduodenectomy or total pancreatectomy according to Whipple. In both groups adjuvant chemotherapy was recommended. The study was stopped early due to low accrual rate (intended sample size 32 patients per treatment arm). The study was considered high risk of bias for subjective outcomes due to lack of blinding and risk of detection bias.

The second study assessed the effectiveness of neoadjuvant CRT with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery (Golcher 2015). Patients with resectable, histologically or cytologically proven adenocarcinoma of the pancreatic head were included. In the intervention group 33 patients received gemcitabine and cisplatin on days 1, 8, 22 and 29 of radiotherapy. In the control group 33 patients were treated with surgery. The study was stopped early due to low accrual rate.

The intended sample size was 127 patients per treatment arm. The study was considered high risk of bias for subjective outcomes due to lack of blinding and risk of detection bias.

Disease-free survival

Both studies addressed disease-free survival (DFS), but only the second study reported the results. Median disease-free survival was 13.7 vs 12.1 months ($p = 0.83$) (Golcher 2015).

-

Overall survival

Median overall survival (OS) was 22.4 (10.2–34.6) vs 19.5 (7.5–31.5) months in one study ($P = 0.97$) and 17.4 vs 14.4 months in the other ($P = 0.96$). In the last study, 31/33 vs 29/33 patients died (risk ratio (RR) = 1.07; 95% confidence interval (CI) 0.92 to 1.95), whereas the total number of deaths was not reported in the other study.

Progression-free survival

In Golcher (2015) median time to progression was 8.4 vs 8.7 months ($p = 0.95$).

Quality of life

No study addressed this outcome.

Resectability

In the first study pancreatic resections were performed in 11/18 (61%) vs 15/20 (75%) patients and in the

second study in 19/33 (58%) vs 23/33 (70%). The pooled RR was 0.82 (95% CI 0.62 to 1.09) (Figure 1). R0 resections occurred in 7/18 (39%) vs 5/20 (25%) and in 17/33 (52%) vs 16/33 (48%), respectively. The pooled RR was 1.18 (95% CI 0.76 to 1.81) (Figure 2).

Adverse events

In the first study 'post-treatment morbidity' occurred in 10/18 (56%) vs 9/20 (45%) patients (RR= 1.23; 95% CI 0.65 to 2.33) and post-treatment mortality in 1/18 (6%) vs 2/20 (10%) (RR= 0.56; 95% CI 0.05 to 5.62). In the first study severe grade ≥ 3 acute toxicity occurred in 7/18 (39%) in the CRT group and in 15/33 (46%) in the second study.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman (2017) for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

1.2 Neoadjuvant chemotherapy vs another type of neoadjuvant chemotherapy (both followed by surgery)

One RCT compared two types of neoadjuvant chemotherapy in patients with clinical and radiological evidence of cancer of the head of pancreas that was considered to be resectable on CT scan and suitable for surgical exploration (Palmer 2007). The first group (26 patients) received preoperative chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin while the other group (24 patients) received preoperative chemotherapy with gemcitabine alone. The study was closed after a second planned review of the data by an independent data monitoring committee (the intended sample size was 35 patients per treatment arm). The study was considered high risk of bias for subjective outcomes due to lack of blinding and risk of detection bias.

Disease-free survival

This outcome was not addressed.

Overall survival

Median OS was 15.6 vs 9.9 months. At 12 months 10/26 patients in the combined group (38%) had died compared to 14/24 (58%) in the gemcitabine alone group (RR= 0.66; 95% CI 0.36 to 1.19). During the whole study period these numbers were 15/26 (58%) and 19/24 (79%), respectively (RR= 0.73; 95% CI 0.49 to 1.07).

Progression-free survival

This outcome was not addressed.

Quality of life

This outcome was not addressed.

Resectability

Pancreatic resection was performed in 18/26 patients (69%) in the combined group compared to 9/24 (38%) in the gemcitabine alone group (RR= 1.85; 95% CI 1.04 to 3.29). R0 resections occurred in 12/26 (46%) vs 6/24 (25%) patients, respectively (RR= 1.85; 95% CI 0.82 to 4.14).

Adverse events

Haematological toxicity grade 3 or more occurred in 10/26 (38%) vs 9/24 (38%) patients (RR= 1.03; 95% CI

0.50 to 2.08). Four episodes of nonhaematological toxicity grade 3 or more occurred in the combined chemotherapy group versus none in the gemcitabine only group. There were no differences with respect to postoperative complications.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman (2017) for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

2 What is the effect of neoadjuvant treatment with chemotherapy, radiotherapy or both, followed by surgery in patients with borderline resectable PC?

2.1 Neoadjuvant chemo(radio)therapy followed by surgery vs upfront surgery

One non-randomised comparative observational study was included (Masui 2016). No RCTs were identified for this research question. This phase 2 study included patients with borderline resectable PC and compared 18 patients who were treated with neoadjuvant chemotherapy and 19 patients who denied enrolling in the study and who were treated with upfront resection during the same period. Preoperative CRT consisted of gemcitabine and oral tegafur/gimeracil/oteracil (S-1). The study was considered high risk of bias due to selection bias, performance bias and detection bias (subjective outcomes).

Disease-free survival

This outcome was only reported for the patients in the neoadjuvant group who underwent surgery.

Overall survival

Median OS was 21.7 vs 21.1 months ($P = 0.098$).

Progression-free survival

This outcome was not addressed. The recurrence rate was 13/18 (72%) vs 16/19 (84%): $RR = 0.86$ (95% CI 0.61 to 1.21).

Quality of life

This outcome was not addressed.

Resectability

Surgery was performed in 15/18 (83%) vs 19/19 (100%) ($RR = 0.84$; 95% CI 0.67 to 1.05). The R0 resection rates were 12/18 (67%) vs 10/19 (53%) ($RR = 1.27$; 95% CI 0.74 to 2.17).

Adverse events

This outcome was not addressed.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is de systematische literatuuranalyse beschreven in Management of pancreatic cancer Part 3: neoadjuvant and induction therapy (Veererman 2017) gebruikt. Veererman 2017 verrichtte een literatuurstudie en formuleerde de volgende PICO's:

PICO (deelvragen 1 en 2)

Patients: patients with pancreas cancer: a: resectable, b: borderline resectable

Intervention: Neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy or both

Control: Upfront surgery and adjuvant therapy for groups a and b systemic therapy only for group b

Outcome: Per subgroup and definition: OS, disease free survival (DFS), QoL, resection rate and R0 resections, adverse events (AE)

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije overleving, overleving, progressievrije overleving en kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en resectabiliteit en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

De werkgroep verwijst naar Veererman 2017 voor gedetailleerde informatie over het zoek- en selectieproces.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al. Gemcitabine versus FLEC regimen given intra-arterially to patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective, randomized phase III trial of the Italian Society for Integrated Locoregional Therapy in Oncology. *Journal of chemotherapy*. 2004;16(6):589-94.

Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(10):1802-12.

Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Annals of oncology*. 2008;19(9):1592-9.

Chung HW, Bang SM, Park SW, et al. A prospective randomized study of gemcitabine with doxifluridine versus paclitaxel with doxifluridine in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(5):1494-501.

Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2015;191(1), 7-16.

Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-Related Quality of Life in SCALOP, a Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiation Therapy Regimens in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;93(4):810-8.

Masui T, Doi R, Kawaguchi Y, et al. Concurrent gemcitabine+S-1 neoadjuvant chemotherapy contributes to the improved survival of patients with small borderline-resectable pancreatic cancer tumors. *Surgery Today*. 2016; 46(11):1282-1289.

Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(4):317-26.

No authors listed. Improved Survival Seen for Some with Pancreatic Cancer. Cancer Discov. 2018 Sep;8(9):OF1. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-105. Epub 2018 Aug 13. PubMed PMID: 30104334.

Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. Annals of surgical oncology. 2007;14(7):2088-96.

Veereman G, Mohammad NH, Van Leeuwen M, et al. Management of pancreatic cancer Part 3: neoadjuvant and induction therapy. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports 286. D/2017/10.273/31.

Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer--a multi-centre randomised phase II study. British Journal of Cancer. 2009;101(11):1853-9.

Adjuvante therapie bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Is adjuvante behandeling met chemotherapie, chemoradiotherapie of beide geassocieerd met een betere overleving en kwaliteit van leven vergeleken met resectie zonder adjuvante behandeling?

Aanbeveling

Start binnen 12 weken postoperatief adjuvante chemotherapie.

Geef patiënten met een WHO performance score van 0 of 1: 12 kuren mFOLFIRINOX (een combinatie van 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin en leucovorin).

Geef patiënten met een WHO performance score van 2, of patiënten ouder dan 75 jaar: 6 kuren gemcitabine. Overweeg capecitabine hieraan toe te voegen.

Geef geen adjuvante chemoradiotherapie.

Overwegingen

Gebaseerd op de huidige literatuur, met nadruk op survival en toxiciteit, bestaat voor patiënten die geen neoadjuvante therapie hebben gehad, de standaard adjuvante chemotherapie uit 6 cycli gemcitabine monotherapie. Studies die adjuvante behandeling met S1 hebben onderzocht, geven tegenstrijdige resultaten, waarbij in een grote RCT S1 een extra overlevingswinst van 21 maanden door S1 werd behaald in vergelijking met gemcitabine adjuvant. Deze studie is in Azië verricht, zodat extrapolatie naar onze populatie niet mogelijk is.

De resultaten van gemcitabine plus capecitabine in de ESPAC-4 studie, uitgevoerd in 6 Europese landen, toont een verbeterde mediane overleving ten opzichte van gemcitabine monotherapie. Het beschreven toxiciteitsprofiel van gemcitabine plus capecitabine is hanteerbaar. Alhoewel de langetermijn resultaten van de ESPAC-4 studie nog niet beschikbaar zijn, is de werkgroep van mening dat overwogen dient te worden om capecitabine toe te voegen aan gemcitabine.

Op basis van de PRODIGE24-studie adviseert de werkgroep om bij patiënten met een WHO performance score van 0 of 1 adjuvant gemodificeerd FOLFIRINOX te geven. In het gemodificeerde FOLFIRINOX schema (mFOLFIRINOX) wordt de bolus 5FU achterwege gelaten en wordt irinotecan naar 150 mg/m² gereduceerd. De mediane ziektevrije overleving, primair eindpunt van de studie, was 21.6 maanden in de mFOLFIRINOX groep versus 12.6 maanden in de gemcitabine groep. De mediane totale overleving van mFOLFIRINOX was 54.4 versus 35.0 maanden in de gemcitabine groep (HR 0.64; 95% CI 0.48-0.86; P = 0.003). De 3 jaars overleving is 63% in de mFOLFIRINOX groep versus 49% in de gemcitabine groep. De incidentie van ernstige bijwerkingen was hoger in de mFOLFIRINOX groep ten opzichte van de gemcitabine groep, met 76 versus 53% CTCAE graad 3-4 bijwerkingen. Er is geen toxisch overlijden in de mFOLFIRINOX versus 1 overlijden (interstitiële pneumonitis) ten gevolge van behandeling met gemcitabine.

De bovenstaande overwegingen gelden voor zowel R0 als R1 resecties. Er zijn geen data om de adjuvante chemotherapie te herzien bij patiënten met een R1-resectie.

Er is geen plaats voor adjuvante chemoradiotherapie.

Een studie over de optimale timing van start van de adjuvante chemotherapie van Valle et al (2014) liet zien dat er geen verschil in overleving was tussen vroeg starten van adjuvante chemotherapie versus uitstel tot 12 weken postoperatief. Derhalve is het advies om binnen 12 weken na de resectie te starten, waarbij het belangrijk is de patiënten de tijd te geven om te herstellen alvorens te starten met adjuvante chemotherapie. De sequentie van behandelingen waaronder resectie en chemotherapie zal de komende jaren uitgebreid onder de loep worden genomen.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Patiënten platform Living With Hope Foundation (LWHF) vindt gezamenlijke besluitvorming oftewel "shared decision making" (gedeelde besluitvorming) een essentieel onderdeel van het zorgproces. Aan de hand van tools zoals de Keuzekaart, een Keuzehulp of animatievideo's kan de behandelaar samen met de patiënt op een eenvoudige manier de opties inzichtelijk maken, zodat de patiënt in staat gesteld wordt een gewogen keuze te maken. Deze gewogen keuze kan leiden tot een andere behandeling of zelfs tot het afzien van de behandeling.

Gedeelde besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grotere mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning. Uitgebreide informatie over gedeelde besluitvorming is te vinden in de module 'Voorlichting en Communicatie'.

Onderbouwing

Achtergrond

Het pancreascarcinoom wordt gezien als een systemische ziekte, niet alleen gebaseerd op het hoge percentage patiënten dat zich met gemetastaseerde ziekte presenteert, maar tevens op basis van het hoge percentage snelle recidieven na (radicale) resectie. Derhalve is (adjuvante) chemotherapie een belangrijk onderdeel van de behandeling van het pancreascarcinoom. Het naar voren halen van de systemische behandeling naar de neo-adjuvante setting zal de komende periode worden geëvalueerd. Vooralsnog is de standaard behandeling een resectie, gevolgd door adjuvante chemotherapie.

Conclusies

High GRADE	<p>Adjuvant chemotherapy with fluorouracil or gemcitabine reduces the risk of mortality after surgery by about a third compared to no adjuvant treatment.</p> <p><i>Bronnen: Xu 2017; Liao 2013</i></p>
-----------------------	--

Low GRADE	<p>Adjuvant chemotherapy regimens probably do not lengthen the average survival time compared to gemcitabine chemotherapy, except for adjuvant S-1 treatment or adjuvant gemcitabine plus capecitabine treatment. There are indications that these adjuvant treatments might lengthen the average survival time compared to adjuvant gemcitabine chemotherapy.</p> <p><i>Bronnen: Xu 2017; Liao 2013</i></p>
Moderate GRADE	<p>Adjuvant chemoradiation is not likely to reduce the risk of mortality after surgery.</p> <p><i>Bronnen: Xu 2017; Liao 2013</i></p>
Low GRADE	<p>Adjuvant chemoradiation plus chemotherapy reduces the risk of mortality after surgery probably not.</p> <p><i>Bronnen: Liao 2013</i></p>
Low GRADE	<p>Chemoradiation is probably the least toxic adjuvant treatment, chemotherapy is probably a more toxic adjuvant treatment and chemoradiation plus chemotherapy is probably the most toxic adjuvant treatment.</p> <p>S-1 chemotherapy is probably the least toxic chemotherapy, whereas gemcitabine plus capecitabine is the most toxic chemotherapy.</p> <p><i>Bronnen: Xu 2017; Liao 2013</i></p>
Low GRADE	<p>Both adjuvant chemotherapy and adjuvant chemoradiation probably lengthen the relapse-free survival time with a few months compared to no adjuvant treatment.</p> <p>Other chemotherapy regimens probably do not lengthen the average relapse-free survival time compared to gemcitabine chemotherapy.</p> <p><i>Bronnen: Xu 2017; Liao 2013</i></p>
Low GRADE	<p>Adjuvant S-1 chemotherapy provides probably on average an additional 2.5 quality-adjusted life months and 3.3 quality adjusted relapse free life months within a 2-year time period from the time of resection than gemcitabine chemotherapy.</p> <p><i>Bronnen: Hagiwara 2018</i></p>

Low GRADE	<p>Adjuvant chemotherapy provides probably on average <i>an additional</i> 1.0 quality-adjusted life months within a 2-year time period from the time of resection.</p> <p><i>Bronnen: Carter 2009</i></p>
Low GRADE	<p>Adjuvant chemoradiation provides probably on average 1.0 quality-adjusted life months <i>less</i> within a 2-year time period from the time of resection.</p> <p><i>Bronnen: Carter 2009</i></p>

Samenvatting literatuur

Description of studies

Adjuvant treatments compared to observation only

Adjuvant treatments compared to observation only were studied in several trials: ESPAC-1 (Neoptolemos 2001; Neoptolemos 2004; a total of 545 patients among 3 subgroups), ESPAC-1+ (Neoptolemos 2009a), ESPAC-3v1 (Neoptolemos 2009b, n=314 in ESPAC-1+ and ESPAC-3v1 combined), CONKO-001 (Oettle 2007; Oettle 2013, n=354), JSAP-02 (Ueno 2009; n=118) and the earlier trial by JSAP (Kosuge 2006; n=89), , and EORTC 40891 (Smeenk 2007; n=120) and the trial by Kalser (1985) (detailed description of studies in Liao 2013) (Table 1).

After Oettle (2013) no studies comparing adjuvant therapy to surgery alone were published. Oettle (2013) described the long-term follow-up results of the CONKO-001 trial, in which adjuvant treatment with gemcitabine was compared with observation only. With adjuvant therapy as the standard of care (in the Netherlands: GEM), the opportunity to compare adjuvant treatment against observation alone, within the context of a randomized trial format, may not be repeated.

Hazard ratios (HRs) were explicitly reported in five studies and could be estimated by Liao (2013) in three studies. One study (Kalser 1985) reported median survival durations. The ESPAC-1 trial included three subgroups; for the subgroup with two-by-two factorial design Liao (2013) used the overall survival updated in a later report (Neoptolemos 2004) in the analysis. One publication (Neoptolemos 2009) reported composite data of ESPAC-1, ESPAC-1+, and ESPAC-3 v1, thus Liao (2013) included only data from ESPAC-1+ and ESPAC-3 v1 to avoid duplication. We extracted HRs from Liao (2013) and used the results of long-term follow-up of Oettle (2013) instead of their earlier results (Oettle 2007). For toxic effects, Liao (2013) compared the five adjuvant treatments and calculated odds ratios (ORs) from the number of total patients and the number of patients with toxic effects in each trial for meta-analysis.

Table 1 Details of the studies comparing adjuvant treatments and observation only

Study	Study population (n)	Intervention
CONKO-001 (Oettle 2007; Oettle 2013)	354	Chemotherapy with gemcitabine
ESPAC-1+ (Neoptolemos 2009a) ESPAC-3v1 (Neoptolemos 2009b)	314	Chemotherapy with 5FU
JSAP-02 (Ueno 2009)	118	Chemotherapy with gemcitabine
EORTC 40891 (Smeenk 2007)	120	Chemoradiation
JSAP (Kosuge 2006)	89	Chemotherapy with cisplatin and 5-FU
ESPAC-1 (Neoptolemos 2001; Neoptolemos 2004)	545	Subgroups: Chemotherapy with 5FU Chemoradiation
Kalser 1985	43	Combined radiation and 5FU

Adjuvant chemotherapy compared to adjuvant gemcitabine chemotherapy

Xu (2017) compared in a network meta-analysis all adjuvant chemotherapy treatments: a total of nine chemotherapy regimens including S-1, fluorouracil (5FU), gemcitabine(gemcitabine), gemcitabine plus capecitabine, 5FU plus chemoradiation (CRT), gemcitabine plus CRT, cisplatin plus epirubicin plus 5FU plus gemcitabine plus CRT, gemcitabine plus uracil/tegafur and 5FU plus cisplatin were involved (Xu 2017). Xu (2017) reported five trials in which the control group received gemcitabine treatment: ESPAC-4 (Neoptolemos 2017), JASPAC01 (Uesaka 2016; Hagiwara 2018), Shimoda (2015), ESPAC-3v2 (Neoptolemos 2010), and Yoshitomi (2008). An overview of the studies relevant for answering the PICO on adjuvant chemotherapy is presented in table 2.

Table 2. Details of the studies comparing adjuvant chemotherapy and adjuvant treatment with gemcitabine

Study	Study population (n)	Intervention
ESPAC-4 (Neoptolemos 2017)	700	gemcitabine vs gemcitabine plus capecitabine
JASPAC01 (Uesaka 2016; Hagiwara 2018)	377	gemcitabine vs S-1
Shimoda 2015	57	gemcitabine vs S-1
ESPAC-3v2 (Neoptolemos 2010)	1088	GE vs 5FU
Yoshitomi 2008	99	gemcitabine vs gemcitabine plus uracil/tegafur

Results

1.1 Adjuvant chemotherapy compared to observation only

1.1.1 Overall survival (critical outcome)

Both adjuvant chemotherapy with 5FU or gemcitabine decreased overall mortality (see Figure 1) compared to observation only after surgery. Pooled results for both adjuvant chemotherapy treatments showed an HR of 0.68 (95% CI 0.57 to 0.81), indicating that adjuvant chemotherapy decreased the risk of mortality after surgery by about a third. Kosuge (2006) evaluated the effect of adjuvant cisplatin and 5FU therapy after

curative resection among a total of 89 patients. They found that median survival was 15.8 months in the surgery-alone group and 12.5 months in the surgery + chemotherapy group, and the 5-year survival rate was 14.9% in the surgery-alone group and 26.4% in the surgery + chemotherapy group ($p = 0.94$).

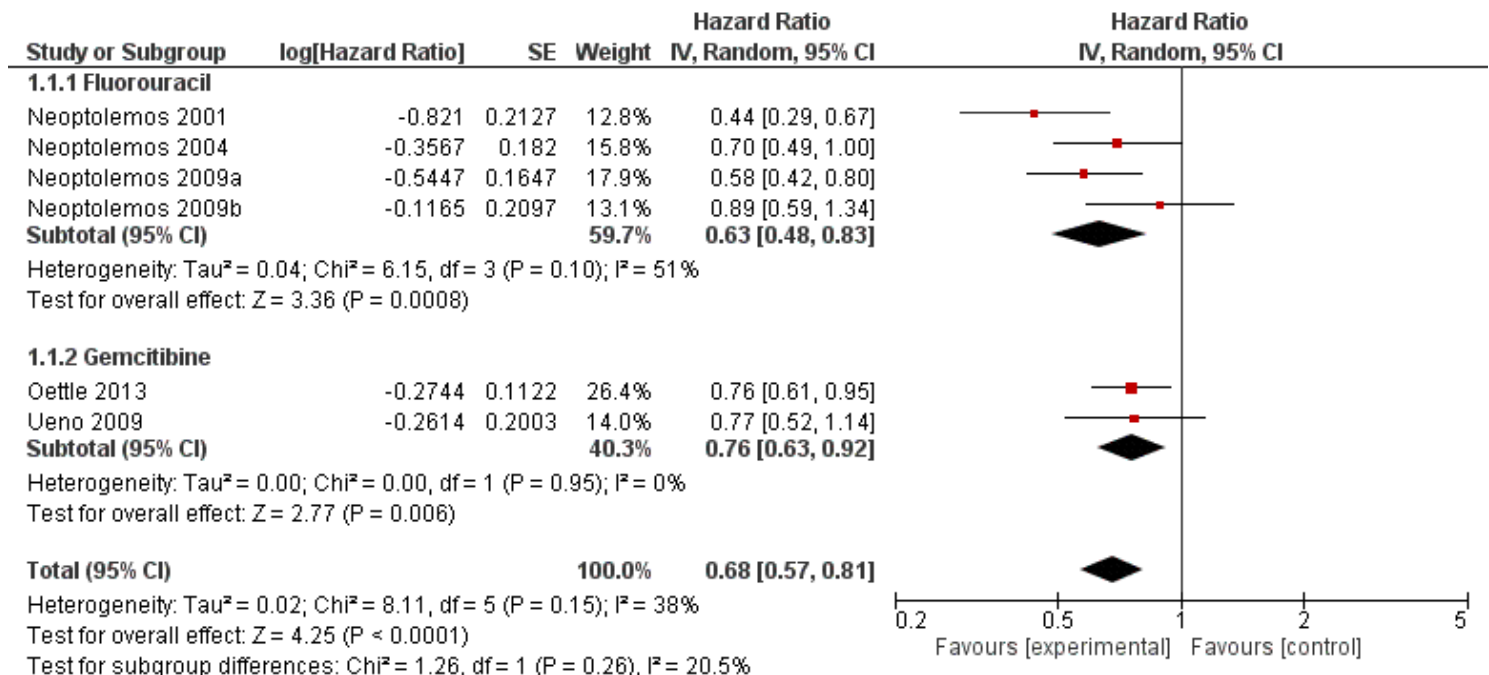


Figure 1. Pooled hazard ratios for death by traditional meta-analysis (adjuvant chemotherapy versus observation).

1.1.2 Relapse-free survival

Available data on relapse-free survival are presented in Table 3. The median time to relapse ranges from 10.2 to 13.4 months for patients receiving adjuvant chemotherapy. For patients receiving only surgery, the median time to relapse ranges from 5 to 8.6 months.

Table 3. Relapse free survival (median time, 95% CI) (adjuvant chemotherapy versus observation)

Study	Median time (months) intervention vs control	95% CI
Oettle 2013	13.4 vs 6.7	11.6-15.3 vs 6.0-7.5
Ueno 2009	11.4 vs 5.0	8.0-14.5 vs 3.7-8.9
Neoptolemos 2009	NA	NA
Kosuga 2006	10.2 vs 8.6	not reported
Neoptolemos 2004	NA	NA

1.1.3 Toxicity

A total of 70 patients receiving adjuvant treatment with 5FU or gemcitabine (of a total of 334 patients receiving adjuvant treatment in 4 studies, 21%) experienced grade 3-4 toxic effects. Liao (2013) calculated an estimated odds of 0.33 in favour of 5FU compared to gemcitabine, but this difference in the proportion of patients experiencing toxic effects was not statistically significant different (OR 0.33; 95% CI 0.03 to 4.29).

1.1.4 Quality of Life (critical outcome)

Carter (2009) calculated Quality adjusted life months (QALM) over 24 months. For the chemotherapy group, the QALM-24 was 9.6 (95% CI: 8.7 to 11.2) months compared with the mean QALM-24 of 8.6 (95% CI: 7.6, 10.5) months for the no chemotherapy group.

Rating of the overall quality of evidence for each outcome

The quality of the evidence comparing adjuvant chemotherapy to observation only:

- was 'High' for the outcomes 'overall survival' and 'relapse free survival';
- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcome 'toxicity'. Reasons for downgrading the body of evidence were: clinical heterogeneity, imprecision (the confidence interval crossing 1) and indirectness (no direct comparisons for all adjuvant treatments with observation only);
- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcome 'quality of life'. Reasons for downgrading the body of evidence were some methodological limitations (incomplete QoL data accrual and fallout through death) and serious imprecision (results from one study and a (relatively) small number of patients randomized).

There was no indication of publication bias.

1.2. Adjuvant chemotherapy versus adjuvant treatment with gemcitabine

1.2.1 Overall survival (critical outcome) (Table 4)

One large RCT (n=377) (Uesaka 2016) suggested that S-1 adjuvant chemotherapy prolonged the median survival (46.5 months, 95% CI 37.8 to 63.7) in Asian patients compared to gemcitabine adjuvant therapy (25.5 months, 95% CI 22.5 to 29.6; HR 0.57, 95% CI 0.44 to 0.72). One smaller RCT including 57 patients (Shimoda 2015) did not find a beneficial effect of S-1 treatment compared to gemcitabine in terms of overall survival (HR 0.70, 95% CI 0.36 to 1.36, p=0.293).

Gemcitabine plus capecitabine also showed a favourable effect on mortality (HR=0.82, 95% CI 0.68 to 0.98) (Neoptolomos 2017).

Overall survival after treatment with gemcitabine plus uracil/tegafur or fluorouracil alone was not statistically significant different compared to gemcitabine alone (Neoptolemos 2010; Yoshitomi 2008). Furthermore, the network meta-analysis of Xu (2017) showed that chemotherapy plus 5FU or gemcitabine is inferior to 5FU or gemcitabine alone in terms of overall survival.

Table 4. Overall survival (median time, 95% CI) comparing adjuvant chemotherapy with adjuvant treatment with gemcitabine.

* Estimated data, awaiting long term results

1.2.2 Relapse-free survival

Uesaka (2016) reported a median relapse free survival time of 22.9 months (95% CI 17.4 to 30.6) after S-1 adjuvant treatment compared to 11.3 months (9.7 to 13.6) after adjuvant gemcitabine treatment. Shimoda (2015) found that after S-1 adjuvant treatment relapse-free survival tended to be longer compared to gemcitabine, but the 4-month difference was not statistically significant (Table 3). Other adjuvant treatments did not result in a longer relapse-free survival time.

Study	Intervention	Median time (months) intervention vs gemcitabine	95% CI	5 yr survival (frequency, %)
Neoptolemos 2017	gemcitabine plus capecitabine vs gemcitabine	28.0 vs 25.5	23.5-31.5 vs 22.7-27.9	19/364 (5.2%) vs 9/336 (2.7%)
Uesaka 2016	S-1 vs gemcitabine	46.5 vs 25.5	37.8-63.7 vs 22.5-29.6	80/187 (42.8%) vs 45/190 (23.7%)
Shimoda 2015	S-1 vs gemcitabine	21.5 vs 18.0	14.4-42.5 vs 3.3-42.	Not applicable
Neoptolemos 2010	5FU vs gemcitabine	23.0 vs 23.6	21.1-25 vs 21.4-26.4	15/551 (2.7%) vs 13/537 (2.4%)
Yoshitomi 2008	gemcitabine plus uracil/tegafur vs gemcitabine	21.2 vs 29.8	not reported	Not applicable

Table 5. Relapse free survival (median time, 95% CI) (adjuvant chemotherapy versus adjuvant treatment with gemcitabine)

Study	Other adjuvant treatment (intervention)	Median time (months) intervention vs gemcitabine	95% CI
Neoptolemos 2016	gemcitabine plus capecitabine	13.9 vs 13.1	95% CI 12.1-16.6 vs 11.6-15.3
Uesaka 2016	S-1	22.9 vs 11.3	95% CI 17.4-30.6 vs 9.7-13.6
Shimoda 2015	S-1	14.6 vs 10.5	90% CI 8.8-28.4 vs 7.0-28.4
Neoptolemos 2010	5FU	14.1 vs 14.3	95% CI 12.5-15.3 vs 13.5-15.6
Yoshitomi 2008	gemcitabine plus uracil/tegafur	12.3 vs 12	not reported

1.2.3 Toxicity

The network meta-analysis of Xu (2017) showed that S-1 chemotherapy ranked the least toxic, whereas gemcitabine plus capecitabine ranked the most toxic. 5FU showed more toxic events than in the group of gemcitabine. In table 4 the number of patients experiencing toxic effects are shown for each adjuvant chemotherapy.

Table 6. Toxicity (number of patients experiencing toxic effects (adjuvant chemotherapy versus adjuvant treatment with gemcitabine)

Study	Other adjuvant treatment (intervention)	Overall grade 3–4 toxic effects (n) intervention vs gemcitabine
Neoptolemos 2016	gemcitabine plus capecitabine	226 vs 196
Uesaka 2016	S-1	26 vs 138
Shimoda 2015	S-1	6 vs 15
Neoptolemos 2010	5FU	379 vs 221
Yoshitomi 2008	gemcitabine plus uracil/tegafur	12 vs 15

1.2.4 Quality of Life (critical outcome)

Neoptolemos (2010) reported quality of life (QoL) within a 12-month duration from surgery for patients receiving 5FU compared with those receiving gemcitabine. They found no statistically significant differences in mean standardized area under the curve scores for global quality-of-life scores across treatment groups conditional on patient survival; mean standardized AUC was 43.6 (SD 20.1) for patients receiving 5FU (plus folinic acid), compared with 46.6 (SD 19.7) for those receiving gemcitabine ($p=0.08$).

Hagiwara (2018) reported, based on per-protocol analyses, that health-related QoL within 6 months from treatment initiation was comparable between the patients receiving S-1 and gemcitabine, but it was better thereafter in the S-1 group. QALM-24 and Quality adjusted relapse free months (QARFM-24), measures that simultaneously take survival outcomes and QOL into account, were both longer in the S-1 group (17.3, 95% CI 16.5 to 18.2 and 14.6, 95% CI 13.6 to 15.7, respectively) than in the gemcitabine group (14.8, 95% CI 13.9 to 15.7 and 11.3, 95% CI 10.3 to 12.3, respectively). The difference in QALM-24 was 2.5 months in favour of S-1 (95% CI 1.3 to 3.8, $p < 0.001$) and in QARFM-24 the difference was 3.3 months in favour of S-1 (95% CI 1.9 to 4.8, $p < 0.001$).

Rating of the overall quality of evidence for each outcome

The quality of the evidence comparing adjuvant chemotherapy to adjuvant chemotherapy with gemcitabine:

- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcomes '**overall survival**' and '**relapse free survival**' for all other adjuvant treatments compared to gemcitabine. Reasons for downgrading the body of evidence were: clinical heterogeneity (regarding S1, with one study in an Asian population showing an inexplicable large effect, and another study showing no effect), and serious imprecision (regarding other adjuvant treatments with results originating from single studies).
- was lowered from 'High' to 'Moderate' for the outcome '**toxicity**' due to clinical heterogeneity and some studies showing more toxic events than gemcitabine and others less events.
- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcome '**quality of life**'. Reasons for downgrading the body of evidence were some methodological limitations (incomplete QoL data accrual and fallout through death) and clinical heterogeneity.

There was no indication of publication bias.

2. Adjuvant chemoradiation compared to observation only

2.1 Overall survival (critical outcome)

In three publications the effect of 5FU-based chemoradiation after surgery compared to no adjuvant treatment on mortality was reported. Estimated effects were both negative and positive. Pooled results showed no survival advantage of adjuvant chemoradiation therapy (HR 1.01; 95% CI: 0.79 to 1.29).

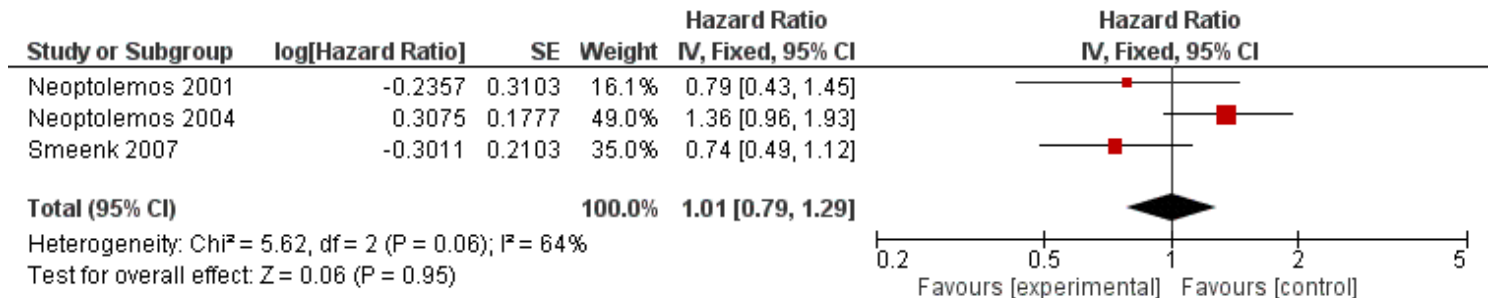


Figure 2. Pooled hazard ratios for death by traditional meta-analysis (adjuvant 5FU-based chemoradiation versus observation).

2.2 Relapse-free survival

Smeenk (2007) reported a median relapse free survival period of 18 months (95% CI 12 to 21.6) in the intervention group versus 14.4 months (95% CI 10.8 to 20.4) in the observation only group.

2.3 Toxicity

A total of 12 patients receiving adjuvant chemoradiation (of a total of 136 patients receiving this adjuvant treatment in 2 studies, 9%) experienced grade 3-4 toxic effects. Liao (2013) calculated that chemoradiation was ranked as the least toxic adjuvant treatment.

2.4 Quality of Life (critical outcome)

Carter (2009) studied a subset of ESPAC-1 patients ($n=316$) and calculated for the chemoradiation group a mean QALM-24 of 7.1 (95% CI: 6.0 to 9.0) months compared with a mean QALM-24 of 8.1 (95% CI: 7.0 to 10.0) months for the no chemoradiation group.

Rating of the overall quality of evidence for each outcome

The quality of the evidence comparing adjuvant chemoradiation to observation only:

- was lowered from 'High' to 'Moderate' for the outcome '**overall survival**'. The risk of bias due to methodological constraints was considered to be low (Xu 2017; Liao 2013). However, the quality of the evidence was downgraded one level due to some unexplained statistical heterogeneity ($I^2=64\%$).
- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcome '**relapse-free survival**' due to serious imprecision (results from one study and hence, a small sample size).
- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcome '**toxicity**' due to serious imprecision (few patients involved).
- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcome '**quality of life**'. Reasons for downgrading the body of evidence were some methodological limitations (incomplete QoL data accrual and fallout through death) and serious imprecision (results from one study).

3. Adjuvant chemoradiation plus chemotherapy compared to observation only

3.1 Overall survival (critical outcome)

One study assessed the effect of chemoradiation plus 5FU versus observation. No studies compared chemoradiation plus gemcitabine with observation only.

In 1985, the Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) randomized a total of 43 patients to surgery alone or additional chemoradiotherapy followed by chemotherapy. The median survival was significantly longer in the adjuvant treatment group (20 months vs 11 months), with resp. 43% and 18% survival after 2 years and 18% and 8% after 5 years (Kalser 1985). The study was terminated after the inclusion of only 43 patients due to poor accrual and it was unclear whether the improved survival was due to chemoradiotherapy or chemotherapy alone.

Liao (2013) presented the results of studies comparing chemoradiation plus 5FU or gemcitabine with other adjuvant treatments. Liao (2013) found no survival advantage over chemoradiation plus 5FU compared to chemoradiation alone (HR 0.59; 95% CI 0.19 to 1.74) or chemotherapy with 5FU alone (HR 0.87; 95% CI 0.27 to 2.69). No effect (HR 0.82; 95% CI 0.40-1.71) for chemoradiation plus gemcitabine compared to chemoradiation plus 5FU was found either.

3.2 Relapse-free survival

Not reported.

3.3 Toxicity

In the GITSG study a total of 3 patients (3/22; 14%) in the intervention group experienced toxic effects. Liao (2013) calculated (based on mutual comparisons) that chemoradiation plus gemcitabine or 5FU was most likely to be ranked the worst or second worst in terms of overall toxic effects, with estimated ORs ranging from 1.61 (when compared to chemotherapy with 5FU) to 27.80 (when compared to chemoradiation).

3.4 Quality of Life

No RCTs reporting on quality of life measures for patients receiving adjuvant chemoradiation plus chemotherapy were found.

Rating of the overall quality of evidence for each outcome

The quality of the evidence comparing adjuvant chemoradiation plus chemotherapy compared to observation only:

- was lowered from 'High' to 'Very low' for the outcome '**overall survival**' due to methodological constraints (terminated inclusion), serious imprecision and indirectness (only one trial assessing the direct effect and few patients involved).
- was lowered from 'High' to 'Low' for the outcome '**toxicity**' due to serious imprecision (few patients involved) and indirect comparisons.
- No evidence was found reporting the outcomes 'relapse free survival' and 'quality of life'.

Zoeken en selecteren

In order to answer the clinical question ('uitgangsvraag'), we performed a systematic literature search for the following research question(s):

Is adjuvant therapy associated with better survival and quality of life compared to no adjuvant therapy?

P Patients with pancreatic cancer

I Adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy, or both

C Surgery only or current care-as-usual, i.e. gemcitabine

O Survival, toxicity (number of patients experiencing toxic effects), relapse-free survival, quality of life (QoL)

Relevant outcome measures

The working group decided that survival and quality of life were crucial outcome measure for decision-making and toxicity, relapse-free survival as important outcome measures for decision-making. The working group did not define the mentioned outcome measures beforehand, however, they used the definitions described in the studies.

Zoeken en selecteren (Methode)

The information specialist searched the databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and the Cochrane Library (via Wiley)] on 23rd November 2017, relevant search terms were used to search for English-language systematic reviews (SRs) on adjuvant therapy in patients with pancreatic cancer published from 2010. The search acknowledgement can be found in the tab Acknowledgement.

This literature search yielded 212 hits. Studies were selected on the basis of the following selection criteria:

- Study population concerns patients with pancreatic cancer;
- The intervention is adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy or both;
- Concerns systematic review.

On the basis of title and abstract, 15 articles were initially pre-selected. After consulting the full text, 13 studies were then excluded (see exclusion table in the tab Acknowledgement), and 2 SRs were finally selected Xu (2017) and Liao (2013). Xu (2017) was the most recent SR (search till November 2016) and it was decided to search for randomized controlled trials on the topic published in 2016 or later.

The information specialist searched the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) on 30th April 2018, relevant search terms were used to search for English-language RCTs on adjuvant therapy in patients with pancreatic cancer. Details of the search strategy can be found in the tab Acknowledgement. This literature search yielded 212 studies published from 2016 onwards. Studies were selected on the basis of the following selection criteria:

- Study population concerns patients with pancreatic cancer;
- The intervention is adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy or both;
- Concerns primary (original) comparative research (RCT).

On the basis of title and abstract, two articles were initially pre-selected. After consulting the full text, one study was finally selected: Hagiwara (2018). The other selected study was already included in the SR of Xu (2017).

The most important study characteristics and results are shown in the evidence tables. The judgement of the individual study quality (risk of bias) is shown in the risk of bias tables.

The systematic review of Liao (2013) provided a more comprehensive description of all trials and articles and data were extracted from this review. Data were supplemented with the more recent publication of Oettle (2013). Xu (2017) and Liao (2013) reported overall survival, relapse free survival and toxicity. Therefore, the literature was checked for publications describing the outcome 'quality of life' that originated from the trials described in Xu (2017).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Carter R, Stocken DD, Ghaneh P, et al. Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data. *Int J Cancer*. 2009;124(12):2960-5.

Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2395-2406.

Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*. 1985;120(8):899-903.

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(14):1473-81.

Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):504-12.

Xu JB, Jiang B, Chen Y, et al. Optimal adjuvant chemotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(46):81419-81429.

Pathologie bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat het beleid ten aanzien van het pancreascarcinoom resectie preparaat en de verslaglegging hiervan?

Aanbeveling

Gebruik zoveel mogelijk een standaard protocol voor de beoordeling van een pancreascarcinoom resectie preparaat. Het axial sectioning protocol of een variatie hierop door middel van bivalving voorafgaande aan axial slicing (te vinden op de site van de [Dutch Pancreatic Cancer Group](#)) wordt hierbij aanbevolen.

De pancreasresectie- en dissectievlakken en het anterieure oppervlak van het resectiepreparaat moeten worden geïnk. Resectie- en dissectie vlakken moeten als positief worden beschouwd als de tumor in het resectievlak of minder dan 1 mm van het resectievlak verwijderd is (R1 resectie). Het anterieure oppervlak wordt niet mee genomen voor de beoordeling van de R-classificatie. Een positief anterieur oppervlak is echter wel geassocieerd met slechtere prognose en dient derhalve wel te worden gerapporteerd.

Gebruik een standaardverslag voor pancreas resectie preparaten. Synoptische rapportage via de PALGA protocol module wordt hierbij aanbevolen.

Vermeld in ieder geval de volgende items in het pathologie verslag:

- Pancreas, distale galweg- of papilcarcinoom
- Histologisch type volgens WHO 2010
- Differentiatiegraad volgens WHO 2010
- Maximale tumor diameter
- Relatie van de tumor met de resectie- en dissectievlakken en anterieure oppervlak en minimale afstand daartoe
- Aan of afwezigheid van ingroei in het peripancreatische vet
- Residual tumor (R) classification (R0 versus R1, zie toelichting)
- Aantal lymfklieren en aantal lymfklieren met metastase, per klierstation, zoals door operateur aangeleverd
- Aan/afwezigheid van vasculaire en perineurale invasie
- Respons op neoadjuvante therapie

Optionele items pathologie verslag pancreasresectiepreparaat

- Extranodale groei bij lymfkliermetastasen

Overwegingen

Balans tussen voor- en nadelen

De werkgroep benadrukt dat klinische informatie onmisbaar is voor een optimale pathologische beoordeling van het resectiepreparaat. In het algemeen is de tumor in het preparaat zichtbaar of palpabel, maar dit kan soms moeilijker zijn, bijvoorbeeld na neoadjuvante therapie. Voor de patholoog is het van belang om te weten wat voor type operatie is uitgevoerd en welke andere structuren/organen zijn meegereserceerd. Daarnaast is informatie betreffende neoadjuvante therapie, de lokalisatie van de tumor, de markering van relevante resectie- en dissectievlakken en eventuele aanvullende klinische gegevens (e.g. perforatie, erfelijke belasting, etc.) gewenst.

Kosten

Kosten werden niet geanalyseerd in deze richtlijn.

Wat vinden patiënten: patiënten voorkeur

Patiëntorganisaties werden niet geconsulteerd.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Voor de macroscopische beoordeling en bewerking van pancreas resectiepreparaten zijn verschillende benaderingen in gebruik, vaak gebaseerd op lokale tradities en vaak niet op evidence-based richtlijnen omdat die grotendeels ontbreken. Een veel gebruikt protocol is gebaseerd op het inkten van de verschillende resectie- en dissectievlakken volgens een vooraf vastgestelde kleurcode, gevolgd door het lamelleren van het preparaat loodrecht op de lange as van het duodenum (het zogenaamde "axial sectioning" protocol volgens Verbeke (Verbeke 2006)). Dit protocol wordt aanbevolen door de Dutch Pancreatic Cancer Group (www.dpcg.nl). Een nuttige variatie op dit protocol, waardoor de primaire origine van de tumor in sommige gevallen beter kan worden beoordeeld, is om het preparaat in verse toestand eerst te halveren (bivalving procedure volgens Adsay (Adsay 2014)). Dit kan gedaan worden door zowel de distale galweg als de ductus pancreaticus te sonderen en op geleide van deze sondes het preparaat te halveren. Na fixatie kan het preparaat dan in principe verder volgens axial slicing worden verwerkt. Tot op heden zijn er geen studies die bewijzen dat een bepaalde methode beter is dan een andere. De werkgroep is van mening dat in een instituut in de praktijk zoveel mogelijk een standaard protocol voor de beoordeling van een pancreascarcinoom resectie preparaat gebruikt moet worden, waarbij in individuele gevallen hiervan beredeneerd afgeweken kan worden.

Uit diverse studies is daarnaast ook gebleken dat het gebruik van standaardformulieren voor de pathologische verslaglegging (en in het bijzonder synoptische rapportage) grote voordelen biedt, waaronder de eliminatie van ontbrekende gegevens, het genereren van complete en beter toegankelijke informatie, het verschaffen van relevante informatie voor een goede besluitvorming betreffende het beleid voor de individuele patiënt, en verhoogde tevredenheid onder klinici. Bovendien sluit een dergelijke werkwijze beter aan bij de behoefte om (inter)nationaal accuraat data te kunnen vergelijken, bijvoorbeeld in het kader van wetenschappelijk onderzoek. De werkgroep is dan ook van mening dat zoveel mogelijk gebruik gemaakt moet worden van een minimale dataset voor pancreas resectiepreparaten, waarbij synoptische rapportage via de PALGA protocol een goede keuzemogelijkheid is om compleetheid van de verslaglegging te waarborgen. De werkgroep is van mening dat de in de conclusie genoemde van prognostisch en therapeutische van belang zijnde items tenminste vermeld moeten worden in het pathologieverslag.

Haalbaarheid

Er zijn geen studies naar haalbaarheid verricht.

Onderbouwing

Achtergrond

Meerdere aspecten in het pancreastumor resectiespecimen, aangeboden aan de patholoog voor onderzoek, zijn van prognostisch en therapeutisch belang, en dienen derhalve standaard onderzocht en verslagen te worden. Diverse studies hebben aangetoond dat het gebruik van gestandaardiseerde protocollen voor zowel het onderzoek als de verslaglegging van resectiepreparaten grote voordelen biedt, en de uiteindelijke verslaglegging van de pathologie verbetert. Daarnaast zal een dergelijke werkwijze ook beter aansluiten bij de behoefte om (inter)nationaal accuraat data te kunnen vergelijken. In deze richtlijn worden gestandaardiseerde protocollen voor bewerking en verslaglegging derhalve aanbevolen voor adequate classificatie en staging van pathologische aandoeningen.

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat gebruik moet worden gemaakt van een standaard protocol voor onderzoek, beoordeling en verslaglegging van een pancreasresectiepreparaat. Er is echter geen bewijs voor het gebruik van een specifiek type standaard protocol.</p> <p><i>Bronnen: Staley 1996; Verbeke 2006; Esposito 2008; Westgaard 2009; Adsay 2014; Soer 2018</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat in het pathologieverslag gegevens omtrent het histologisch type, tumordifferentiatiegraad, tumordiameter (tenminste maximale diameter), de intra- en extrapancreatische uitbreiding, de status van de resectie- en dissectievlakken, de lymfklierstatus en de aan/afwezigheid van vasculaire en perineurale invasie van prognostisch en therapeutisch belang zijn.</p> <p><i>Bronnen: Luttges 1999; Demetter 2004; College of American Pathologists 2017; Royal College of Pathologists 2017; Soer 2018</i></p>

Samenvatting literatuur

Beoordeling pathologie resectiepreparaat

Pancreascarcinoom resectiepreparaten zijn doorgaans complexe preparaten. Goede oriëntatie en bewerking zijn essentieel voor het stellen van een juiste diagnose, en voor het classificeren en stageren van tumoren. Voor de macroscopische beoordeling en bewerking zijn verschillende benaderingen en methoden mogelijk (Staley 1996; Luttges 1999; Verbeke 2006; Adsay 2014), elk met z'n eigen voordelen en nadelen. Het belangrijkste doel van elke benadering is om de relatie van de pathologische aandoening met de belangrijkste anatomische structuren en dissectie- en resectievlakken te beoordelen.

Het preparaat dient standaard zo te worden bewerkt dat relevante items beoordeeld kunnen worden. Uit

diverse studies is gebleken dat gestandaardiseerd pathologisch onderzoek resulteert in een hogere rapportage van positieve resectievlakken (R1 resecties) (Verbeke 2006; Esposito 2008) en een hoger aantal gerapporteerde lymfklieren (Staley 1996; Westgaard 2009). Meerdere richtlijnen voor histopathologisch onderzoek en verslaglegging van het resectiepreparaat van het pancreascarcinoom zijn in de loop van de tijd aanbevolen (Luttges 1999; Demetter 2004; College of American Pathologists 2017; Royal College of Pathologists 2017). Er zijn echter tot op heden geen studies die bewijzen dat een bepaald protocol beter is dan het andere. In algemene zin kan wel gesteld worden dat het aantal R1 resecties zal toenemen als de tumor ruimer dan wel totaal wordt ingesloten voor histologisch onderzoek.

Preparaten dienen op een gestandaardiseerde manier te worden geïinkt waarbij de diverse dissectie- en resectievlakken in verschillende kleuren worden geïinkt (volgens een afgesproken kleurcode). Dit wordt ook aanbevolen door de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG).

Voor het bepalen van radicaliteit en de Residual Tumor (R) Classification moeten de resectievlakken en dissectievlakken geïinkt worden (Verbeke 2006). Voor de definitie van R-classificatie wordt grotendeels de Royal College of Pathologists (RCP) (Royal College of Pathologists 2017) gevolgd. Tumoren met histologisch positieve resectie- of dissectievlakken en tumoren met een marge van minder dan 1 mm ten opzichte van het resectie- of dissectievlak, worden als R1 resectie geclassificeerd (Soer 2018).

Anders dan de RCP is in Nederland afgesproken dat het anterieure oppervlak niet wordt meegenomen in de R-classificatie, omdat het anterieure oppervlak geen resectie-/dissectievlak is. Er is echter wel aangetoond dat een positief anterieur oppervlak geassocieerd is met een slechtere prognose en derhalve dient de afstand tot het anterieure oppervlak wel te worden vermeld in het pathologie verslag.

De door het RCP gehanteerde definitie is overigens niet in overeenstemming met de definitie van de Union for International Cancer Control, waarin iedere resectie met microscopisch vrije resectievlakken als een R0 resectie wordt beschouwd. De UICC hanteert de volgende definities: R0: resectievlak vrij; R1: microscopisch positieve resectievlakken; R2: macroscopisch positieve resectievlakken (UICC, www.uicc.org; Wittekind 2012). Hoog-gradige PanIN (voorheen PanIN III) in het pancreas hals resectievlak wordt als R1 beschouwd omdat in de meeste gevallen geen zeker onderscheid gemaakt kan worden tussen een hoog-gradige PanIN laesie of intraductale uitbreiding van het adenocarcinoom (Basturk 2015).

De werkgroep is van mening dat het maken van foto's van macroscopie van de resectiepreparaten tot de standaardzorg behoort.

Verslaglegging pathologie resectiepreparaat

Het doel van een pathologie verslag is driedig: 1) het verschaffen van voldoende informatie voor een goede besluitvorming betreffende het beleid voor de individuele patiënt. 2) het verschaffen van voldoende prognostische informatie. En 3) het verschaffen van voldoende informatie voor een eventuele audit van medisch handelen.

Diverse observationele studies hebben aangetoond dat het gebruik van standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie verbetert (Cross 1998; King 2004; Lankshear 2013). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een minimale dataset, gericht op een zo optimale verslaglegging in overeenstemming met bovengenoemde drie punten. Vooral in combinatie met synoptische rapportage, waarbij gebruik gemaakt wordt van een elektronische protocol module, resulteert dit in completere verslaglegging van klinisch

relevante data (Sluijter 2016). De Stichting PALGA (Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief) biedt vanaf 2017 een dergelijk protocol voor synoptische rapportage van pancreasresectie preparaten.

Het preparaat dient standaard zo te worden bewerkt dat relevante items beoordeeld kunnen worden. Het pathologie verslag behoort te beschrijven: 1) Het histologisch type. 2) De graad van de tumor (volgens de meest recente WHO richtlijnen [IARC 2018]). 3) De tumordiameter. 4) De intra-en extrapancreatische uitbreiding. 5) De minimale afstand van de tumor tot de resectie- en dissectievlakken en het anterieure oppervlak. 6) de lymfklierstatus. 7) aan/afwezigheid van vasculaire en perineurale invasie. 8) Aan- of afwezigheid van significante tumorregressie na neoadjuvante therapie. En 9) optioneel is extranodale groei bij lymfkliermetastasen.

De histologische graad van de tumor is een onafhankelijke prognostische factor in meerdere studies (Giulianotti 1995; Kuhlmann 2004; Adsay 2005; Garcea 2008), waarbij goed gedifferentieerde tumoren een betere mediane overleving hebben.

De tumor grootte is een onafhankelijke prognostische parameter (Lim 2003; Moon 2006; Matsumoto 2007). In een meta-analyse vonden Garcea et al. een toename van de mediane overleving bij patiënten met een tumor <2 cm (Garcea 2008). In de 8^e editie van de TNM-classificatie (Brierley 2017) die in 2018 in gebruik genomen is, speelt extra-pancreatische uitbreiding van de tumor een ondergeschikte rol en is de tumordiameter leidend voor het T-stadium (Saka 2016; Allen 2017). De tumordiameter wordt hierbij zowel macroscopisch als microscopisch vastgesteld.

Ook de status van de resectie- en dissectievlakken is een onafhankelijke prognostische factor, waarbij er echter geen verschil is in tumoren met positieve resectie- / dissectievlakken en tumoren met een afstand van <1 mm van het resectie- / dissectievlak verwijderd (Garcea 2008; Campbell 2009; Westgaard 2009).

Een additionele prognostische factor betreft de lymfklier status. Patiënten met lymfklier negatieve tumoren hebben een betere prognose dan patiënten met lymfklier positieve tumoren (Lim 2003; Moon 2006; Garcea 2008). Ook de lymfklier ratio (verhouding positieve en totale aantal verwijderde lymfklieren) wordt als een prognostisch belangrijke factor beschreven (Tol 2015).

Beoordeling van tumorregressie na neoadjuvante therapie in pancreascarcinomen is vaak lastig aangezien veel van dergelijke carcinomen reeds gepaard gaan met uitgebreide fibrose (desmoplasie). In dergelijke gevallen is het onderscheid met fibrose ten gevolge van de neoadjuvante therapie niet altijd goed te maken. Er zijn enkele graderingssystemen voor tumorregressie bij pancreascarcinoom beschreven (Chatterjee 2012; Pai 2018), waaronder die van de College of American Pathologists (CAP) en het Evans graderingssysteem (Evans 1992; Verbeke 2015). Er bestaat vooralsnog echter geen consensus over welk systeem in de praktijk moet worden gebruikt.

Recent hebben Lee et al (Lee 2016) een histologisch tumorregressie graderingssysteem (HTGR) met drie verschillende categorieën gevalideerd, gebaseerd op het percentage vitale tumorcellen na neoadjuvante therapie: HTGR score 0, geen vitale tumor meer aanwezig; HTGR score 1, <5% vitale tumorcellen aanwezig;

en HTGR score 2, $\geq 5\%$ vitale tumorcellen aanwezig. Uit deze studie kwam naar voren dat scores 0 en 1 een onafhankelijke prognostische factor zijn voor betere ziektevrije overleving, maar niet voor overall overleving. Bovenstaande graderingssysteem wordt ook door de PALGA protocol module voor pancreascarcinomen gebruikt. Tumordiameter na neoadjuvante behandeling kan het beste microscopisch worden bepaald zoals beschreven door Chatterjee 2012.

Uit enkele studies is gebleken dat zowel vasculaire invasie als perineurale groei geassocieerd zijn met een slechtere prognose (Garcea 2007).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroepleden hebben besloten om de richtlijntekst te handhaven en aan te vullen op basis van hun expertise en consensus in de werkgroep.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Adsay NV, Basturk O, Bonnett M, et al. A proposal for a new and more practical grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):724-33. PubMed PMID: 15897739.
- Adsay NV, Basturk O, Saka B, et al. Whipple made simple for surgical pathologists: orientation, dissection, and sampling of pancreaticoduodenectomy specimens for a more practical and accurate evaluation of pancreatic, distal common bile duct, and ampullary tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(4):480-93. doi: 10.1097/PAS.000000000000165. PubMed PMID: 24451278; PubMed Central PMCID: PMC4051141.
- Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2017;265(1):185-191. doi:10.1097/SLA.0000000000001763. PubMed PMID: 27163957; PubMed Central PMCID: PMC5611666.
- Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. Baltimore Consensus Meeting. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(12):1730-41. doi: 10.1097/PAS.0000000000000533. PubMed PMID: 26559377; PubMed Central PMCID: PMC4646710.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds). International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours (8 th edition). New York: Wiley Blackwell, 2017
- Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology.* 2009;55(3):277-83. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03376.x. PubMed PMID: 19723142.
- Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, et al. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer.* 2012;118(12):3182-90. doi: 10.1002/cncr.26651. Epub 2011 Oct 25. PubMed PMID: 22028089; PubMed Central PMCID: PMC3269538.
- Cross SS, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. *J Clin Pathol.* 1998;51(6):481-2. PubMed PMID: 9771453; PubMed Central PMCID: PMC500757.
- Demetter P, Cuvelier CA; Working Party for GI cancer. Guidelines for adequate histopathological reporting of pancreatic ducta

- adenocarcinoma resection specimens. *Acta Gastroenterol Belg.* 2004;67(1):46-9. PubMed PMID:15149086.
- Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, Schirmacher P, Büchler MW. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol.* 2008 ;15(6):1651-60. doi: 10.1245/s10434-008-9839-8. Epub 2008 Mar 20. PubMed PMID: 18351300.
- Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* 1992 ;127(11):1335-9. PubMed PMID: 1359851.
- Garcea G, Dennison AR, Ong SL, et al. Tumour characteristics predictive of survival following resection for ductal adenocarcinoma of the head of pancreas. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(7):892-7. PubMed PMID: 17398060.
- Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, et al. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP.* 2008;9(2):99-132. Review. PubMed PMID:18326920.
- Giulianotti PC, Boggi U, Fornaciari G, et al Prognostic value of histological grading in ductal adenocarcinoma of the pancreas. Klöppel vs TNM grading. *Int J Pancreatol.* 1995;17(3):279-89. PubMed PMID: 7642975.
- IARC, Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System, 5th edition.
- King PM, Blazeby JM, Gupta J, Alderson D, Moorthen M. Upper gastrointestinal cancer pathology reporting: a regional audit to compare standards with minimum datasets. *J Clin Pathol.* 2004;57(7):702-5. PubMed PMID: 15220361; PubMed Central PMCID: PMC1770360.
- Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(4):549-58. PubMed PMID: 14962722.
- Lankshear S, Srigley J, McGowan T, et al. Standardized synoptic cancer pathology reports - so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(11):1599-602. doi: 10.5858/arpa.2012-0656-OA. PubMed PMID: 23432456.
- Lee SM, Katz MH, Liu L, et al. Validation of a Proposed Tumor Regression Grading Scheme for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Neoadjuvant Therapy as a Prognostic Indicator for Survival. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(12):1653-1660. PubMed PMID: 27631521; PubMed Central PMCID: PMC5178828.
- Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003;237(1):74-85. PubMed PMID: 12496533; PubMed Central PMCID: PMC1513971.
- Lüttges J, Zamboni G, Klöppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. *Dig Surg.* 1999;16(4):291-6. PubMed PMID: 10449973.
- Matsumoto G, Muta M, Tsuruta K, et al. Tumor size significantly correlates with postoperative liver metastases and COX-2 expression in patients with resectable pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2007;7(2-3):167-73. PubMed PMID: 17592230
- Pai RK, Pai RK. Pathologic assessment of gastrointestinal tract and pancreatic carcinoma after neoadjuvant therapy. *Mod Pathol.* 2018;31(1):4-23. doi: 10.1038/modpathol.2017.87. PubMed PMID: 28776577
- Royal College of Pathologists. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. London: Royal College of Pathologists 2017.
- Saka B, Balci S, Basturk O, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma is Spread to the Peripancreatic Soft Tissue in the Majority of Resected Cases, Rendering the AJCC T-Stage Protocol (7th Edition) Inapplicable and Insignificant: A Size-Based Staging System (pT1: =2, pT2: >2-4, pT3: >4 cm) is More Valid and Clinically Relevant. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(6):2010-8. doi: 10.1245/s10434-016-5093-7. PubMed PMID: 26832882; PubMed Central PMCID: PMC5389382.
- Sluijter CE, van Lonkhuijzen LR, van Slooten HJ, et al. The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review. *Virchows Arch.* 2016;468(6):639-49. doi: 10.1007/s00428-016-1935-8. PubMed PMID: 27097810; PubMed Central PMCID: PMC4887530.
- Soer E, Brosens L, van de Vijver M, et al. Dilemmas for the pathologist in the oncologic assessment of pancreatoduodenectomy specimens : An overview of different grossing approaches and the relevance of the histopathological characteristics in the oncologic assessment of pancreatoduodenectomy specimens. *Virchows Arch.* 2018:1-11.
- Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, et al. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. *Pancreas.* 1996;12(4):373-80. PubMed PMID: 8740405.
- Tol JA, Brosens LA, van Dieren S, et al. Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer. *Br J Surg.* 2015;102(3):237-45. doi: 10.1002/bjs.9709. PubMed PMID: 25529117.

Verbeke C, Löhr M, Karlsson JS, et al. Pathology reporting of pancreatic cancer following neoadjuvant therapy: challenges and uncertainties. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(1):17-26. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.11.002. PubMed PMID: 25434282.

Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1232-7. PubMed PMID: 16804874.

Wittekind Ch, Compton CC, Brierley J, et al. International Union Against Cancer (UICC): TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use, 4th edn. Oxford: Wiley Blackwell Publications, 2012.

Westgaard A, Larønningen S, Mellem C, et al. Are survival predictions reliable? Hospital volume versus standardisation of histopathologic reporting for accuracy of survival estimates after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2009;45(16):2850-9. doi: 10.1016/j.ejca.2009.03.019. PubMed PMID: 19376696.

Palliatieve zorg bij pancreascarcinoom

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Behandeling van lokaal gevorderd pancreascarcinoom
- Behandeling voor patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom
- Pijnbestrijding voor lokaal uitgebreid pancreascarcinoom

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandeling van lokaal gevorderd pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Hoe moeten patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom worden behandeld?

Deze uitgangsvraag bestaat uit de volgende deelvragen:

1. Wat is de beste behandeling voor een lokaal gevorderd pancreascarcinoom; chemotherapie, radiotherapie of een combinatie van beide? En behoort chirurgie ook tot de behandelmogelijkheden?
2. Moeten patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom worden behandeld met lokaal ablatieve behandeling (RFA/IRE/sBRT)?

Aanbeveling

Geef systemische chemotherapie aan patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom. Geef bij voorkeur FOLFIRINOX aan patiënten met een WHO-performance score van 0 of 1.

Overweeg aanvullende resectie voor lokaal gevorderd pancreascarcinoom bij geselecteerde patiënten.

Verricht lokaal ablatieve therapieën na chemotherapie voor lokaal gevorderd pancreascarcinoom alleen in studieverband.

Overwegingen

Ongeveer 40% van de patiënten met pancreascarcinoom heeft ten tijde van het stellen van de diagnose lokaal gevorderde ziekte, wat gedefinieerd is als irresectabel op basis van vaatbetrokkenheid en afwezigheid van afstandsmetastasen. De mediane overleving van patiënten met lokaal gevorderde ziekte is ongeveer 11,6 maanden (IKNL data). Uit de beschreven literatuur is de standaard behandeling chemotherapie. De gebruikte chemotherapie in de beschreven studies is echter obsoleet. Er is (vooralsnog) geen bewijs dat radiotherapie toegevoegd aan chemotherapie de overleving verbetert.

Uit twee recent verschenen literatuur overzicht studies is gebleken dat de gemiddelde overleving van patiënten die FOLFIRINOX (een combinatie van 5-fluorouracil, irinotecan, leucovorin en oxaliplatin) kregen 16-24 maanden is (*Suker et al. Lancet Oncol 2016, Rombouts et al. Ann Surg Oncol 2016*). Belangrijke kanttekening is dat dit reviews zijn op basis van niet-vergelijkend onderzoek en een substantieel deel van de patiënten aanvullende behandelingen ondergingen zoals radiotherapie (bijv Suker 60%) en resectie (bijv Rombouts 12%). Daarnaast lijkt uit (kleinere) studies dat chemotherapie, met name FOLFIRINOX (zoals ook beschreven in de literatuur overzicht studies), de tumor kan verkleinen en daarmee de kans vergroot om alsnog een operatie te kunnen ondergaan. Ondanks dat in deze meta-analyses geen gerandomiseerde onderzoeken zijn meegenomen, heeft, indien een patiënt fit genoeg is, behandeling met FOLFIRINOX de voorkeur. De werkgroep adviseert om in totaal 12 kuren FOLFIRINOX te geven, waarbij het aantal kuren dat niet pre-operatief wordt gegeven, adjuvant afgerond kunnen worden.

Balans tussen voor- en nadelen

Voor zover gescoord in de meta-analyses is de toxiciteit van FOLFIRINOX vergelijkbaar met de toxiciteit zoals beschreven in de gerandomiseerde studie van Conroy (ref), waarbij FOLFIRINOX werd vergeleken met gemcitabine bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Patiënten platform Living With Hope Foundation (LWHF) vindt gezamenlijke besluitvorming oftewel "shared decision making" (gedeelde besluitvorming) een essentieel onderdeel van het zorgproces. Aan de hand van tools zoals de keuzekaart, een Keuzehulp of animatievideo's kan de behandelaar samen met de patiënt op een eenvoudige manier de opties inzichtelijk maken, zodat de patiënt in staat gesteld wordt een gewogen keuze te maken. Deze gewogen keuze kan leiden tot een andere behandeling of zelfs tot het afzien van de behandeling.

Gedeelde besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grotere mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning. Uitgebreide informatie over gedeelde besluitvorming is te vinden in de module 'Voorlichting en Communicatie'.

Wat vinden artsen: professioneel perspectief

Op grond van de beschreven literatuur, kan geconcludeerd worden dat de toevoeging van radiotherapie aan chemotherapie de overleving van patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom niet verbetert en dat de standaard evidence-based chemotherapie gemcitabine is. Wel zijn er aanwijzingen dat met betere systeemtherapie: FOLFIRINOX (een combinatie van 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin en leucovorin), een betere overleving kan worden bereikt. Dit regime kan als standaard worden gezien.

De werkgroep is van mening dat een aanvullende resectie na chemotherapie voor lokaal gevorderd pancreascarcinoom overwogen kan worden op basis van onder andere de volgende factoren: beeldvorming, CA 19.9, performance status en wens van de patiënt.

Lokale ablatieve behandeling

Er bestaan geen vergelijkende studies over het effect van lokale ablatieve behandeling (RFA/IRE/sBRT) ten opzichte van chemotherapie bij patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom. In een review uit 2015 zijn de resultaten van meerdere niet vergelijkende observationele studies van de verschillende lokale ablatieve behandelingen beschreven (Rombouts 2015). Kort samengevat waren de resultaten als volgt:

RFA

7 studies (4 prospectief, 2 retrospectief, 1 onduidelijk), allen RFA middels open benadering, kenden een RFA gerelateerde morbiditeit en mortaliteit van respectievelijk 4 – 22 % en 0 – 11 %. 5 studies rapporteerden lange termijn overleving van mediaan 5.0 – 25.6 maanden.

IRE

4 studies (3 prospectief open benadering, 1 retrospectief percutane benadering) kenden een IRE gerelateerde morbiditeit en mortaliteit van respectievelijk 9 – 15 % en 0 – 4 %. 1 studie rapporteerde mediane lange termijn overleving van 20.2 maanden.

SBRT

16 studies (10 prospectief, 6 retrospectief), waarvan in 13 gebruik van fiducials, maakten gebruik van verschillende schema variërend van 14 Gy in 1 fractie tot 55Gy in 3 tot 6 fracties. SBRT gerelateerde morbiditeit en mortaliteit waren respectievelijk 0 – 25 % en 0 %. 14 studies rapporteerden lange termijn overleving van mediaan 6.2 – 24.0 maanden.

Sinds deze review zijn nog meerdere case series gepubliceerd. In twee case series van RFA bij patiënten met gevorderd pancreascarcinoom zijn de resultaten vergelijkbaar met de eerder genoemde review. (Paiella 2016; D'Onofrio 2017)

In 9 case series van tenminste 10 patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom die een IRE ondergingen gecombineerd met (neo)adjuvante chemotherapie, waren de resultaten vergelijkbaar met de hiervoor genoemde review, met een mediane overleving variërend van 14 tot 27 maanden (Belfiori 2017; Narayanan 2017; Yan 2016; Scheffer 2017; Paiella 2016; Mansson 2016; Lambert 2016; Martin 2015; Belfiore 2015).

De IMPALA studie is een prospectieve cohort studie van patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom (Vogel 2017). Van de groep patiënten met RECIST stabiele ziekte na systemische chemotherapie die in principe in aanmerking kwamen voor IRE ondergingen bij exploratie 14 patiënten een resectie en 15 patiënten een IRE; 30 RECIST stabiele patiënten ondergingen geen resectie of IRE. Mediane overleving in de groep die resectie onderging was 34 maanden, bij IRE 16 maanden en geen resectie of IRE 15 maanden. Complicaties Clavien–Dindo graad 3 of hoger traden op in 36% na resectie en 53% na IRE. Recent verschenen nog twee interessante publicaties over stereotactische radiotherapie bij het lokaal gevorderd pancreascarcinoom: in een systematische review van 19 studies (met slechts beperkte overlap met de hierboven gerefereerde review van Rombouts 2015) worden de resultaten van 1009 patiënten met borderline resectabel of lokaal gevorderd pancreascarcinoom die behandeld waren met stereotactische radiotherapie weergegeven (Petrelli 2017). De mediane overleving van deze groep was 17 maanden met een 1-jaars overall survival van 52%. Het pancreascarcinoom werd gereseceerd bij 0-20% van de patiënten. Op basis van data uit de National Cancer Data Base van patiënten met pancreascarcinoom die radiotherapie ontvingen in de VS, werd stereotactische radiotherapie vergeleken met conformele radiotherapie (Zhong 2017). Met propensity score matching was de mediane overleving van patiënten die stereotactische bestraling ondergingen 13.9 maanden vergeleken met 11.6 maanden bij de behandeling met conformele radiotherapie.

Het is belangrijk te realiseren dat bij al deze studies over lokale ablatieve behandeling sprake is van selectie bias: patiënten kwamen pas in aanmerking voor lokale ablatieve therapie nadat ze systemische behandeling goed hadden doorstaan en er geen progressie van ziekte (groei en/of metastasen) zichtbaar was op beeldvorming. De conclusie van Rombouts 2015 dat al deze lokale ablatie technieken relatief veilig zijn lijkt voorbarig in afwezigheid van vergelijkende studies. Mogelijk kan lokale ablatie bijdragen aan tijdelijke lokale controle bij irresectabel pancreascarcinoom, maar de ablatieve behandelingen gaan ook gepaard met morbiditeit en mortaliteit.

Onderbouwing

Achtergrond

In ongeveer 40% van de patiënten die zich presenteren met pancreascarcinoom is sprake van lokaal gevorderde ziekte. Bij deze patiëntengroep is de ziekte niet gemetastaseerd, maar irresectabel ten gevolge van betrokkenheid van essentiële bloedvaten (arteria mesenterica superior/truncus coeliacus/arteria hepatica/ of zeer gevorderde betrokkenheid van de vena portae en/of vena mesenterica superior). De enige bewezen therapie in deze situatie is chemotherapie. De mediane overleving van deze patiëntengroep varieert sterk en is in Nederland 11,6 maanden (IKNL data).

Momenteel wordt bij deze patiënten na twee maanden behandeling met chemotherapie de respons geëvalueerd. In geval van uitblijven van metastasen en volumerespons is soms de tumor alsnog resectabel. Bij patiënten met een stabiele, maar persisterend irresectabele ziekte wordt soms een lokaal ablatieve behandeling gegeven teneinde progressie van de ziekte te vertragen en daarmee overleving te verbeteren. Er bestaan verschillende lokale ablatietechnieken waarvan de toegevoegde waarde onduidelijk is. De bij pancreascarcinoom meest voorkomende technieken zijn radiofrequente ablatie (RFA), irreversibele electroporatie (IRE) en stereotactische radiotherapie (SBRT).

Conclusies

[Chemotherapy vs Chemotherapy]

Moderate GRADE	There is evidence of moderate quality that induction therapy with intraarterial FLEC results in longer OS compared to gemcitabine given intravenously in patients with LAPC (moderate level of evidence). <i>Bron: Cantore 2004</i>
Low GRADE	There is evidence of low quality that induction therapy with intra-arterial FLEC results in more grade 3/4 toxicities compared to gemcitabine given intravenously in patients with LAPC (low level of evidence). <i>Bron: Cantore 2004</i>
	DFS, PFS, QoL and resectability were not studied in the included RCT.

[CRT vs Chemotherapy]

Moderate GRADE	There is evidence of moderate quality that induction chemotherapy with gemcitabine results in longer OS compared to CRT with 5-FU and cisplatin in patients with LAPC (moderate level of evidence). <i>Bron: Chauffert 2008</i>
---------------------------	--

Moderate GRADE	<p>There is evidence of moderate quality that there is no survival benefit of chemoradiotherapy compared with chemotherapy in patients with LAPC controlled after 4 months of induction chemotherapy.</p> <p><i>Bron: Hammel 2016</i></p>
Low GRADE	<p>There is evidence of low quality that induction chemotherapy with gemcitabine results in longer PFS and less grade 3/4 toxicities compared to CRT with 5-FU and cisplatin in patients with LAPC (low level of evidence).</p> <p><i>Bron: Chauffert 2008</i></p>
Very low GRADE	<p>In patients with LAPC a difference in resection rates between induction chemotherapy with gemcitabine and induction CRT with 5-FU and cisplatin could neither be demonstrated nor refuted (very low level of evidence).</p> <p><i>Bron: Chauffert 2008</i></p>
	DFS and QoL were not studied in the included RCT.

[CRT vs CRT]

Moderate GRADE	<p>There is evidence of moderate quality that induction CRT with paclitaxel plus doxifluridine or gemcitabine plus capecitabine results in longer OS compared to induction CRT with gemcitabine with or without doxifluridine in patients with locally advanced PC (moderate level of evidence).</p> <p><i>Bronnen: Chung 2004; Mukherjee 2013; Hurt 2015; Wilkowski 2009</i></p>
Very low GRADE	<p>In patients with LAPC a difference in PFS, QoL, resection rates or R0 resections between induction CRT with paclitaxel plus doxifluridine or gemcitabine plus capecitabine and induction CRT with gemcitabine with or without doxifluridine could neither be demonstrated nor refuted ((very) low level of evidence).</p> <p><i>Bronnen: Chung 2004; Mukherjee 2013; Hurt 2015; Wilkowski 2009</i></p>
Very low GRADE	<p>There is evidence of very low quality that induction CRT with gemcitabine plus capecitabine results in less grade 3/4 toxicities compared to induction CRT with gemcitabine in patients with LAPC (very low level of evidence).</p> <p><i>Bronnen: Chung 2004; Mukherjee 2013; Hurt 2015; Wilkowski 2009</i></p>

Moderate/ very low GRADE	<p>In patients with LAPC a difference in OS, PFS, resection rates or R0 resections between induction CRT with gemcitabine and cisplatin with or without sequential full-dose gemcitabine and cisplatin compared to induction CRT with 5-FU alone could neither be demonstrated nor refuted (moderate to very low level of evidence).</p> <p><i>Bronnen: Chung 2004; Mukherjee 2013; Hurt 2015; Wilkowski 2009</i></p>
Low GRADE	<p>There is evidence of low quality that induction CRT with gemcitabine and cisplatin with or without sequential full-dose gemcitabine and cisplatin leads to more haematological grade 3/4 toxicities compared to induction CRT with 5-FU alone in patients with LAPC.</p> <p><i>Bronnen: Chung 2004; Mukherjee 2013; Hurt 2015; Wilkowski 2009</i></p>

[Lokale ablatie vs standaardbehandeling]

Geen GRADE	<p>Er werden geen vergelijkende studies geselecteerd die de uitkomstmaten overleving, resectie, kwaliteit van leven en complicatiegraad beschreven.</p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

1. For patients diagnosed with LAPC, does induction treatment with chemotherapy, radiotherapy or both, lead to surgery and is it associated with better survival, resectability, QoL and complication rate compared to any other type of treatment?

1.1 Induction chemotherapy versus another type of induction chemotherapy

One RCT was included that addressed patients with PC not suitable for curative resection and without peritoneal metastases (Cantore 2004). An intra-arterial regimen of a combination of leucovorin, 5- fluorouracil (FU), carboplatin and epirubicin (FLEC; 71 patients) was compared with gemcitabine administered intravenously (67 patients). The study was considered high risk of performance bias and detection bias (subjective outcomes).

Disease-free survival

This outcome was not addressed.

Overall survival

Median OS was 7.9 vs 5.9 months (P= 0.0361). A multivariate survival analysis (with sex, stage, performance status as covariates) revealed superiority for FLEC (P= 0.010), but the hazard ratio (HR) was not reported.

Progression-free survival

This outcome was not addressed.

Quality of life

This outcome was not addressed.

Resectability

This outcome was not addressed.

Adverse events

At least one grade 3/4 toxicity occurred in 34/71 (48%) vs 15/67 (22%) patients (RR= 2.14; 95% CI 1.29 to 3.55). Compared to gemcitabine the incidence of anaemia (14% vs 2.9%), leukopenia (19.7% vs 7.9%) and thrombocytopenia (25.3% vs 1.4%) was higher for FLEC.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman (2017) for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

1.2 Induction chemoradiotherapy versus induction chemotherapy

One RCT was included that addressed patients with PC with extension to regional lymph nodes and/or vascular structures without distant metastases (Chauffert 2008). Radiotherapy plus concomitant 5-FU and cisplatin (59 patients) was compared with gemcitabine (60 patients). Both groups received maintenance treatment: with gemcitabine until disease progression or excessive toxicity. The study was considered high risk of performance bias and detection bias (subjective outcomes).

A recent trial (LAP07, Hammel 2016)) was excluded by Veereman (2017) because it reported on a biological (erlotinib) and because their research question was intended to search for evidence on the use of induction therapy to render a pancreatic cancer resectable. The LAP07 trial had a complex design in which patients were first randomised to gemcitabine (n=223) or gemcitabine + erlotinib (a biological) (n=219). Good responders were subsequently, after four months, randomised to a continuation of the same medical treatment or CRT (n=135 and 134, a total of 269 patients).

A total of 136 patients were randomized to receive chemotherapy and 133 were randomized to receive CRT. The Dutch working group decided the LAP07 trial was relevant for answering the clinical question and therefore, the results of this trial are summarized below. The study was considered high risk of bias.

Overall survival

No significant difference in overall survival between patients receiving gemcitabine alone (n = 223) or gemcitabine plus erlotinib (n = 219) was found, with median overall survival of 13.6 months (95% CI, 12.3-15.3 months).

Disease-free survival

This outcome was not addressed.

Overall survival

In the study of Chauffert 2008), median OS was 8.6 vs 13.0 months (P= 0.03). The crude HR was 1.45 (99% CI 0.88 to 2.44) and the HR adjusted for stratification criteria and main clinical factors at inclusion was 1.85 (99% CI 1.04 to 3.23) in favour of chemotherapy with gemcitabine.

The analysis of Hammel (2016) showed no difference in survival with median overall survival from the date of the first randomization of 15.2 months (95% CI, 13.9-17.3 months) in the CRT group vs 16.5 months (95% CI, 14.5-18.5 months) in the chemotherapy group (HR, 1.03; 95% CI, 0.79-1.34; $p = 0.83$).

Progression-free survival

In the study of Chauffert (2008) median progression-free survival (PFS) was in favour of gemcitabine ($P=0.025$), but details were not reported. The HR was 1.39 (99% CI 0.85 to 2.27) and one-year PFS was observed in 8/59 (14%) vs 19/60 (32%) of the patients (RR= 0.43; 95% CI 0.20 to 0.90) in favour of chemotherapy with gemcitabine.

Hammel (2016) did not find statistically significant differences in progression-free survival from the date of the first randomization between the chemotherapy group (median, 8.4 months; 95% CI, 7.8-9.4 months) and the CRT group (median, 9.9 months; 95% CI, 8.8-10.4 months; HR, 0.78; 95% CI, 0.61-1.01; $p = .06$

Quality of life

This outcome was not addressed.

Resectability

In the study of Chauffert (2008), secondary surgery was performed in 2/59 (3%) vs 3/60 (5%) patients (RR= 0.68; 95% CI 0.12 to 3.91). R0 resection rates were not reported.

Hammel (2016) reported that 6 out of a total of 442 underwent a curative-intent surgery after the first part of the trial. These patients were excluded from participation of the second part of the trial, and no further data were reported on them (e.g. about their survival). Twelve patients underwent surgery after the completion of protocol (8 [6%] after chemotherapy and 4 [3%] after chemoradiotherapy, $P = .25$). Median overall survival from the date of the first randomization for these 18 patients was 30.9 months (95% CI, 12.3-NA).

Adverse events

In Chauffert (2008), more grade 3/4 overall toxicity was observed in the CRT group: 36/59 (61%) vs 22/60 (37%); RR= 1.66 (95% CI 1.13 to 2.46). This also applied for grade 3/4 haematological toxicity (17/59 (29%) vs 15/60 (25%); RR= 1.15 (95% CI 0.64 to 2.09)) and grade 3/4 non-haematological toxicity (24/59 (41%) vs 10/60 (17%); RR= 2.44 (95% CI 1.28 to 4.65)). Toxicity reported in this trial was considerably higher than expected by the working group. This is possibly due to another technique.

Hammel (2016) found that except for the 6 patients (5.9%) in the CRT group who had grade 3 or 4 nausea vs none in the chemotherapy group ($p = .008$), the adverse toxic effects during the second randomization were not different between the two groups.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman (2017) for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

1.3 Induction chemoradiotherapy versus another type of induction chemoradiotherapy

Three RCTs with different interventions and treatment schedules addressed this comparison (Chung 2004; Mukherjee 2013; Hurt 2015; Wilkowski 2009).

The first RCT addressed patients with PC with involvement of the superior mesenteric arteries or celiac axis,

and/or occlusion of the portal or superior mesenteric vein (Chung 2004). Paclitaxel in combination with doxifluridine (24 patients) was compared with gemcitabine in combination with doxifluridine (22 patients). In both groups concomitant radiotherapy was prescribed and after a 4-week rest, surgery or continuation with gemcitabine and doxifluridine was provided. The study was considered unclear risk of selection bias (concealment of allocation), performance bias, detection bias (subjective outcomes) and attrition bias.

The second RCT addressed patients with locally advanced, non-metastatic, inoperable PC with a tumour diameter ≤ 7 cm (Mukherjee 2013; Hurt 2015). All patients received induction chemotherapy with gemcitabine and capecitabine. Patients eligible for randomisation were then treated with a further cycle of gemcitabine and capecitabine, followed by either capecitabine in combination with radiotherapy (36 patients) or gemcitabine in combination with radiotherapy (38 patients). The study was considered high risk of performance bias and detection bias (subjective outcomes).

The third RCT addressed patients with non-resectable PC due to nodal involvement, retroperitoneal infiltration, infiltration of the arteria mesenterica superior, vena mesenterica superior, arteria hepatica or portal vein (Wilkowski 2009). Two gemcitabine regimens were compared with 31 patients who received 5-FU with concurrent radiotherapy: gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy (32 patients), the same regimen, but followed by sequential full-dose gemcitabine and cisplatin (31 patients). The study was considered unclear risk of selection bias (allocation concealment), performance bias and detection bias (subjective outcomes).

Disease-free survival

This outcome was not addressed in any of the studies.

Overall survival

In the first two RCTs median OS was 14 vs 12 months ($P = 0.951$) and 15.2 vs 13.4 months ($P = 0.025$), respectively, in favour of the non-gemcitabine regimens. At one year the RR of death was 0.75 (95% CI 0.39 to 1.46) and 0.53 (95% CI 0.24 to 1.16), respectively. In the second study the HR was 0.50 (95% CI 0.27 to 0.93) in favour of the non-gemcitabine regimen.

In the third RCT no significant differences were observed between the three groups for median OS (9.3 vs 7.3 vs 9.6 months; $P = 0.61$), risk of death at 9 months (48% vs 55% vs 42%; $P = 0.61$) or at 18 months (89% vs 78% vs 89%; P -value not reported).

Progression-free survival

In the first two RCTs median PFS did not differ significantly between the groups (12.5 vs 12.0 months ($P = 0.541$) and 12.0 vs 10.4 months ($P = 0.102$), respectively). In the second study the HR was 0.64 (95% CI 0.37 to 1.09). In the third RCT no significant differences were observed between the three groups for median PFS (5.6 vs 6.0 vs 4.0 months; $P = 0.21$).

Quality of life

This outcome was only addressed in the second study. No significant differences between the groups were observed for QLQ-C30 scores at week 23 (immediately after completion of CRT) ($P = 0.14$; $n = 48$) or changes in scores from week 17 (time of randomisation / before chemoradiation treatment) to week 23 ($P = 0.13$;

n=45). According to the authors "Differences in changes in HRQL scores between trial arms rarely reached statistical significance; however, where they did, they favored capecitabine therapy." and "The median change between week 17 [the point of randomisation] and later time points was never worse in the Cap-CRT arm than in the Gem-CRT arm."

Resectability

In the first study surgery was performed in 2/24 (8%) vs 1/22 (5%) of the patients (RR= 1.83; 95% CI 0.18 to 18.84) with a R0 resection rate of 2/24 (8%) vs 0/22 (0%) (RR= 4.60; 95% CI 0.23 to 90.84).

In the second study surgery was performed in 2/36 (6%) vs 3/38 (8%) (RR= 0.70; 95% CI 0.12 to 3.97), and all were R0 resections

In the third study the secondary resection rates were 25% vs 19% vs 13%. R0 resection rates were not reported per study arm, but overall 8 of 18 patients who underwent surgery, had a R0 resection.

Adverse events

In the first RCT few grade 3/4 haematological or non-haematological toxicities were observed ("Toxicities were acceptable in both groups"). In the second study, any grade 3/4 toxicity occurred less often in the capecitabine group (RR= 0.32; 95% CI 0.12 to 0.88) compared to the gemcitabine group. This also applied to the situation when toxicities were subdivided into any haematological grade 3/4 toxicity (RR= 0.07; 95% CI 0.00 to 1.25) and any non-haematological grade 3/4 toxicity (RR= 0.45; 95% CI 0.15 to 1.29), but due to the low number of events these differences were not significant.

In the third study more acute haematological grade 3/4 toxicities (anaemia, leukocytopenia and thrombocytopenia; upper and lower GI tract toxicities) occurred after both gemcitabine / cisplatin regimens compared to the 5-FU regimen. Of the non-haematological grade 3/4 toxicities the gemcitabine / cisplatin regimen followed by sequential full-dose gemcitabine and cisplatin had the least fatigue and infection without neutropenia. Nausea was most observed in the gemcitabine / cisplatin only group. The occurrence of weight loss, diarrhoea and febrile neutropenia was similar in all groups.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman (2017) for detailed GRADE evidence profiles for each outcome. The study of Hammel (2016) was additionally assessed for risk of bias and GRADE was applied.

1.4 Local ablative treatment (RFA/IRE/sBRT) versus chemotherapy

No comparative studies were found on the effect of local ablative treatment (RFA / IRE / sBRT) compared to chemotherapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma.

Zoeken en selecteren

Om deelvraag 1 te kunnen beantwoorden is de systematische literatuuranalyse beschreven in Management of pancreatic cancer Part 3: neoadjuvant and induction therapy (Veereman 2017) gebruikt. Veereman 2017 verrichtte een systematische literatuurstudie en formuleerde daarvoor de volgende PICO:

PICO

Patients: Patients with LAPC

Intervention: Induction with chemotherapy, chemoradiotherapy or both

Control: Surgery or systemic therapy (any other type of therapy)

Outcome: OS, DFS, QoL, resection rate and R0 resections, AEs

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije overleving, overleving, progressievrije overleving en kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en resectabiliteit en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

De werkgroep verwijst naar Veereman (2017) voor gedetailleerde informatie over het zoek- en selectieproces. Veereman (2017) doorzocht (medisch-wetenschappelijke) databases op 9 mei 2016.

Om de deelvraag 2 ten aanzien van lokale ablatieve behandeling te kunnen beantwoorden is de systematische literatuuranalyse 'Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer' (Rombouts 2015) gebruikt. De werkgroep verwijst naar Rombouts 2015 voor gedetailleerde informatie over het zoek- en selectieproces. Rombouts 2015 doorzocht (medisch-wetenschappelijke) databases op 1 juni 2014. Aanvullend heeft de werkgroep gezocht in de database Medline (via Pubmed) naar literatuur gepubliceerd tussen 1-1-2014 en 25-10-2017 naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van lokaal ablatieve behandeling (RFA/IRE/sBRT) ten opzichte van standaard zorg, systeemtherapie, op overleving, resectie, kwaliteit van leven en complicatiegraad bij patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom?

P: patiënten met lokaal gevorderd pancreascarcinoom

I: lokaal ablatieve behandeling (RFA/IRE/sBRT)

C: standaard zorg, systeemtherapie

O: overleving, resectie, kwaliteit van leven en complicatiegraad

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Belfiore G, Belfiore MP, Reginelli A, et al. Concurrent chemotherapy alone versus irreversible electroporation followed by chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer. Med Oncol. 2017;34(3):38.

Belfiore MP, Ronza FM, Romano F, et al. Percutaneous CT-guided irreversible electroporation followed by chemotherapy as a novel neoadjuvant protocol in locally advanced pancreatic cancer: Our preliminary experience. Int J Surg. 2015;21 Suppl 1:S34-9.

Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al. Gemcitabine versus FLEC regimen given intra-arterially to patients with unresectable

- pancreatic cancer: a prospective, randomized phase III trial of the Italian Society for Integrated Locoregional Therapy in Oncology. *Journal of chemotherapy*. 2004;16(6):589-94.
- Casadei R, Di Marco M, Ricci C, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery Versus Surgery Alone in Resectable Pancreatic Cancer: A Single-Center Prospective, Randomized, Controlled Trial Which Failed to Achieve Accrual Targets. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(10):1802-12.
- Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(9):1592-9.
- Chung HW, Bang SM, Park SW, et al. A prospective randomized study of gemcitabine with doxifluridine versus paclitaxel with doxifluridine in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(5):1494-501.
- D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: Preliminary Results. *Technol Cancer Res Treat*. 2017;16(3):285-294.
- Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*. 2015;191(1):7-16.
- Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, Marti L, Bechstein W-O, Bruns C, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*. 2015;191(1):7-16.
- Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 3;315(17):1844-53. doi: 10.1001/jama.2016.4324.
- Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-Related Quality of Life in SCALOP, a Randomized Phase 2 Trial Comparing Chemoradiation Therapy Regimens in Locally Advanced Pancreatic Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;93(4):810-8.
- Månsson C, Brahmstaedt R, Nilsson A, et al. Percutaneous irreversible electroporation for treatment of locally advanced pancreatic cancer following chemotherapy or radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1401-6.
- Martin RC, Kwon D, Chalikonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg*. 2015;262(3):486-94; discussion 492-4.
- Masui T, Doi R, Kawaguchi Y, et al. Concurrent gemcitabine+S-1 neoadjuvant chemotherapy contributes to the improved survival of patients with small borderline-resectable pancreatic cancer tumors. *Surgery Today*. 2016:1-8.
- Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet oncology*. 2013;14(4):317-26.
- Narayanan G, Hosein PJ, Beulaygue IC, et al. Percutaneous Image-Guided Irreversible Electroporation for the Treatment of Unresectable, Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(3):342-348.
- Paiella S, Salvia R, Girelli R, et al. Role of local ablative techniques (Radiofrequency ablation and Irreversible Electroporation) in the treatment of pancreatic cancer. *Updates Surg*. 2016;68(3):307-311.
- Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Annals of surgical oncology*. 2007:2088-96.
- Petrelli F, Comito T, Ghidini A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis of 19 Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(2):313-322. PubMed PMID: 28068239.
- Scheffer HJ, Vroomen LG, de Jong MC, et al. Ablation of Locally Advanced Pancreatic Cancer with Percutaneous Irreversible Electroporation: Results of the Phase I/II PANFIRE Study. *Radiology*. 2017;282(2):585-597. doi: 10.1148/radiol.2016152835. Epub 2016 Sep 6.
- Rombouts SJ, 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(3):182-93. doi: 10.1002/bjs.9716. PubMed PMID: 25524417.
- Veereman G, Mohammad N.H., Van Leeuwen M, Scholten R., Van Brabandt H. Management of pancreatic cancer Part 3:

neoadjuvant and induction therapy. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2017. KCE Reports 286. D/2017/10.273/31.

Vogel JA, Rombouts SJ, de Rooij T, et al. Induction Chemotherapy Followed by Resection or Irreversible Electroporation in Locally Advanced Pancreatic Cancer (IMPALA): A Prospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2734-2743.

Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer--a multi-centre randomised phase II study. *British journal of cancer*. 2009;101(11):1853-9.

Yan L, Chen YL, Su M, et al. A Single-institution Experience with Open Irreversible Electroporation for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2016;20;129(24):2920-2925.

Zhong J, Patel K, Switchenko J, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3486-3493.

PubMed PMID: 28493288; PubMed Central PMCID: PMC5589506.

Behandeling voor patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandelingsstrategie voor patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom?

Aanbeveling

Geef patiënten met een WHO performance score van 0 of 1 met een gemetastaseerd pancreascarcinoom en een behandelwens: FOLFIRINOX (een combinatie van 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin en leucovorin) als eerste keus behandeling.

Geef patiënten met een WHO performance score van 2, of patiënten ouder dan 75 jaar, een combinatie van nab-paclitaxel en gemcitabine als eerste keus behandeling.

Overweeg behandeling met nanoliposomaal irinotecan en 5FU of oxaliplatin en 5FU bij patiënten met progressie onder gemcitabine gebaseerde therapie en een behandelwens.

Overwegingen

Patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom dienen voor eventuele start van palliatieve systemische therapie te worden geselecteerd op en zo nodig behandeld te worden voor endocriene en exocriene pancreasinsufficiëntie. Daarnaast verdient pijnstilling (medicamenteus en/of interventioneel) en ondersteuning ter verbetering van de voedings- en de psychosociale toestand voldoende aandacht. De huidige literatuurgegevens tonen beperkte mediane overlevingswinst met palliatieve systemische therapie, waarbij het van belang is dat deze mogelijke winst goed wordt afgewogen tegen het mogelijke nadeel voor de afzonderlijke patiënt. Een patiënt met een gemetastaseerd pancreascarcinoom is vaak cachectisch bij presentatie. Patiënten met refractaire cachexie zullen nauwelijks voordeel hebben van palliatieve systemische therapie en derhalve is bij deze patiëntenpopulatie een best supportive care beleid het meest aangewezen.

Eerstelijns behandeling

Voor de eerstelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom bestaan twee evidence-based opties, te weten combinatiechemotherapie FOLFIRINOX of nab-paclitaxel gecombineerd met gemcitabine. De keuze wordt voornamelijk bepaald door de performance score, afgewogen tegen het afzonderlijke toxiciteitsprofiel. Patiënten met een goede performance score (WHO PS 0 of 1) worden voorgesteld te starten met FOLFIRINOX. Daarbij dient rekening te worden gehouden dat in de studie van Conroy 2011 geen patiënten ouder dan 76 jaar zijn opgenomen. Bij fitte patiënten die een hoge kans op ernstige infecties, bijvoorbeeld bij inadequate galwegdrainage, of diarree hebben, gaat de voorkeur uit om te starten met nab-paclitaxel gecombineerd met gemcitabine. Deze voorkeur geldt eveneens voor patiënten met een beperkte conditie (WHO PS 2) en fitte oudere patiënten. In de praktijk geeft FOLFIRINOX geen hogere kans op vermindering van kwaliteit van leven ten gevolge van toxiciteit dan bij een behandeling met nab-paclitaxel en gemcitabine, als de patiëntselectie adequaat wordt verricht.

De overlevingswinst van gemcitabine monotherapie, andere combinaties systemische middelen of (chemo)radiotherapie in de palliatieve setting zijn dermate beperkt dat de werkgroep hiervoor geen indicatie ziet.

Tweedelijns behandeling

Behandeling in de tweede lijn na falen van een eerstelijnsbehandeling werd buiten beschouwing gelaten in de systematische reviews van Veereman 2017 en Chin 2018. Chin 2018 excludeerde 17 studies over een tweedelijnsbehandeling. In een toekomstige, aparte Cochrane review zullen deze studies worden samengevat. De aanbevelingen over behandeling in de tweede lijn berusten, totdat de resultaten van deze review beschikbaar zijn, op de opinie van de werkgroep en hun interpretatie van de beschikbare evidence. Na eerstelijns behandeling met FOLFIRINOX is geen standaard tweedelijns behandeling. Bij patiënten die in de eerstelijns zijn behandeld met nab-paclitaxel gecombineerd met gemcitabine, kan in de tweedelijns behandeling met de combinatie van nanoliposomaal irinotecan met 5-fluorouracil en leucovorin worden overwogen. In de NAPOLI-1 studie van Wang-Gilliam 2015, waarin voornamelijk patiënten met een goede performance score (91% heeft WHO PS 0-1) zijn opgenomen, was de mediane totale overleving 6.1 maanden voor nanoliposomaal irinotecan met 5-fluorouracil en leucovorin versus 4.2 maanden bij de patiënten die behandeld waren met 5-fluorouracil en leucovorin. Een andere mogelijkheid is een combinatie van oxaliplatin, 5-fluorouracil en leucovorin, op basis van de CONKO-003 trial (Oettle 2014), waarbij een overlevingsvoordeel werd gezien van deze combinatie ten opzichte van alleen 5-fluorouracil en leucovorin (5,9 versus 3,3 maanden). Bij patiënten in matige conditie kan worden besloten tot een best supportive care beleid.

Tijdstip van start palliatieve systemische therapie

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens wanneer het optimale moment van start van palliatieve systemische therapie is. Dit maakt dat asymptomatische patiënten bij wie de metastasen worden ontdekt door nauwgezette screening, kan worden voorgelegd om de start uit te stellen totdat de eerste symptomen optreden.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Patiënten platform Living With Hope Foundation (LWHF) vindt gezamenlijke besluitvorming oftewel "shared decision making" (gedeelde besluitvorming) een essentieel onderdeel van het zorgproces. Aan de hand van tools zoals de keuzekaart, een Keuzehulp of animatievideo's kan de behandelaar samen met de patiënt op een eenvoudige manier de opties inzichtelijk maken, zodat de patiënt in staat gesteld wordt een gewogen keuze te maken. Deze gewogen keuze kan leiden tot een andere behandeling of zelfs tot het afzien van de behandeling.

Gedeelde besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grotere mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning. Uitgebreide informatie over gedeelde besluitvorming is te vinden in de module 'Voorlichting en Communicatie'.

Onderbouwing

Achtergrond

Het gemetastaseerde pancreascarcinoom is een niet-curabele ziekte. De behandeling van het lokaal gevorderd pancreascarcinoom zonder afstandsmetastasen wordt in de module 'Behandeling lokaal gevorderd pancreascarcinoom' besproken. De overlevingswinst van palliatieve systemische therapie is beperkt en derhalve is het belangrijk dat de voor- en nadelen van systemische therapie worden afgewogen

tegen een best supportive care beleid. De keuze van de soort systemische therapie bij het gemetastaseerde pancreascarcinoom wordt vooral bepaald door de performance status. De bespreking van de systemische behandeling beperkt zich tot die geneesmiddelen die een positief resultaat in prospectief gerandomiseerd onderzoek hebben getoond. Dit zijn de volgende chemotherapie schema's: 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan en oxaliplatin (FOLFIRINOX), nab-paclitaxel gecombineerd met gemcitabine en nanoliposomaal irinotecan gecombineerd met 5-fluorouracil en leucovorin.

Conclusies

Low/ Very low GRADE	In patients with unresectable or advanced PC a difference in OS or QoL between various types of anti-cancer therapy and BSC could neither be demonstrated nor refuted. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
Moderate GRADE	There is evidence of moderate quality that compared to 5-FU, gemcitabine leads to better OS in patients with symptomatic advanced PC. QoL was not assessed. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
High GRADE	There is evidence of high quality that compared to gemcitabine, FOLFIRINOX leads to better OS in patients with MPC. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
Moderate GRADE	There is evidence of moderate quality that compared to gemcitabine, FOLFIRINOX leads to better QoL in patients with MPC. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
Low GRADE	In patients with LAPC or MPC a difference in OS between various types of chemotherapy (CO-101 or ZD9331) and gemcitabine could neither be demonstrated nor refuted. QoL was not assessed. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
Low GRADE	There is evidence that compared to gemcitabine alone gemcitabine in combination with fluoropyrimidine (low level of evidence), oxaliplatin/capecitabine (GEMOXEL) or cisplatin/epirubicin/5-FU leads to better survival in patients with advanced PC. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>

High GRADE	For patients with MPC gemcitabine in combination with taxane (nab paclitaxel) leads to better survival than gemcitabine alone. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
Low/ Very low GRADE	In patients with advanced PC a difference in OS between gemcitabine in combination with platinum agent, topoisomerase inhibitor or various types of other additional interventions (very low level of evidence) and gemcitabine alone could neither be demonstrated nor refuted. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
Very low GRADE	In patients with advanced PC a difference in QoL between gemcitabine combinations versus gemcitabine alone could neither be demonstrated nor refuted. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
Very low GRADE	In patients with unresectable PC, LAPC or MPC a difference in OS between fluoropyrimidine combinations versus fluoropyrimidine alone could neither be demonstrated nor refuted. In patients with LAPC or MPC a difference in QoL between fluoropyrimidine combinations versus fluoropyrimidine alone could neither be demonstrated nor refuted. <i>References: Chin 2018; Nagrial 2013</i>
	No RCT or comparative observational study could be identified that addressed the effect CRT in patients with recurrent or MPC.
	No RCT or comparative observational study could be identified that addressed the effect of re-resection in patients with recurrent or MPC.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

From the four initially selected SRs regarding chemotherapy, radiotherapy or both, it was decided to select for further processing only the most comprehensive and recent systematic one (Chin 2018; Nagrial 2013). No SR regarding re-resection was identified. Veereman 2017 had access to the evidence retrieved by Chin 2018 prior to the publication of the manuscript. This SR was selected for further processing. The review scored positively on all AMSTAR items. Overall, the SR was considered as having a low risk of bias.

Veereman included no RCT or comparative observational study and all studies were excluded with reason.

Resultaten

3.1 What is the optimal treatment strategy in patients with recurrent/metastatic pancreatic cancer?

A high-quality Cochrane SR (Chin 2018) was identified and shared by the authors before publication. Veereman (2017) used this review as a basis with the search date June 30 2016. Chin (2018) updated the review with a search on June 14th 2017.

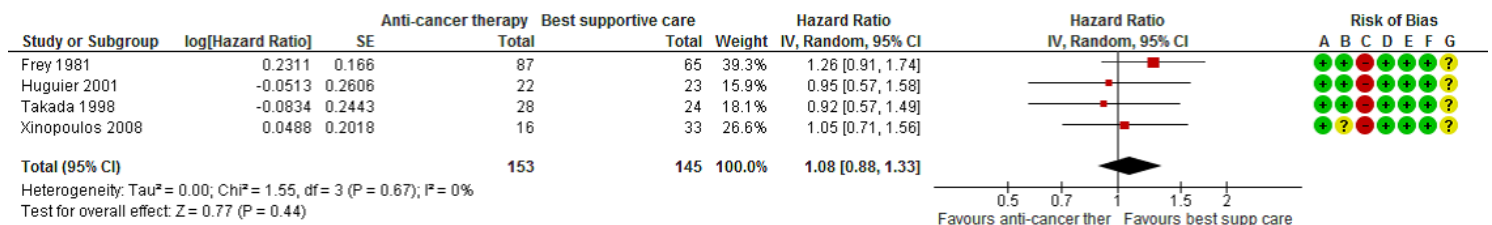
The 2017 version of the Chin-review addressed 94 studies that compared pharmacologic and radiotherapeutic interventions in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma, including LAPC, unresectable or recurrent disease (confirmed by histological or cytological findings). OS was the primary outcome. Secondary outcomes were disease-specific survival (DSS), progression-free survival (PFS), QoL and adverse effects. The review was considered to have low risk of bias.

3.1.1 Anticancer therapy vs best supportive care

Overall survival

Four studies (298 patients) addressed this outcome (Frey 1981; Huguier 2001; Takada 1998; Xinopoulos 2008)

Three studies applied to MPC and one to LAPC. Treatments were 5-FU + chloroethylcyclohexylnitrosurea (CCNU), cisplatin + 5-FU + leucovorin, 5-FU + doxorubicin + mitomycin C (MMC), and gemcitabine monotherapy. The HR was 1.08 (95% CI 0.88 to 1.33). When removing the study including patients with LAPC the HR was 1.10 (95% confidence interval (CI) 0.86 to 1.39).



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figure 1 – Forest plot and risk of bias plot for OS of anti-cancer therapy vs BSC

Quality of life

Three studies addressed QoL (Xinopoulos 2008; Andren-Sandberg 1983; Glimelius 1996). One study applied to patients with inoperable PC, one to patients with non-curable pancreatic or biliary tract cancer and one to LAPC. Treatments were 5-FU + CCNU + vincristine, 5-FU/leucovorin with or without etoposide, and gemcitabine. No significant differences between the groups were found in one study with respect to the Karnofsky Performance Status. The EORTC-QLQ-C30 scores, a measure for QoL, favoured the anticancer treatment group in one study (with a high rate of drop outs) and the third study (in LAPC patients) reported significantly higher EORTC-QLQ-C30 scores after 1 month in favour of gemcitabine ($P = 0.028$), no significant differences between the groups after 2-4 months ($P > 0.05$) and significantly higher scores in favour of BSC for the physical and role functioning ($P = 0.010$) and global health scales ($P = 0.0003$) after 5-6 months.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman (2017) for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.2 Various types of chemotherapy vs gemcitabine

Overall survival

Five studies in 1200 patients addressed this outcome (Burris 1997; Conroy 2011; Singhal 2014; Poplin 2013; Smith 2003). One study applied to patients with advanced, symptomatic PC with stabilised pain, three studies to MPC and one to both LAPC and MPC. Treatments were 5-FU (1 study in advanced PC), Folinic acid (leucovorin), 5-FU, irinotecan, oxaliplatin (FOLFIRINOX) (2 studies), CO-101 (1 study) and ZD9331 (1 study). The test for subgroup differences was significant ($P < 0.0001$). Therefore, the results are presented by subgroup.

The HR for 5-FU was 1.69 (95% CI 1.26 to 2.27) in favour of gemcitabine (1 study; 126 patients). Clinical benefit response was experienced by 23.8% of gemcitabine-treated patients compared with 4.8% of 5-FU-treated patients ($P = 0.0022$). The median survival durations were 5.65 and 4.41 months for gemcitabine-treated and 5-FU-treated patients, respectively ($P = 0.0025$). The survival rate at 12 months was 18% for gemcitabine patients and 2% for 5-FU patients. Treatment was well tolerated. The HR for FOLFIRINOX vs gemcitabine (2 studies; 652 patients) was 0.51 (95% CI 0.43 to 0.60) in favour of FOLFIRINOX.

- Conroy 2011 (metastatic cancer) The median OS was 11.1 months in the FOLFIRINOX group as compared with 6.8 months in the gemcitabine group (hazard ratio for death, 0.57; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.73; $P < 0.001$). More adverse events were noted in the FOLFIRINOX group. At 6 months, 31% of the patients in the FOLFIRINOX group had a definitive degradation of the QoL versus 66% in the gemcitabine group (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.30 to 0.70; $P < 0.001$). Authors' conclusions: As compared with gemcitabine, FOLFIRINOX was associated with a survival advantage and had increased toxicity. FOLFIRINOX is an option for the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer and good performance status.
- Singhal 2014 (metastatic cancer): conference proceeding.

The HR for the other treatments vs gemcitabine (2 studies; 422 patients) was 1.05 (95% CI 0.85 to 1.30) (Figure 2).

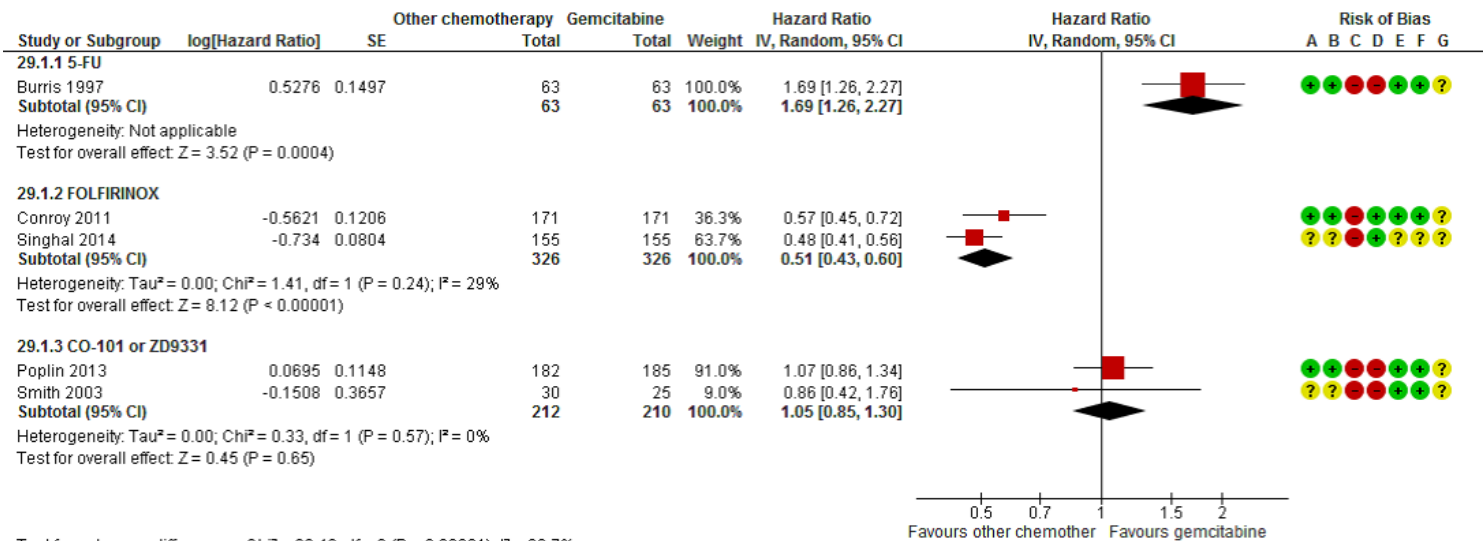


Figure 2 – Forest plot and risk of bias plot for OS of various types of chemotherapy vs gemcitabine

Quality of life

Two studies (both comparing FOLFIRINOX with gemcitabine) addressed this outcome (Conroy 2011; Singhal 2014). In one study 31% of the patients in the FOLFIRINOX group had a definitive decrease in the Global Health Status score and QoL scale (EORTC-QLQ-C30) after six months compared to 66% in the gemcitabine group (HR=0.47; 95% CI 0.30 to 0.70). The other study (presented as a conference abstract) showed that at 6 months 29% of the FOLFIRINOX group had degradation of QoL (type of QoL instrument not mentioned) compared to 59% in the gemcitabine group (hazard ratio, 0.45; 95% CI, 0.29 to 0.68). The pooled HR for definitive degradation of QoL at six months was 0.46 (95% CI 0.35 to 0.61), favouring FOLFIRINOX (Figure 3).

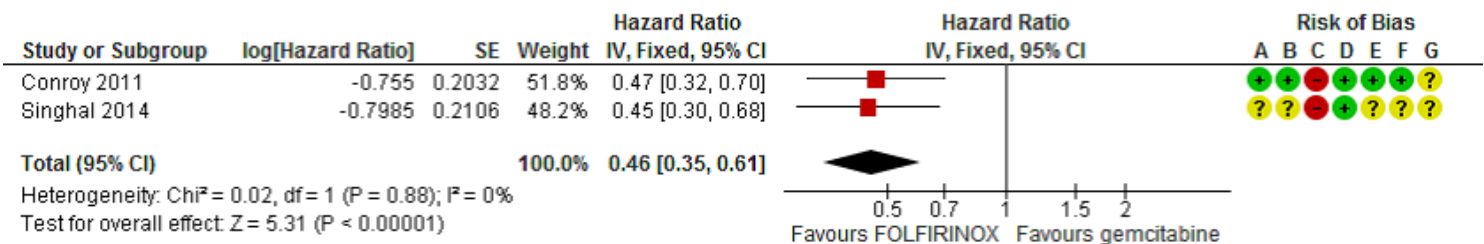


Figure 3 – Forest plot and risk of bias plot for degradation of QoL of FOLFIRINOX vs gemcitabine

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.3 Gemcitabine combinations versus gemcitabine alone

Twenty-five studies in 6277 patients addressed OS (Figure 4). The test for subgroup differences was significant ($P = 0.003$) Therefore, the results are presented by subgroup. For QoL, a meta-analysis was not possible due to the variation in the presentation of the results.

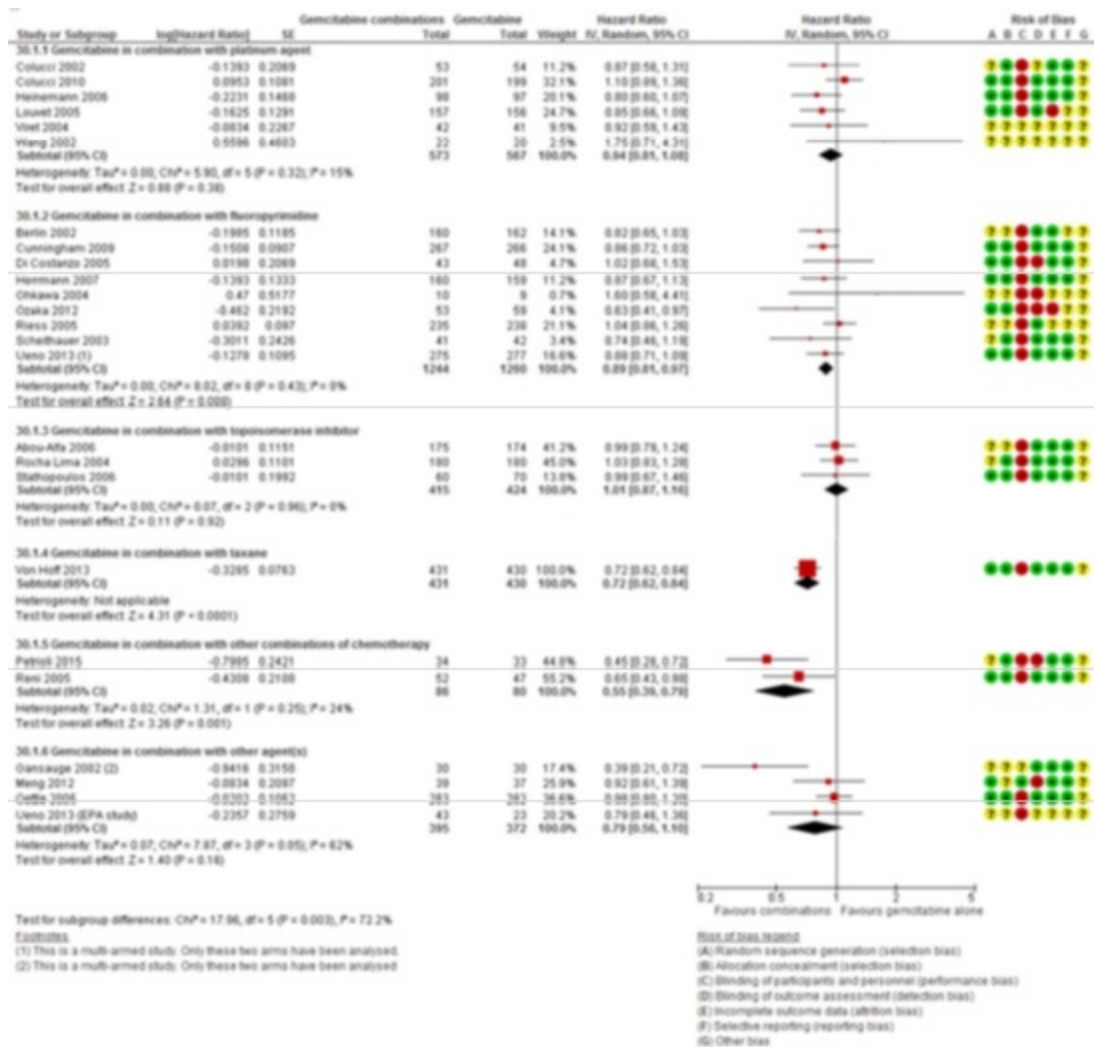


Figure 4 – Forest plot and risk of bias plot for OS of gemcitabine in combination with another agent vs gemcitabine alone

3.1.3.1 Gemcitabine with platinum agent

Overall survival

Six studies (1140 patients) addressed OS. Four included patients with LAPC or MPC and two included patients with LAPC. Cisplatin was the additional treatment in all studies except one, which used oxaliplatin. The HR was 0.94 (95% CI 0.81 to 1.08).

Quality of life

Three studies addressed QoL (Colucci 2010; Heinemann 2006; Viret 2004). Two included patients with LAPC or MPC and one included patients with stage III/IV PC. Cisplatin was the additional treatment in all studies. No significant differences were found in global QoL scores (0.09 vs 6.20; $P = 0.07$; 1 study), the Spitzer index or pain intensity score (1 study) and the EORTC-QLQ C30 scores (1 study).

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.3.2 Gemcitabine with fluoropyrimidine

Overall survival

Ten studies (2718 patients) addressed OS (Berlin 2002; Cunningham; 2009; Di Costanzo 2005; Herrmann 2007; Lee 2017; Ohkawa; 2004; Ozaka 2012; Riess 2005; Scheithauer; 2002; Ueno 2013). Six included patients with LAPC or MPC, one MPC, one advanced PC, one inoperable or MPC and one unresectable PC. The additional treatments were 5-FU (3 studies), capecitabine (4 studies), oral tegafur (S1) (2 studies), tegafur-uracil (UFT) (1 study). The HR was 0.88 (95% CI 0.81 to 0.97).

Quality of life

Five studies addressed QoL (Cunningham; 2009; Di Costanzo 2005; Scheithauer; 2002; Ueno 2013; Bernhard 2008). No significant differences in QoL were found in two studies addressing capecitabine and 5-FU, respectively, in patients with LAPC or MPC. There was improvement in pain response and Karnofsky performance status, but not in weight gain in patients with MPC in the capecitabine arm (1 study; no statistical results presented) and there was statistically significant more improvement in Quality Adjusted Life Years (QALYs) in a study that addressed S1 in patients with LAPC or MPC (0.525 vs 0.401; $P < 0.001$). In the fifth study that addressed capecitabine in patients with inoperable or MPC, no statistically significant differences between the groups in QoL (linear-analogue self-assessment (LASA) indicators) were found over the whole observation period or at any of the assessment periods (1 study).

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.3.3 Gemcitabine with topoisomerase inhibitor

Overall survival

Three studies (839 patients) addressed OS (Abou-Alfa 2006; Rocha Lima 2004; Stathopoulos 2006). These included patients with LAPC or MPC. Additional treatments were irinotecan (2) and exatecan. The HR was 1.01 (95% CI 0.87 to 1.16).

Quality of life

One study addressed QoL (FACT-Hep questionnaires) in patients with LAPC or MPC (Rocha Lima 2004). The additional treatment was irinotecan. No significant differences were observed.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.3.4 Gemcitabine with taxane

Overall survival

One study (862 patients) addressed patients with MPC (Von Hoff 2013). The additional treatment was nab-paclitaxel. The HR was 0.72 (95% CI 0.62 to 0.84). Although there is only one study in this analysis, there was also another study, reported in Chin 2018. In this study of Corrie 2017 gemcitabine plus nab-paclitaxel was used in the control group and published similar OS, PFS and response data.

Quality of life

No study assessed QoL.

3.1.3.5 Gemcitabine with other chemotherapy combinations

Overall survival

Two studies (166 patients) addressed this outcome (Petrioli 2015; Reni 2005). One study included patients with only MPC and one included patients with LAPC or MPC. The additional treatments were gemcitabine/oxaliplatin/capecitabine (GEMOXEL) and cisplatin/epirubicin/gemcitabine and 5-FU, respectively. The HR was 0.55 (95% CI 0.39 to 0.79).

Quality of life

The same two studies addressed also QoL (Petrioli 2015; Reni 2005). Global QoL was more improved in the GEMOXEL group at 2 and 4 months (1 study in patients with MPC). In the other study LAPC or MPC patients in the combination treatment group (cisplatin/epirubicin/gemcitabine and 5-FU) were more likely to have improved emotional functioning, overall QoL, cognitive measures, pain, fatigue, indigestion, dyspnoea, appetite loss and flatulence, but sexual function and body image were better in the gemcitabine alone group.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.3.6 Gemcitabine with other agents

Overall survival

Four studies (767 patients) addressed various other combinations of gemcitabine with additional treatments (Gansauge 2002; Meng 2012; Oettle 2005; Ueno 2013). This applied to the following patients and additional treatments:

- unresectable PC and ukrain (herbal medicine).
- unresectable PC and huachansu (Chinese herbal medicine).
- LAPC or MPC and pemetrexed (chemotherapy).
- advanced PC and eicosapentaenoic acid (EPA) supplement.

The overall HR was 0.79 (95% CI 0.56 to 1.10).

Quality of life

Two studies addressed QoL of various other combinations of gemcitabine and additional therapies (Meng 2012; Oettle 2005). No significant differences in the FACT-G and MD Anderson Symptom Inventory questionnaire were found at eight weeks in a study that addressed huachansu as additional treatment in

patients with unresectable PC. In another study advanced PC patients in the pemetrexed combination arm had lower pain scores, but patients in the gemcitabine alone group had lower financial difficulties and better physical and cognitive functioning.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman (2017) for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.4 Fluoropyrimidine combinations versus fluoropyrimidine alone

Overall survival

Four studies (491 patients) addressed this outcome (Ducreux 2004; Kovach 1974; Maisey 2002; Moertel 1979). One study applied to MPC, two to both LAPC and MPC and one to unresectable PC and measurable disease. Treatments (all vs 5-FU alone) were 5-FU plus oxaliplatin, bis-chloroethylnitrosurea, MMC and streptozocin. The HR was 0.84 (95% CI 0.61 to 1.15) (Figure 5).

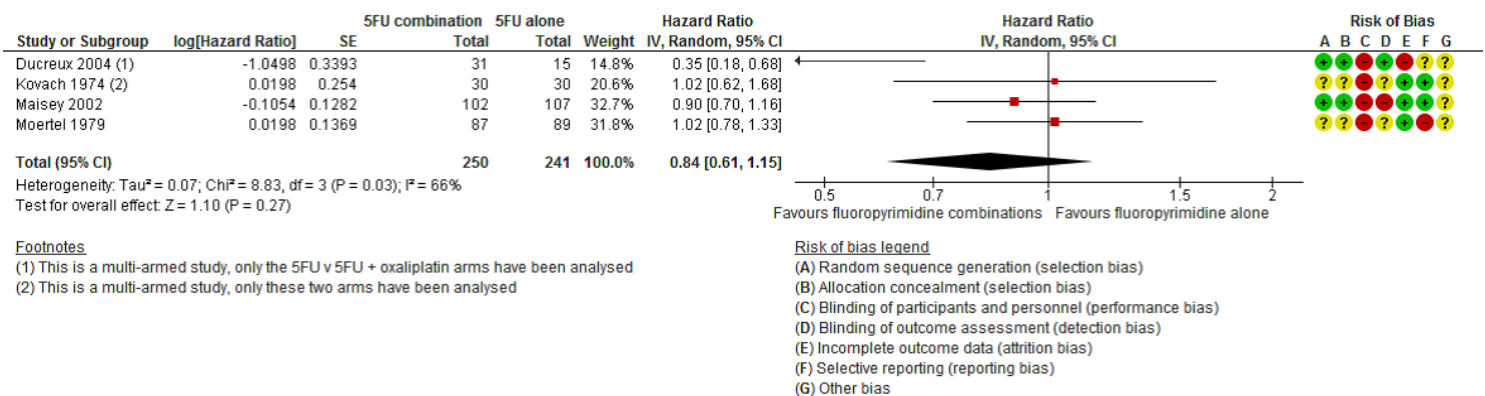


Figure 5 – Forest plot and risk of bias plot for OS of fluoropyrimidine in combination with another agent vs fluoropyrimidine alone

Quality of life

One study comparing infusional 5FU with MMC with 5-FU alone in patients with LAPC or MPC did not demonstrate a difference between the two groups in the EORTC-QLQ C30 questionnaire at baseline, 12 or 24 weeks (Maisey 2002).

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.5 Radiation therapy or chemoradiation therapy

CRT was also part of the inclusion criteria of the included Cochrane review. However, no studies were identified that addressed those interventions.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

3.1.6 Re-resection vs best supportive care, including palliative care

Re-resection was not part of the Cochrane review. An extensive search did not yield any SR, RCT or comparative observational study that addressed re-resection in patients with recurrent or MPC. Many publications of uncontrolled series of patients were identified. However, due to their high risk of bias (especially confounding by indication and selective publication) and the inability of comparing the results thereof directly with those of other interventions or no intervention, these types of studies were not part of this SR.

Quality of the evidence (GRADE)

The working group refers to Veereman 2017 for detailed GRADE evidence profiles for each outcome.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is de systematische literatuuranalyse beschreven in Management of pancreatic cancer Part 4: recurrent and metastatic cancer (Veereman 2017) gebruikt. De literatuuranalyse van Veereman 2017 was gebaseerd op de nog niet gepubliceerde Cochrane review van Chin. Gedurende de ontwikkeling van deze module werd de Cochrane review van Chin gepubliceerd (2018) inclusief een update van de search (zoekdatum tot en met 14 juni 2017). Studies gepubliceerd na de zoekdatum van Veereman 2017 en beschreven in Chin 2018 zijn toegevoegd aan de literatuuranalyse. De PICO luidde als volgt:

Patients: Patients presenting with recurrent/metastatic pancreas cancer (MPC)

Intervention: Chemotherapy, Radiotherapy, Chemoradiotherapy (crt), Re - resection

Control: Best supportive care (BSC), including palliative care

Outcome: Overall survival (OS), Quality of Life (QoL)

De systematische literatuurstudie van Veereman 2017 richtte zich alleen op eerstelijnsbehandeling. Behandeling in de tweede lijn na falen van een eerstelijnsbehandeling werd buiten beschouwing gelaten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte ziektevrije overleving, overleving, progressievrije overleving en kwaliteit van leven voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en complicaties voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

De werkgroep verwijst naar Veereman 2017 en Chin 2018 voor gedetailleerde informatie over het zoek- en selectieproces.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abou-Alfa GKL, Harker R, Modiano G, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(27):4441-7.
- Andren-Sandberg A, Holmberg JT, Ihse I. Treatment of unresectable pancreatic carcinoma with 5-fluorouracil, vincristine, and CCNU. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1983;18(5):609-12.
- Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(15):3270-5.
- Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicentre phase III clinical trial--SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(22):3695-701.
- Burris HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(6):2403-13.
- Chin V, Nagrial A, Sjoquist K, et al. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 20;3:CD011044.
- Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer*. 2002;94(4):902-10.
- Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1645-51.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817-25.
- Cunningham D, Chau I, Stocken DD. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5513-8.
- Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). *British Journal of Cancer*. 2005;93(2):185-9.
- Ducreux M, Mitry E, Ould-Kaci M, et al. Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Annals of Oncology*. 2004;15(3):467-73.
- Frey C, Twomey P, Keehn R, et al. Randomized study of 5-FU and CCNU in pancreatic cancer: report of the Veterans Administration Surgical Adjuvant Cancer Chemotherapy Study Group. *Cancer*. 1981;47(1):27-31.
- Gansauge F, Ramadani M, Pressmar J, et al. NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2002;386(8):570-4.
- Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Annals of Oncology*. 1996;7(6):593-600.
- Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(24):3946-52.
- Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2212-7.
- Huguier M, Barrier A, Valinas R, et al. Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2001;48(39):875-8.
- Kovach JS, Moertel CG, Schutt AJ, et al. Proceedings: A controlled study of combined 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil therapy for advanced gastric and pancreatic cancer. *Cancer*. 1974;33(2):563-7.
- Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3509-16.
- Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI)

fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(14):3130-6.

Meng Z, Garrett CR, Shen Y, et al. Prospective randomised evaluation of traditional Chinese medicine combined with chemotherapy: a randomised phase II study of wildtoad extract plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinomas. *British Journal of Cancer*. 2012;107(3):411-6.

Moertel CG, Engstrom P, Lavin PT, et al. Chemotherapy of gastric and pancreatic carcinoma: a controlled evaluation of combinations of 5-fluorouracil with nitrosoureas and "lactones". *Surgery*. 1979;85(5):509-13.

Nagrial A, Chantrill L, Chin V, et al. Pharmacologic and radiotherapeutic interventions for advanced pancreatic cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Annals of Oncology*. 2005;16(10):1639-45.

Ohkawa S. Randomized controlled trial of gemcitabine in combination with UFT versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2004;22(14 suppl):4131-.

Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2012;69(5):1197-204.

Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, et al. Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a randomized phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;75(4):683-.

Poplin E, Wasan H, Rolfe L, et al. Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4453-61.

Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2005;6(6):369-76.

Riess H, Helm A, Niedergethmann M, et al. A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2005;23(16 suppl):LBA4009-LBA.

Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3776-83.

Scheithauer W, Schull B, Ulrich P, et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology /ESMO*. 2002;14(1):97-104.

Singhal MK, Kapoor A, Bagri PK, et al. A phase III trial comparing of FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. In: *Proceedings of Annals of Oncology 2014*; p. iv210-iv.

Smith D, Gallagher N. A phase II/III study comparing intravenous ZD9331 with gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *European Journal of Cancer*. 2003;39(10):1377-83.

Stathopoulos G, Syrigos P, Aravantinos K, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *British journal of cancer*. 2006;95(5):587-92.

Takada T, Nimura Y, Katoh H, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma: multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(24):2020-6.

Ueno M, Kobayashi S, Ohkawa S, et al. Randomized phase II study of gemcitabine monotherapy versus gemcitabine with an EPA-enriched oral supplement in advanced pancreatic cancer. In: *Proceedings of ASCO Meeting Abstracts*; 2013 17/6/2013; p. e15109-e.

Ueno H, Ioka T, Ikeda M et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(13):1640-8.

Veeraman G, Mohammad NH, Van Leeuwen M, et al. Management of pancreatic cancer Part 4: recurrent and metastatic cancer. *Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*. 2017. KCE Reports 286. D/2017/10.273/32.

Viret F, Ychou M, Lepille D, et al. Gemcitabine in combination with cisplatin (GP) versus gemcitabine (G) alone in the treatment of locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Final results of a multicenter randomized phase II study. ASCO Meeting Abstracts. 2004;22(14 Suppl):4118-.

Von Hoff DD, Ervin TJ, Arena FP, et al. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). ASCO Meeting Abstracts. 2013;31(4 Suppl):LBA148-LBA.

Wang X, Ni Q, Jin M, et al. Gemcitabine or gemcitabine plus cisplatin for in 42 patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. Chinese journal of oncology. 2002;24(4):404-7.

Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;6;387(10018):545-57. Erratum in: Lancet. 2016;6;387(10018):536.

Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Karanikas I, et al. Gemcitabine as palliative treatment in patients with unresectable pancreatic cancer previously treated with placement of a covered metal stent. A randomized controlled trial. Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology. 2008;13(3):341-7.

Behandelvoorkeur bij pijnbestrijding voor lokaal uitgebreid pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur ter bestrijding of voorkoming van pijn bij patiënten met pancreascarcinoom?

Aanbeveling

Geef medicamenteuze behandeling volgens de pijnladder (zie ook richtlijn pijn bij kanker).

Overweeg een kort palliatief radiotherapieschema toe te voegen of een Coeliacus blokkade te verrichten in geval van onvoldoende effect van medicamenteuze pijnbehandeling of bijwerkingen hiervan.

Overwegingen

Voor radiotherapie versus medicamenteuze behandeling:

Er bestaan geen vergelijkende studies waarin het palliatieve effect van radiotherapie is vergeleken met dat van alleen medicamenteuze pijnstilling. Wel zijn er observationele gegevens van een verbetering van pijn Visual Analog scale (VAS) of Numeric Rating Scale (NRS) en/of een reductie van dagelijkse morphine dosis (oral morphine equivalent (OME) daily dose) ten opzichte van baseline. Het betreft hier overwegend studies die tumorcontrole van lokaal uitgebreid pancreascarcinoom tot primair doel hadden met bijvoorbeeld *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT) of hoge doses radiotherapie met of zonder chemotherapie (Buwenge 2018; Tian 2018; Comito 2017; Wolny-Rokicka 2016; Su 2015; Van Geenen 2002; Morganti 2003). De studies rapporteerden als post hoc observatie dat pijn verminderde bij de subgroep van patiënten die pijn hadden. De score van pijn en pijnreductie was wisselend in de verschillende studies (range 34-100%). Een review (Buwenge 2018) over de pijnvermindering na stereotactische radiotherapie beschreef 14 studies (479 patiënten) waarbij 12 van de 14 studies het percentage van pijn response beschreven, met een gemiddelde overall response (compleet en partieel) van 84%. Het niveau van evidence van deze observaties is zeer laag, en een langdurige radiochemotherapie schema of SBRT is niet het eerste waaraan men denkt bij een in opzet palliatieve behandeling tegen pijn.

Er is dus geen vergelijkende evidence voor het palliatieve effect van radiotherapie op pijn bij pancreascarcinoom. Wel zijn er aanwijzingen dat radiotherapie een pijnverminderend of analgetica verminderend effect kan hebben. Aangezien conventionele medicamenteuze pijnstilling vaak onvoldoende effectief is zou in onze visie een kortdurend palliatief radiotherapieschema kunnen worden overwogen.

Voor coeliacus blokkade versus medicamenteuze behandeling:

Mogelijk is te overwegen om de nadelige effecten van medicatiegebruik te bespreken. Een coeliacus blokkade zou de consumptie van pijnmedicatie kunnen verminderen. Arcidiacono 2011 voert een tweetal meta-analyses uit m.b.t. complicaties van medicatiegebruik die mogelijk interessant zijn voor de overwegingen (zie ook de conclusie van Arcidiacono 2011). Afhankelijk van de richting van de overwegingen zijn er mogelijk een aantal relevante artikelen die niet (geheel) aan de selectiecriteria voldeden voor opname in de literatuur analyse:

Patiëntenperspectief

De werkgroep is van mening dat gedeelde besluitvorming noodzakelijk is bij de keuze voor een bepaalde pijnbehandeling. In de module over voorlichting en communicatie is dit proces beschreven.

Onderbouwing

Achtergrond

Pijn is een veel voorkomend symptoom bij patiënten met een pancreascarcinoom. Op het moment van diagnose hebben ongeveer 60-70% van de patiënten pijn. Uiteindelijk ontwikkelt meer dan 90% van de patiënten pijnklachten, die vaak ernstig en invaliderend van aard zijn. De patiënten klagen ofwel van buikpijn met of zonder krampen die naar de rug uitstraalt ofwel van rugpijn die kan uitstralen naar de buik. Soms is de pijn vaag. Er zijn verschillende behandelingen mogelijk: het toedienen van pijnstillers, palliatieve radiotherapie en coeliacus blokkade. Het is momenteel niet duidelijk wat de beste behandeling is.

Conclusies

Geen GRADE	Er konden voor de vergelijking van radiotherapie tegenover enkel een medicamenteuze behandeling geen studies worden geselecteerd die aan de selectiecriteria voldeden.
Laag GRADE	Een coeliacus blokkade i.c.m. een medicamenteuze behandeling resulteert niet in een klinisch relevante reductie van pijn ten opzichte van enkel een medicamenteuze behandeling. <i>Bronnen: Arcidiacono 2011; Gao 2014; Zhong 2014</i>
Laag GRADE	Een coeliacus blokkade i.c.m. een medicamenteuze behandeling zou de consumptie van pijnmedicatie kunnen verminderen ten opzichte van enkel een medicamenteuze behandeling. <i>Bronnen: Arcidiacono 2011; Wyse 2011; Gao 2014; Zhong 2014</i>
Zeer laag GRADE	Er is onvoldoende bewijslast dat de kwaliteit van leven na een coeliacus blokkade i.c.m. een medicamenteuze behandeling tegenover enkel een medicamenteuze behandeling verbetert <i>Bronnen: Kawamata 1996; Wong 2004; Zhang 2008; Wyse 2011; Gao 2014</i>
Geen GRADE	Er konden voor de vergelijking van HIFU tegenover enkel een medicamenteuze behandeling geen studies worden geselecteerd die aan de selectiecriteria voldeden.

Samenvatting literatuur

Beschrijving van studies over radiotherapie

Er konden geen studies worden geselecteerd die aan de selectiecriteria voldeden.

Beschrijving studies over coeliacus blokkade

Zhong 2014 includeerde alleen Engelse onderzoeksrapportages van RCT's die de hevigheid van pijn vergeleken tussen een coeliacus blokkade en een medicamenteuze behandeling in de systematische review. Reviews, niet-gerandomiseerd onderzoek, en studies die de interventie niet vergeleken met een medicamenteuze behandeling werden geëxcludeerd. Er werd uiterlijk tot november 2012 gezocht in MEDLINE, Google Scholar en de Cochrane Library naar relevante studies. Acht studies werden geïnccludeerd en zeven studies werden gebruikt voor meta-analyses. Resultaten van de RCT die niet werd gebruikt voor de meta-analyses werden niet beschreven. Zhong 2014 maakte geen gebruik van een formele risk of bias-tool, maar rapporteerde of er sprake was van randomisatie en blinding voor groepsallocatie. De procedure van de interventie en de in- en exclusiecriteria van de individuele studies werden door Zhong 2014 ook onder risk of bias besproken. Publicatiebias werd beoordeeld aan de hand van funnel plots, waarbij de auteurs tot de conclusie kwamen dat er geen sprake was van publicatiebias. De steekproefgrootte van de interventiegroep varieerde van 10 tot 65 deelnemers, tegenover 10 tot 74 deelnemers in controlegroepen. Het percentage mannen in de groepen varieerde van 40% tot 60% in 5 studies. Twee studies rapporteerden alleen het percentage mannen in de gehele steekproef (62,5% en 70,8%) en voor één studie werden hier geen gegevens over gepresenteerd in de systematische review. De gemiddelde leeftijd varieerde van 58 jaar tot 67 jaar (voor één studie werden er geen leeftijden gepresenteerd). Omdat er een beperkt aantal karakteristieken werd omschreven in de systematische review is het onduidelijk of de steekproeven vergelijkbaar zijn. In de interventiegroepen werden coeliacus blokkades met alcohol injecties (50%-100%) toegediend. Eén studie gebruikte 10ml bupivacaine en 20ml absolute alcohol voor de coeliacus blokkade. Een andere studie beschreef dat er gewoonlijk alcohol werd gebruikt voor de blokkade waardoor het waarschijnlijk is dat enkele deelnemers aan deze studie geen blokkade o.b.v. een alcoholinjectie hebben gehad. Er werd niet beschreven welke injecties er gegeven zouden kunnen zijn wanneer er geen alcohol werd gebruikt. De medicamenteuze behandeling voor de controlegroepen bestond voornamelijk uit morfine, eventueel in combinatie met NSAIDs. Meta-analyses werden uitgevoerd met Comprehensive Meta-Analysis (CMA, versie 2.0) statistische software.

Arcidiacono 2011 includeerde in de systematische review alleen RCT's met een minimale follow-up van 4 weken die een steekproef hadden van deelnemers ouder dan 18 jaar met abdominale of rugpijn vanwege pancreascarcinoom. De interventie moest hierbij een coeliacus blokkade zijn (e.v.t. volgens een chirurgische procedure of een endoscopische ultrageluid geleide neurolyse) en de controle een medicamenteuze behandeling. Abstracts, niet-Engelstalige literatuur, en steekproeven van personen met benigne laesies en/of ernstige (bloed)stollingsveranderingen werden geëxcludeerd. Van januari 1990 tot en met december 2010 werd er in CENTRAL, MEDLINE, GATEWAY en EMBASE gezocht naar relevante studies. Er werden 6 studies geselecteerd (welke ook werden geselecteerd en gebruikt in de meta-analyses van Zhong 2014) en gebruikt voor meta-analyses die een coeliacus blokkade vergeleken met medicamenteuze behandelingen. De referentielijsten van de geïnccludeerde studies werden doorzocht om gemiste relevante studies te identificeren. Om het risico op bias van de geïnccludeerde studies te beoordelen werd er gebruik gemaakt van de Cochrane Risk of Bias Tool. Echter werd hiermee alleen de randomisatie, blinding voor groepsallocatie, en blinding voor interventie beoordeeld. Publicatiebias werd niet beoordeeld. De grootte van de interventiegroepen varieerde van 10 tot 50 deelnemers, tegenover 10 tot 72 deelnemers in de controlegroepen. Het percentage mannen per groep varieerde van 40% tot 60% in 3 studies. Voor 2 studies

werd alleen het percentage mannen over de gehele steekproef gegeven (62.5% en 70.8%) en voor één studie werden er hier geen gegevens over beschreven in de systematische review. De gemiddelde leeftijden varieerden tussen 58 jaar en 68 jaar. Voor één studie werden er geen leeftijden gepresenteerd in de systematische review. Er werd een beperkt aantal karakteristieken gepresenteerd in de systematische review waardoor het onduidelijk is of de steekproeven met elkaar te vergelijken zijn. De interventiegroep kreeg een coeliacus blokkade met een alcohol injectie (50%-100%). De controlegroep ontving een medicamenteuze behandeling met morfine en NSAIDs, echter werden er voor twee studies de medicamenteuze behandeling niet omschreven in de systematische review. Er werd niet beschreven met welke statistische software de meta-analyses werden uitgevoerd.

Gao 2014 voerde in China een RCT uit die een groep mensen die coeliacus neurolysis ondergingen en pijnmedicatie ontvingen vergeleek met een groep mensen die een schijningreep (i.e. injectie in het lumen van de maag) en pijnmedicatie ontvingen. De interventiegroep bestond uit 68 deelnemers (seksverdeling onbekend) die gemiddeld 65,5 (SD: 10,2) jaar oud waren en 67,9 (SD: 3,1) kilogram wogen. De controlegroep had 32 deelnemers (seksverdeling onbekend) van gemiddeld 66,6 (SD: 9,9) jaar oud met een gewicht van 68,1 (SD: 2,8) kilogram. Beide groepen hadden vergelijkbare pijnscores op de baseline (interventiegroep: 7,5 [SD: 0,4]; controlegroep 7,4 [SD: 0,5]). Het was onduidelijk hoe de randomisatie en de eventuele blinding voor groepsallocatie tot stand zijn gekomen.

Wyse 2011 voerde een RCT in Canada uit om de effecten van een coeliacus neurolysis met tevens het voorschrijven van pijnmedicatie te vergelijken met enkel het voorschrijven van pijnmedicatie. De interventiegroep bestond uit 49 deelnemers (26 mannen; 23 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 66,6 (SD: 9,32) jaar. Deze groep had een baseline Morphine Equivalent (MEQ, 30mg morfine = 1 MEQ) van 41,9 (SD: 74,1) MEQ en een gemiddeld bestaande duur van de pijn van 8,6 (SD: 5,4) weken. De controlegroep bevatte 49 deelnemers (21 mannen; 28 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 66,5 (SD: 10). De MEQ consumptie in deze groep was op de baseline 36,8 (SD: 61,7) MEQ, waarbij de een gemiddeld bestaande duur van pijn 9,6 (SD: 8,4) weken was. Er werd niet aangegeven wat de MEQ consumptie per tijdseenheid was en het was onduidelijk hoe er werd omgegaan met de blinding voor groepsallocatie, de blinding voor de zorggevers (i.e. de voorschrijver van de pijnmedicatie) en met de blinding van deelnemers.

Beschrijving studies over HIFU

Er konden geen studies worden geselecteerd die aan de selectiecriteria voldeden.

Resultaten van studies over radiotherapie

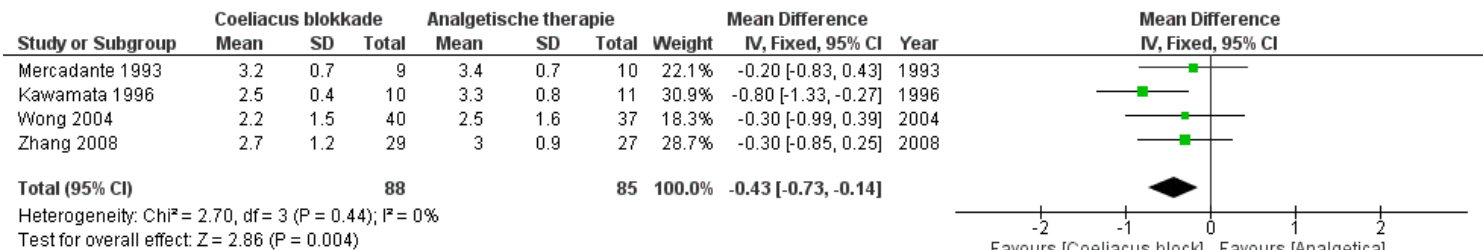
Er konden geen resultaten van studies worden beschreven die aan de selectiecriteria voldeden.

Resultaten van studies over coeliacus blokkade

Pijn

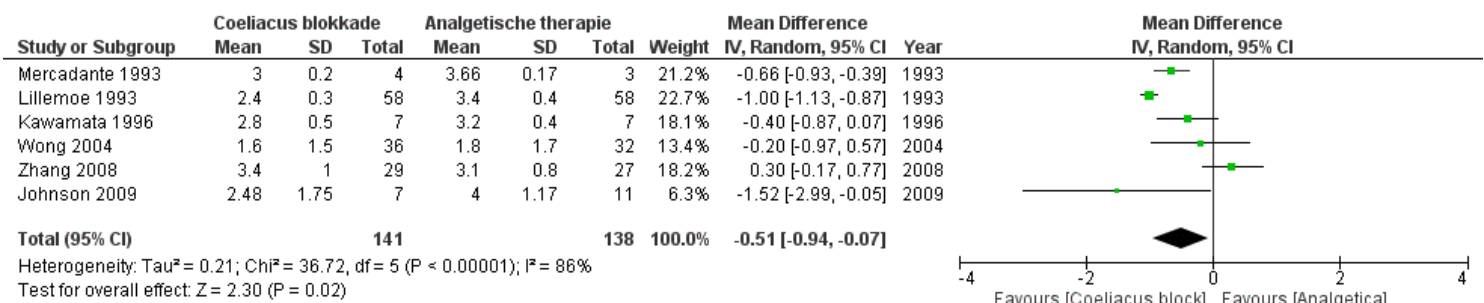
Zowel Zhong 2014 als Arcidiacono 2011 includeerden dezelfde 4 studies om het effect van een coeliacus blokkade op pijn af te zetten tegenover het effect van een medicamenteuze behandeling op pijn na 4 weken. Pijn werd in alle studies gemeten op een 0-10 schaal, waarbij 0 voor 'geen enkele pijn' staat en 10 voor 'maximale pijn'. Voor de meta-analyses werden in beide systematische reviews hoogstwaarschijnlijk een verschillend statistisch software pakket gebruikt, waardoor de in de manuscripten gerapporteerde uitkomsten

enigszins van elkaar verschillen. Zhong 2014 rapporteerde een gemiddeld gepoold verschil van -0.382 punten in het voordeel van een coeliacus blokkade (SE=0,136, fixed effects model, I^2 : 0%), maar vermeldde hierbij niet het betrouwbaarheidsinterval rondom de effectschatter en hoeveel deelnemers er in de analyse zaten. Arcidiacono 2011 vond een gemiddeld gepoold verschil van -0,43 (95%BHI: -0,73 tot -0,14, n=88 in de interventiegroep, n=85 in controlegroep, fixed effects model, I^2 : 0%). Zie Figuur 1 voor de bijbehorende forest plot.



Figuur 1 – Forest plot van de pijnscore (VAS) na 4 weken.

Zhong 2014 gebruikte zes studies voor de meta-analyse om na acht weken de pijnstillende effecten van een coeliacus blokkade te vergelijken met een medicamenteuze behandeling. Pijn werd in de geïncludeerde studies om een schaal van 0 tot 10 gemeten, waarbij 0 voor 'geen enkele pijn' stond en 10 voor 'maximale pijn'. Er werd een gemiddeld gepoold verschil gevonden van -0,265 punten in het voordeel van een coeliacus blokkade (SE=0,217, random effects model, I^2 : 92%). In Figuur 2 werd de meta-analyse van Zhong 2014 volgens een ander statistisch model uitgevoerd, waarbij er een gemiddeld verschil van -0.51 punten werd gevonden in het voordeel van een coeliacus blokkade (95%BHI: -0,94 tot -0,07, n=141 in de interventiegroep, n=138 in de controlegroep, random effects model I^2 =86%). Arcidiacono 2011 includeerde vijf van de zes studies die Zhong 2014 ook includeerde voor de meta-analyse over pijn na acht weken en vond daarmee een gemiddeld verschil van -0,44 punten in het voordeel van een coeliacus blokkade (95%BHI: -0,89 tot 0,01, n=134 in de interventiegroep, n=127 in de controlegroep, random effects model, I^2 =89%).

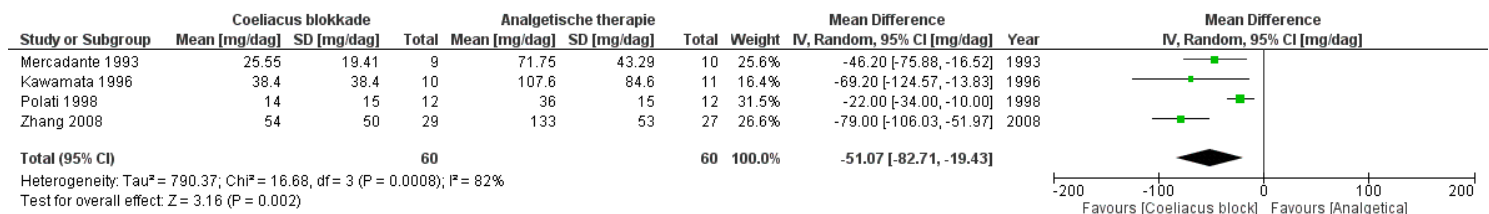


Figuur 2 – Forest plot van de pijnscore (VAS) na 8 weken.

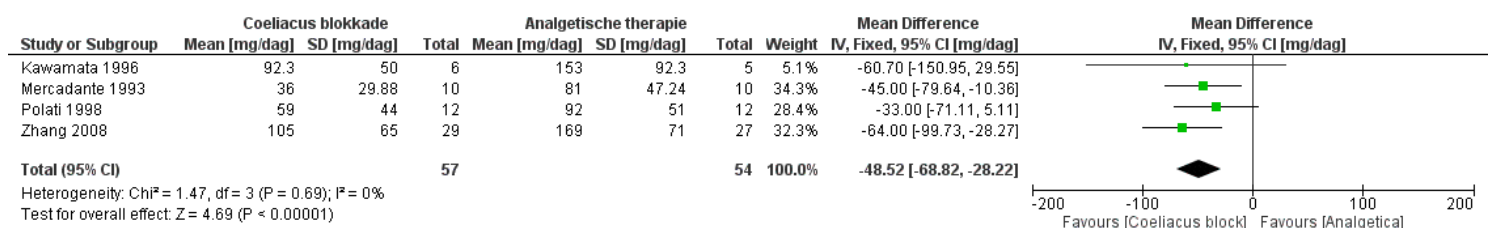
Gao 2014 vond na 3 maanden een significant verschil tussen de pijnbeleving van de groep die een coeliacus blokkade had ontvangen (VAS≈4) en de groep die de schijnoperatie hadden ontvangen (VAS≈7). Er werd een p-waarde van kleiner dan 0,05 gevonden (p<0,05, geen exacte p-waarde gerapporteerd). De VAS-scores van de groepen werden niet numeriek gerapporteerd, waardoor de eerdergenoemde VAS-scores een benadering uit een staafdiagram zijn. Gao 2014 kon vanwege de duur van de follow-up niet worden opgenomen in de meta-analyses.

Reductie van pijnmedicatie

Zhang 2014 gebruikte 5 studies voor de meta-analyse om de hoeveelheid opioïde inname op 4 weken en bij het laatste gebruik te vergelijken bij mensen die een coeliacus blokkade hadden ondergaan en bij mensen die een medicamenteuze behandeling voorgeschreven kregen. Van de 5 geïncludeerde studies waren 4 studies gelijk aan de geïncludeerde studies in de meta-analyses van Arcidiacono 2011. De vijfde, toegevoegde, studie in Zhong 2014 rapporteerde medianen die in de meta-analyse als gemiddelde zijn gebruikt. Het is onduidelijk of de gebruikte standaarddeviatie van de oorspronkelijk gerapporteerde interkwartiel-afstanden zijn afgeleid. Hierdoor werd er gekozen om de resultaten van deze meta-analyses niet te presenteren in de richtlijn. Arcidiacono 2011 gebruikte 4 studies om na 4 weken (Figuur 3) en op de dag voor overlijden (Figuur 4) het opioïde gebruik te vergelijken tussen mensen die een coeliacus blokkade hadden ondergaan en mensen die een medicamenteuze behandeling ontvingen. Na 4 weken werd er een gemiddeld gepoold verschil van -55,07 mg/dag gevonden ten voordele van een coeliacus blokkade (95%BHI: -82,71 tot -19,43, $n=60$ in de interventiegroep, $n=60$ in de controlegroep, random effects model, $I^2=92\%$). Het gemiddelde gepoolde verschil van de opioïde inname op de laatste dag voor overlijden bedroeg -48.52 mg/dag in het voordeel van een coeliacus blokkade (95%BHI: -68.82 tot -28.22, $n=57$ in de interventiegroep, $n=54$ in de controlegroep, fixed effects model, $I^2=0\%$).



Figuur 3 – Forestplot van opioïde gebruik (mg/dag) na 4 weken



Figuur 4 – Forestplot van opioïde gebruik (mg/dag) op de laatste dag voor overlijden.

Gao 2014 rapporteerde een significante percentuele reductie van pijnmedicatiegebruik tussen de interventie en controlegroep na 3 maanden voor NSAIDs (interventiegroep -66.1% [SD: 0,3]; controlegroep -11,5% [SD: 0,6], $p < 0,05$), morfine (interventiegroep -88.9% [SD: 0,4]; controlegroep -12.3% [SD: 0,5], $p < 0,01$), oxycondone (interventiegroep -78.2% [SD: 1,2]; controlegroep -9,8% [SD: 0,3], $p < 0,05$), en overige pijnmedicatie (interventiegroep -88,4 [SD: 1,7], controlegroep -6,6 [SD: 1,1], $p < 0,05$).

Wyse 2011 vond na 3 maanden een gemiddeld verschil van -49,6 (95%BHI: -127,5 tot 7,0) MEQ tussen de interventie- en controlegroep. Er werd geen significant verschil gerapporteerd ($p=0,10$).

Gao 2014 en Wyse 2011 konden door variatie in de gerapporteerde uitkomstmaat en de duur van follow-up niet worden opgenomen in de meta-analyses.

Kwaliteit van leven

Resultaten met betrekking tot kwaliteit van leven werden niet in de systematische reviews van Zhong 2014 en Arcidiacono 2011 gepresenteerd. De onderstaande data over kwaliteit van leven werd uit de individuele studies gehaald die Zhong 2014 includeerde. Vier studies uit Zhong 2014 rapporteerden over kwaliteit van leven.

Wyse 2011 vond na 1 en 3 maanden geen significante verschillen in kwaliteit van leven tussen patiënten die een coeliacus blokkade ondergingen en patiënten die een medicamenteuze behandeling kregen (geen p-waarde gerapporteerd). Kwaliteit van leven werd gemeten met de Digestive Disease Questionnaire (DDQ-15). De interventiegroep had na 1 maand een gemiddelde vooruitgang van 15% ten opzichte van de baseline en een vooruitgang van 19% na 3 maanden. In de controlegroep was dit 8% na 1 maand en 18% na 3 maanden.

Om de kwaliteit van leven te beoordelen gebruikte Zhang 2008 een vragenlijst die eetlust, slaap, en communicatie scoorde op een 0 tot 10 schaal (0 is geen verstoring, 10 is maximale verstoring). Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden (geen p-waarde gerapporteerd).

Wong 2004 gebruikte de Functional Assessment of Cancer Therapy scale for Pancreatic Cancer (FACT-PA) om de kwaliteit van leven te beoordelen en drukte de scores als percentage van het maximale puntenaantal uit. Over de loop van 24 weken was de range van gemiddelde scores 50.5% (SD:15) tot 70.4% (SD: 15.5) voor de mensen die een coeliacus blokkade hadden ondergaan, tegenover 60.9% (SD: 17.5) tot 64.2% (SD: 17.1) voor de mensen die een medicamenteuze behandeling ondergingen. Er werden geen significante verschillen gezien tussen de groepen over het verloop van 24 weken ($p=0.46$).

Kawamata 1996 gebruikte een visueel analoge schaal (VAS, schaal: 0-10) om de kwaliteit van leven te beoordelen. Na 2 weken scoorde de groep die een coeliacus blokkade hadden ondergaan gemiddeld 5.4 punten (SD: 1.7), tegenover 5.5 punten (SD: 1.8) in de groep mensen die een medicamenteuze behandeling ondergingen. De groep die een coeliacus blokkade had ondergaan had na 8 weken een gemiddelde score van 4.6 punten (SD: 1.1), tegenover 4.0 punten (SD: 0.7) in de groep die een medicamenteuze behandeling ontving. Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden (geen p-waarde gerapporteerd). Kawamata 1996 gebruikte ook een eigen-geconstrueerde vragenlijst om de kwaliteit van leven mee te meten. Met deze vragenlijst werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden (geen p-waarde gerapporteerd).

Gao 2014 gebruikte de Quality of Life (QLQ-C30) vragenlijst om de kwaliteit van leven te meten. Op de baseline werden er geen significante verschillen tussen de groepen gevonden (geen p-waarde gerapporteerd). Er werd na 3 maanden een significant verschil gevonden ($p<0,05$, geen exacte p-waarde gerapporteerd) in het voordeel van de groep mensen die een coeliacus blokkade en pijnmedicatie hadden ontvangen (QLQ-C30 score: 65,6 [SD: 0,4]) tegenover de groep mensen die een schijnbehandeling en pijnmedicatie hadden ontvangen (QLQ-C30 score: 51.3 [SD: 0,5]).

Resultaten van studies over HIFU

Er konden geen resultaten van studies worden beschreven die aan de selectiecriteria voldeden.

Bewijskracht van de literatuur

Om de imprecisie van de uitkomstmaat 'pijn' te kunnen beoordelen werd er een steekproefgrootteberekening gemaakt, gezien de steekproef minder dan 2000 deelnemers bevatte. De vier studies die Arcidiacono 2011 gebruikte voor het verkrijgen van de gepoolde schatter voor pijn na 4 weken werden als uitgangspunt genomen. Op basis van deze vier studies was de gemiddelde pijn in de coeliacusblokkade groep 2.65 punten (gepoolde SD: 1.26, n=88) tegenover 3.05 punten (gepoolde SD: 1.24, n=85) in de controlegroep. De effectgrootte werd berekend met $E = (\text{Mean}_{\text{groep2}} - \text{Mean}_{\text{groep1}}) / \text{SD}_{\text{pooled}}$ en was daarmee 0.32. De steekproefgrootte werd berekend aan de hand van de formule: $N = AB / (E / \text{SD}_{\text{pooled}})^2$ met $\alpha = 0.05$ en $\beta = 0.2$, waarbij $A = (1/\text{proportie}_{\text{groep1}} + 1/\text{proportie}_{\text{groep2}})$ en $B = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2$. Dit resulteerde in $N = (4 \times 7.84) / (0.32 / 1.25)^2 = 31.36 / 0.256^2 = 478.52 \approx 479$, wat een benodigde steekproef van 240 en 239 deelnemers in respectievelijk twee studie armen weergeeft.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'pijn' is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: het aantal factoren met een risico op bias is beperkt beoordeeld [Zhong 2014: geen formele RoB-tool, Arcidiacono 2011: slechts enkele RoB onderdelen]; het risico op bias in de beoordeelde factoren is veelal onduidelijk) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'reductie van pijnmedicatie' is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias: het aantal factoren met een risico op bias is beperkt beoordeeld [Zhong 2014: geen formele RoB-tool, Arcidiacono 2011: slechts enkele RoB onderdelen]; het risico op bias in de beoordeelde factoren is veelal onduidelijk) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (2 niveaus voor risk of bias: het aantal factoren met een risico op bias is beperkt beoordeeld [Studies uit Zhong 2014: geen formele RoB-tool]; het risico op bias in de beoordeelde factoren is veelal onduidelijk) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de voor- en nadelen van palliatieve radiotherapie, coeliacusblokkade, of HIFU op de ervaren pijn, het medicatiegebruik, en de kwaliteit van leven bij patiënten met irresectabel pancreas carcinoom ten opzichte van patiënten die enkel medicamenteus behandeld worden?

P: Patiënten met pancreascarcinoom met een irresectabele tumor

I: Radiotherapie, coeliacusblokkade, HIFU

C: medicamenteuze pijnstilling

O: Pijn (VAS), reductie van pijnmedicatie, kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte pijn en reductie van pijnmedicatie de voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en kwaliteit van leven voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Tevens werden er a priori geen follow-up momenten bepaald, maar werden de in de studies gehanteerde follow-up duur gebruikt.

De werkgroep definieerde 2 punten (NRS, schaal: 0-10 punten) of 20 millimeter (VAS, schaal: 0-100 millimeter) als een klinisch (patiënt) relevant verschil voor pijn.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 20-11-2017 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 1995 naar systematische reviews en randomized controlled trials die radiotherapie, coeliacus blokkade, of HIFU vergeleken met een medicamenteuze behandeling tegen pijn bij personen met een irresectabele pancreas carcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 230 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: Deelnemers hadden een irresectabel pancreas carcinoom, Radiotherapie/coeliacus blokkade/HIFU ter pijnstilling werd vergeleken met medicamenteuze pijnstilling, en in de studie werd ten minste één van de volgende uitkomstmaten gemeten en gerapporteerd: pijn, reductie van pijnmedicatie, kwaliteit van leven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 30 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 24 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 6 studies definitief geselecteerd (2 systematische reviews en 4 RCT's). Twee van de geselecteerde RCT's (Johnson 2009, Wong 2004) werden ten minste in één van de meta-analyses van de geselecteerde systematische reviews gebruikt (Zhong 2014, Aricidiacono 2011), waardoor deze RCT's in de evidencetabel onder de betreffende systematische reviews werden beschreven. Een andere geselecteerde RCT (Wyse 2011) werd ook opgenomen in de systematische review van Zhong 2014, maar deze werd niet gebruikt in de gepresenteerde analyses. De RCT van Wyse 2011 werd daarom in deze richtlijn apart beschreven in literatuursamenvatting, de resultaten en in de tabellen.

Twee systematische reviews (à 6 en 8 geïncludeerde studies) en twee RCT's werden opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, et al. (2011) Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev.;(3):CD007519. doi: 10.1002/14651858.CD007519.pub2. Review. PubMed PMID: 21412903.

Buwenge M, Macchia G, Arcelli A, et al. (2018) Stereotactic radiotherapy of pancreatic cancer: a systematic review on pain

relief. *J Pain Res*;11:2169-2178.

Comito T, Cozzi L, Zerbi A, et al. (2017) Clinical results of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the treatment of isolated local recurrence of pancreatic cancer after R0 surgery: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol*;43:735742.

Geenen RC van, Keyzer-Dekker CM, van Tienhoven G. (2002) Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. *World J Surg*;26:715720.

Johnson CD, Berry DP, Harris S, et al. (2009) An open randomized comparison of clinical effectiveness of protocol-driven opioid analgesia, celiac plexus block or thoracoscopic splachnicectomy for pain management in patients with pancreatic and other abdominal malignancies, *Pancreatology*;9(6):755-63. doi: 10.1159/000199441. Epub 2010 Jan 15. PubMed PMID: 20090396.

Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, et al. (1996) Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain*;64(3):597-602. PubMed PMID: 8783327.

Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. (1993) Chemical splachnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg*;217(5):447-55; discussion 456-7. PubMed PMID: 7683868; PubMed Central PMCID: PMC1242819.

Mercadante S. (1993) Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain*;52(2):187-92. PubMed PMID: 8455966.

Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al. (2003) Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. *J Palliat Care*;19:258262.

Polati E, Finco G, Gottin L, et al. (1998). Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg*;85(2):199-201. PubMed PMID: 9501815.

Su TS, Liang P, Lu HZ, et al. (2015) Stereotactic body radiotherapy using CyberKnife for locally advanced unresectable and metastatic pancreatic cancer. *Worl J Gastroenterol*;21:81568162.

Tian Q, Zhang F, Wang Y. (2018) Clinical assessment of palliative radiotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Radiother*;pii: S1278-3218 [Epub ahead of print].

Wolny-Rokicka E, Sutkowski K, Grzadziel A, et al. (2016) Tolerance and efficacy of palliative radiotherapy for advanced pancreatic cancer: a retrospective analysis of single-institutional experiences. *Mol Clin Oncol*;4:10881092.

Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. (2004) Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*;291(9):1092-9. PubMed PMID: 14996778.

Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al (2011). Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*;29(26):3541-6. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2750. Epub 2011 Aug 15. PubMed PMID: 21844506.

Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. (2008) Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. *Dig Dis Sci*;53(3):856-60. Epub 2007 Aug 4. PubMed PMID: 17676392.

Zhong W, Yu Z, Zeng JX, et al. (2014) Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pain Pract*;14(1):43-51. doi: 10.1111/papr.12083. Epub 2013 May 20. PubMed PMID: 23682788.

Preoperatief en palliatief stenten bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Welke (palliatieve) behandeling heeft de voorkeur bij galwegobstructie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welk type stent moet er preoperatief geplaatst worden indien endoscopische drainage geïndiceerd is?
2. Kan een geplaatste plastic stent blijven zitten of moet er een ander type stent worden geplaatst wanneer blijkt dat de patiënt palliatief is geworden?

Aanbeveling

Gebruik bij voorkeur bij indicatie voor preoperatieve drainage een zelf-ontplooiende bedekte metalen stent.

Vervang bij voorkeur een plastic stent voor een metalen stent bij palliatieve patiënten die- in redelijke tot goede conditie verkeren.

Overwegingen

Het preoperatief plaatsen van een stent is geen standaard beleid (zie de module Organisatie van zorg). Lee 2018 toonde in een systematische review en netwerk meta-analyse van 32 studies aan dat het niet verrichten van preoperatieve biliaire drainage de beste “behandel” strategie en te verkiezen boven interne drainage van de galwegen met een plastic of metalen stent of externe drainage met een percutane transhepatische drain.

Preoperatief stenten wordt toegepast bij patiënten die zich presenteren met een zeer hoog bilirubine of cholangitis, bij patiënten die vanwege matige conditie of wachttijden niet snel geopereerd kunnen worden en bij patiënten die worden voorbehandeld met neo-adjuvante therapie voor chirurgie.

Bij het endoscopisch plaatsen van een stent zijn er twee mogelijkheden: een plastic stent met een buitendiameter van 3mm of een metalen stent met een buiten diameter van 10mm, al dan niet bedekt met een membraan (covered vs. uncovered).

De kosten van deze twee soorten stents lopen zeer uiteen en metalen stents zijn plusminus een factor 10 duurder. Tegelijkertijd is de duur van doorgankelijkheid van een metalen stent duidelijk beter dan die van een plastic stent en daarmee het risico op stentverstopping en een cholangitis lager.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van bewijs

Goed gerandomiseerd onderzoek ontbreekt, maar wel zijn er enkele studies die de suggestie geven dat een metalen stent de voorkeur heeft.

Voor wat betreft de eerste uitgangsvraag omtrent preoperatieve biliaire drainage, vond Song 2016 geen significant verschil in de duur van doorgankelijkheid tussen plastic en metalen stents. Tol 2015 en Sampaziotis 2015 vonden wel een significant verschil voor metalen stents t.o.v. plastic voor wat betreft doorgankelijkheid en complicaties. Deze studies ondersteunen daarmee de suggestie dat metalen stents betere resultaten qua doorgankelijkheid en complicaties hebben dan plastic. Daarom is het goed te verdedigen bij preoperatieve drainage een metalen stent te gebruiken.

Voor de tweede vraag, of een plastic stent in een palliatief traject vervangen dient te worden door een metalen stent, werden geen studies gevonden. Wel is duidelijk dat de duur van doorgankelijkheid van metalen stents langer is dan van plastic stents. Daarmee lijkt het voor patiënten die chemotherapie gaan krijgen, aan te bevelen de plastic stent te vervangen door een metalen stent.

Plastic stents hadden in de studie van Sampaziotis een doorgankelijkheidsduur van ruim 30 dagen, tegenover ruim 100 dagen voor metalen stents. Tol vond bij plastic stents bij 2 van de 4 patiënten complicaties en bij metalen stents slechts bij 1 van de 4. Dit zijn vrij grote effecten die vervanging bij patiënten in redelijke conditie verantwoord maken.

Aanvullende argumenten

Het inbrengen van een stent bij galwegobstructie door een pancreastumor, lijkt een logische handeling. Immers de meeste patiënten presenteren zich met icterus en historisch was het oplossen van de icterus de standaard alvorens een eventuele definitieve behandeling werd gestart. Ratio daarachter was de overtuiging dat de icterus een negatief effect op de eventuele chirurgische uitkomst zou hebben. Echter met het verbeteren van de operatieve technieken en het drastisch verminderen van de mortaliteit van de operatie, is de vanzelfsprekendheid van het plaatsen van een stent in de galwegen verdwenen. Want inmiddels is duidelijk dat de voordelen van stentplaatsing niet meer opwegen tegen de nadelen in de vorm van complicaties en noodzaak tot reïnterventies, indien patiënten niet diep icterisch zijn of een cholangitis hebben.

Waarden en voorkeuren van de patiënt

Vanuit het oogpunt van de patiënt is elke reïnterventie voor cholangitis door stentverstopping een ongewenste gebeurtenis en dus zullen patiënten altijd kiezen voor de stent die het langst blijft functioneren en dus gepaard gaat met het minste aantal reïnterventies. Waarschijnlijk zullen veel patiënten met een plastic stent, die in redelijk tot goede conditie zijn, na goede uitleg kiezen voor een electieve wisseling van hun plastic stent voor een metalen stent.

Patiënten platform Living With Hope Foundation (LWHF) vindt gezamenlijke besluitvorming oftewel "shared decision making" (gedeelde besluitvorming) een essentieel onderdeel van het zorgproces. De behandelaar dient de patiënt op een eenvoudige manier de opties inzichtelijk te maken, zodat patiënt en arts samen een gewogen keuze kunnen maken. Deze gewogen keuze kan leiden tot een andere behandeling of zelfs tot het afzien van de behandeling.

Gedeelde besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grotere mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning. Uitgebreide informatie over gedeelde besluitvorming is te vinden in de module 'Voorlichting en Communicatie'.

Kosten

Alhoewel de kosten van een metalen stent ongeveer 10 maal zo hoog zijn (rond €1000 voor een metalen stent vs. max €100 voor een plastic stent), is dit kostenverschil in de totale behandeling van een patiënt met een pancreascarcinoom beperkt. Aangezien verstopping van de stent meestal gepaard gaat met ziekenhuisopname, wordt het prijsverschil snel ongedaan gemaakt door de hoge kosten van een ziekenhuisopname van enkele dagen gecombineerd met een spoed interventie. Verder is de overleving van

patiënten met een pancreascarcinoom de laatste jaren verbeterd en hierdoor wordt de doorgankelijkheidsduur van de stent belangrijker want bij langere overleving is de kans op meer (kostbare) reïnterventies groter.

Song adviseert plastic stents te gebruiken, echter deze suggestie is alleen op kosteneffectiviteit in de lokale (Zuid-Koreaanse) situatie gebaseerd.

Aanvaardbaarheid

Het mogelijke voordeel gaat niet gepaard met nadelen voor de patiënt, behalve de kosten van de stent.

Haalbaarheid/implementatie

Tot slot is voor het plaatsen van metalen of plastic stents de benodigde expertise gelijk. Elke MDL-arts die ERCP's verricht in Nederland kan zowel plastic als metalen stents plaatsen bij deze patiëntengroep.

Onderbouwing

Achtergrond

Verreweg de meeste patiënten met een pancreaskopcarcinoom, presenteren zich met icterus ten gevolge van tumor compressie of tumor infiltratie van de ductus choledochus. In de laatste 25 jaar was het gebruikelijk de icterus te behandelen middels het plaatsen van een stent middels ERCP (Endoscopische Retrograde Cholangio-Pancreaticografie). Hiermee werd beoogd patiënt in betere conditie voor een operatie te brengen. Bij patiënten die niet meer voor operatie in aanmerking kwamen, was de stent onderdeel van palliatieve behandeling.

Conclusies

<p>zeer laag GRADE</p>	<p>We zijn onzeker over het effect van preoperatief stenten met een onbedekte zelf-uitzetbare metalen stent of een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent op de functionele duur van de stent ten opzichte van preoperatief stenten met een plastic stent.</p> <p><i>Bron: Sampaziotis 2015</i></p>
<p>zeer laag GRADE</p>	<p>We zijn onzeker over het effect van preoperatief stenten met een onbedekte zelf-uitzetbare metalen stent of een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent op de algehele complicaties ten opzichte van preoperatief stenten met een plastic stent.</p> <p><i>Bronnen: Tol 2016; Sampaziotis 2015</i></p>
<p>zeer laag GRADE</p>	<p>We zijn onzeker over het effect van preoperatief stenten met een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent op de complicaties gerelateerd aan preoperatieve drainage ten opzichte van preoperatief stenten met een plastic stent.</p> <p><i>Bronnen: Tol 2016</i></p>

zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over het effect van preoperatief stenten met een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent op de complicaties na chirurgie ten opzichte van preoperatief stenten met een plastic stent.</p> <p><i>Bronnen: Tol 2016)</i></p>
zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over het effect van preoperatief stenten met een onbedekte zelf-uitzetbare metalen stent of een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent op de duur van overleving ten opzichte van preoperatief stenten met een plastic stent.</p> <p><i>Bron: Sampaziotis 2015</i></p>
zeer laag GRADE	<p>We zijn onzeker over het effect van preoperatief stenten met een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent op de mortaliteit ten opzichte van preoperatief stenten met een plastic stent.</p> <p><i>Bron: Tol 2016</i></p>
geen GRADE	<p>Er konden geen studies worden geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden en tevens kwaliteit van leven als uitkomstmaat beschouwden voor de zoekvraag over preoperatieve stenting.</p>
geen GRADE	<p>Er konden geen studies worden geselecteerd die aan de inclusiecriteria voor de zoekvraag over palliatieve drainage voldeden.</p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies preoperatieve stenting

Tol 2016 onderzocht in Nederland in een multicenter vergelijkend cohortstudie de (on)gunstige effecten van het preoperatief plaatsen een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent ten opzichte van een plastic stent. De stents werden in beide gevallen tijdens endoscopische retrograde cholangiopancreatografie geplaatst en deelnemers werden 120 dagen gevolgd. De interventiegroep (n=49, 51% mannen) ontving de volledig bedekte metalen stent en had een gemiddelde leeftijd van 67,5 jaar (SD: 8,1) met een gemiddeld bilirubine niveau van 176 µmol/l (SD: 62.1). Van de deelnemers in de interventiegroep was 96% gediagnosticeerd met een pancreascarcinoom en 2% met een intraductaal papillair mucineus neoplasma (de overige 2% werd niet gerapporteerd). De controlegroep (n=102, bestaande uit 52% mannen) ontving een 10Fr plastic stent en had een gemiddelde leeftijd van 64.7 (SD: 10.5) jaar met een gemiddeld bilirubine niveau van 154 µmol/l (SD: 59.5). In de controlegroep waren 90% van de deelnemers met een pancreascarcinoom gediagnosticeerd, 1% met een neurocristine tumor, en 9% met een goedaardige laesie. Eén persoon uit de interventiegroep weigerde chirurgie na de preoperatieve stenting.

Sampaziotis 2015 onderzocht met een retrospectief onderzoek in het Verenigd Koninkrijk de (on)gunstige

effecten van drie typen stents die preoperatief geplaatst werden tijdens endoscopische retrograde cholangiopancreatografie. De eerste groep ontving een onbedekte zelf-uitzetbare metalen stent ($n = 99$). Deze groep had een mediane leeftijd van 77 jaar (95%BHI: 73-81) en bestond voor 45% uit mannen. In deze groep hadden 78,79% de diagnose pancreascarcinoom. De onbedekte metalen stent werd niet geplaatst bij mensen die eventueel in aanmerking zouden komen voor een resectie. De tweede groep ($n = 64$) ontving een volledig bedekte zelf-uitzetbare metalen stent en had een mediane leeftijd van 73,5 jaar (95%BHI: 71-78). Deze groep bestond voor 41% uit mannen en hadden 89,06% van de patiënten de diagnose pancreascarcinoom. Uiteindelijk onderging 15,63% chirurgie na de preoperatieve stenting in deze groep. De derde groep ($n = 152$) ontving een plastic stent en had een mediane leeftijd van 71,5 jaar (95%BHI: 69-75). Deze groep bestond voor 52% uit mannen en hadden 71,05 % van de deelnemers de diagnose pancreas carcinoom. Er werd bij 29,61% van de deelnemers in deze groep chirurgie uitgevoerd nadat er preoperatief gestent werd.

Beschrijving studies palliatieve stenting

Er konden geen studies geselecteerd worden die aan alle inclusiecriteria voldeden.

Resultaten preoperatieve stenting

Mortaliteit

In de studie van Tol 2016 stierven 3 mensen (6%) in de groep met een volledig bedekte metalen stent tegenover 15 mensen (15%) in de groep met een plastic stent. Tol 2016 rapporteerde geen significant verschil tussen beide groepen ($p = 0,128$).

Overleving:

Sampaziotis 2015 beschreef de mediane overleving. De groep met een onbedekte metalen stent had een mediane overleving van 122 dagen (95%BHI: 96-170), tegenover 175,5 dagen (95%BHI: 116-270) in de groep die een volledig bedekte stent ontving en 123 dagen (95%BHI: 97-163) in de groep met een plastic stent. Sampaziotis rapporteerde een significant verschil tussen beide typen metalen stents ($p = 0,006$) en een significant verschil tussen de volledig bedekte metalen stent en de plastic stent ($p = 0,003$).

Functionele duur van de stent

Sampaziotis 2015 beschreef de duur van adequate stenting in groepen die verschillende typen stents ontvingen. In de groep die een onbedekte metalen stent ontving was er een adequate duur van gemiddeld 110 dagen (95%BHI: 89-132), tegenover 145 dagen (87-231) in de groep die een volledig bedekte metalen stent ontving en 34 dagen (31-40) bij een plastic stent. Er werd een significant verschil gerapporteerd tussen de metalen stents en de plastic stent ($p < 0,001$). De HR voor de onbedekte metalen stent tegenover de plastic stent was 0,25 (95%BHI 0,14-0,42). De HR voor de volledig bedekte metalen stent tegenover de plastic stent was 0,07 (95%BHI: 0,03-0,017). Er werd geen HR gerapporteerd voor de onbedekte metalen stent tegenover de volledig bedekte metalen stent.

Algehele complicaties

Tol 2015 vond een significant verschil in algehele complicaties tussen de groepen met een volledig bedekte stent en een plastic stent. In de groep met een volledig bedekte stent werd er bij 51% van de deelnemers een complicatie gezien tegenover 74% van de deelnemers met een plastic stent ($p = 0,006$). Het relatief risico

voor complicaties met de plastic stent was 1,44 (85%BHI: 1,07-1,94).

Sampaziotis 2015 beschreef algehele complicaties als adverse events. In de groep die een onbedekte metalen stent ontving werden bij 8 personen (8,1%) complicaties gezien, tegenover 11 personen (17,2%) in de groep die volledig bedekte metalen stents ontvingen en 31 personen (20,4%) in de groep die plastic stents ontvingen. Er werd een significant verschil gerapporteerd tussen de onbedekte metalen stents en de plastic stents ($p = 0,01$), maar niet tussen beide typen metalen stents ($p = 0,09$) of tussen de volledig bedekte metalen stents en plastic stents ($p = 0,71$).

Complicaties gerelateerd aan preoperatieve biliaire drainage

Tol 2015 vond een significant verschil tussen een volledig bedekte metalen stent en een plastic stent. In de groep met een volledig bedekte metalen stent had 24% een complicatie gerelateerd aan preoperatieve drainage tegenover 46% in de groep met een plastic stent ($p=0,012$). Het relatief risico voor de plastic stent was 1.88 (95%BHI: 1,10-3,21). De op leeftijd, geslacht, BMI, en bilirubine niveau gecorrigeerde OR op complicaties met een plastic stent was 3.5 (95%BHI: 1.4-8.8).

Complicaties na chirurgie

Tol 2015 vond geen significant verschil tussen de groepen met een volledig bedekte metalen stent en met een plastic stent (p -waarde niet gerapporteerd). Bij 40% van de deelnemers met een volledig bedekte metalen stent werd een aan chirurgie gerelateerde complicatie geobserveerd tegenover 47% van de deelnemers met een plastic stent. Het relatief risico voor complicaties met de plastic stent was 1,21 (95%BHI: 0,81-1,82).

Kwaliteit van leven

Er konden geen studies worden geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden en kwaliteit van leven rapporteerden.

Resultaten palliatieve stenting

Er konden geen studies geselecteerd worden die aan de inclusiecriteria voldeden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht start voor niet-gerandomiseerd onderzoek op 'Laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat mortaliteit is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: laag aantal deelnemers).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat overleving is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: laag aantal deelnemers).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat functionele duur van de stent is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: laag aantal deelnemers).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat algehele complicaties is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in

de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias); tegenstrijdige resultaten (1 niveau voor inconsistentie: resultaten van Tol 2016 en Sampaziotis 2015 lijken heterogeen) en het geringe aantal patiënten (1 niveau voor imprecisie: laag aantal events).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties gerelateerd aan preoperatieve biliaire drainage is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias) en het geringe aantal patiënten (2 niveaus voor imprecisie: te weinig deelnemers [en events], het betrouwbaarheidsinterval van het RR overschrijdt een grens van klinische besluitvorming).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties gerelateerd na chirurgie is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (1 niveau voor risk of bias) en het geringe aantal patiënten (2 niveaus voor imprecisie: te weinig deelnemers en events, het betrouwbaarheidsinterval van het RR overschrijdt een grens van klinische besluitvorming).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

- Wat zijn de (on)gunstige effecten op de duur van adequate drainage, mortaliteit, morbiditeit, en kwaliteit van leven na het plaatsen van een plastic stent versus andere typen stents bij patiënten met pancreascarcinoom en galwegobstructie die preoperatief gestent worden?
- Wat zijn de (on)gunstige effecten op de duur van adequate drainage, mortaliteit, morbiditeit, en kwaliteit van leven wanneer de preoperatief geplaatste plastic stent behouden blijft versus wanneer er een ander type stent geplaatst wordt wanneer blijkt dat de patiënt met pancreascarcinoom en galwegobstructie palliatief is geworden?

PICO zoekvraag 1

P: Patiënten met pancreascarcinoom en galwegobstructie (icterische patiënt) die preoperatief gestent worden

I: Endoscopische drainage met andere typen stents

C: Endoscopische drainage met plastic stent

O: Duur adequate biliaire drainage (stent patency), mortaliteit, morbiditeit, kwaliteit van leven

PICO zoekvraag 2:

P: Patiënten met pancreascarcinoom en galwegobstructie (icterische patiënt) die endoscopische drainage hebben ondergaan maar palliatief blijken te zijn geworden

I: Ander type stent plaatsen

C: Plastic stent behouden

O: Duur adequate biliaire drainage (stent patency), mortaliteit, morbiditeit, kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de duur van adequate biliaire drainage (stent patency) een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en ongewenste voorvallen (adverse events) en overleving voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar

hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde grenzen van 0,25 rondom de 1 (i.e. 0,75 en 1,25) voor dichotome uitkomstmaten als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 23-11-2017 met relevante zoektermen gezocht naar beide zoekvragen in de periode van 2010 tot en met 23-11-2017. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 176 treffers op.

Studies voor de eerste zoekvraag (i.e. preoperatieve drainage) werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de studie betreft een vergelijkend onderzoek, betreft patiënten met pancreascarcinoom en galwegobstructie die preoperatief gestent worden, endoscopische drainage met plastic stents werd ten minste met één ander type stent vergeleken, de uitkomsten betreffen de duur van adequate drainage / mortaliteit / morbiditeit / kwaliteit van leven. Studies voor de tweede zoekvraag (i.e. palliatieve drainage) werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de studie betreft een vergelijkend onderzoek, het behouden van een plastic stent werd vergeleken met het plaatsen van een ander type stent, de uitkomsten betreffen de duur van adequate drainage / mortaliteit / morbiditeit / kwaliteit van leven.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 36 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 34 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd voor de eerste zoekvraag (i.e. preoperatieve drainage). Voor de tweede zoekvraag (i.e. palliatieve drainage) werd er, uit de 36 studies die voorgeselecteerd werden, geen enkele studie geselecteerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Lee PJ, Podugu A, Wu D, et al. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB*. 2018;20: 477-486.
- Sampaziotis F, Elias J, Gelson WT, et al. A retrospective study assessing fully covered metal stents as first-line management for malignant biliary strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(11):1347-53.
- Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer. *Gut*. 2016;65(12):1981-1987.

Voorlichting en communicatie bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Waaruit bestaat de voorlichting aan en communicatie met de patiënten met (verdenking op) pancreascarcinoom tijdens het diagnostische, therapeutische en nazorgtraject?

Aanbeveling

Geef de patiënt mondelinge voorlichting. Mondelinge informatie door arts en de verpleegkundig specialist is onvervangbaar.

Ondersteun mondelinge voorlichting met:

- schriftelijke voorlichtingsmaterialen zoals brochures, animatievideo's, keuzehulp en keuzekaart of de locatie (zoals website) waar die informatie te verkrijgen is,
- informatie over:
 - de Nederlandse patiëntenvereniging (en website), die patiënten en naasten kan ondersteunen met advies, voorlichting, informatievoorziening en lotgenotencontact
 - de mogelijkheid voor lotgenotencontact.

Maak de patiënt duidelijk wie gedurende het hele zorgtraject de hoofdbehandelaar is en wie de verpleegkundig specialist of gespecialiseerde verpleegkundige is.

Informeer de patiënt over:

- het verwachte ziektebeloop en verwachte symptomatologie op basis van de diagnose, ziektebeloop, comorbiditeit en prognose
- de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties
- Het bestaan van zogenoemde expertcentra voor een eventuele "second opinion" indien van toepassing en gewenst.

Kom gezamenlijk met de patiënt tot een zorgplan door:

- de patiënt uit te nodigen om deel te nemen aan de besluitvorming;
- rekening te houden met de voorkeuren van de patiënt, die bepaald worden door zowel lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten.
- de patiënt te ondersteunen bij het maken van een beslissing.

Biedt de patiënt de bijbehorende emotionele ondersteuning.

Overwegingen

Samenvatting

Patiënten met kanker verkeren tijdens het diagnostische, therapeutische en nazorg traject in een onzekere situatie. Er is in deze fase een grote behoefte aan duidelijke informatie. Goede mondelinge uitleg maar ook schriftelijke documentatie is hiervoor onontbeerlijk. Het heeft meerwaarde als de patiënt, naast het gesprek met de medisch specialist, voorlichting krijgt van een gespecialiseerde verpleegkundige of een verpleegkundig specialist (nurse practitioner) over het diagnostisch proces, de ziekte, behandeling en verwerking (Coleman 1996; Melville 2001). Zie hiervoor ook de module 'Psychosociale zorg'.

Sociale steungroepen en lotgenotencontact

Door contact met lotgenoten, mensen met dezelfde ervaring met kanker, de behandeling en de gevolgen, kan er herkenning en erkenning van gevoelens plaats vinden en is sociale vergelijking mogelijk. Uit onderzoek blijkt dat 60% van de patiënten hier behoefte aan heeft. Patiënten met lotgenotencontact ervaren emotionele en sociale steun en het lotgenotencontact leidt tot betere cognitieve vaardigheden, een verbeterde gemoedstoestand en betere kwaliteit van leven [van den Borne en Pruyn 2005 (3)]. Zorgverleners dienen de patiënt vroegtijdig in het proces te wijzen op de mogelijkheden van lotgenotencontact en de patiëntenvereniging Living With Hope Foundation (LWHF).

Patiëntenverenigingen

De verpleegkundig specialist dient patiënten te informeren naar het bestaan van patiëntenverenigingen Living With Hope Foundation (LWHF), die patiënten en hun naasten kan ondersteunen met advies, voorlichting, informatievoorziening en lotgenotencontact en zorg te dragen voor het overhandigen van de informatieflyer en brochure.

Informatieverstrekking

Informatieverstrekking aan patiënten moet nauw aansluiten bij de behoeften en problemen van patiënten, waarbij ook de verwerkingsstrategieën dienen te worden betrokken. De behoefte aan informatie bij patiënten is groot, zowel voor als na de behandeling en wordt door artsen soms onderschat. De arts wordt door patiënten gezien als de meest belangrijke informatiebron.

Adequate voorlichting draagt eraan bij dat patiënten een helder beeld vormen van wat de ziekte en behandeling inhouden. Tevens worden therapietrouw, welbevinden en tevredenheid bevorderd door een goede informatievoorziening. Patiënten die tevreden zijn over de hoeveelheid en duidelijkheid van de informatie die zij hebben gekregen, rapporteren een hogere kwaliteit van leven dan patiënten die ontevreden zijn over de verstrekte informatie. Bovendien is tevredenheid met de verstrekte informatie gerelateerd aan minder angstgevoelens en minder depressies bij kankerpatiënten. Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot kan de angst doen verminderen, in het bijzonder rond een grote chirurgische ingreep.

De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben varieert en wordt onder andere beïnvloed door de coping-stijl van de patiënt (informatie zoeken of informatie mijden) en de fase van de ziekte.

Ook de vragen die voor een patiënt in de periode na het stellen van de diagnose belangrijk zijn kunnen verschillend zijn. Veel voorkomende vragen zijn met name gericht op het ziektebeloop, het stadium van ziekte

en of een curatieve behandeling mogelijk is. Daarnaast geven patiënten aan dat vragen omtrent behandeling, pijn en misselijkheidsklachten belangrijk worden bevonden. (Ronde-Schoone, L. Pek, J. Et al. 2017)

Dit stelt eisen aan de communicatievaardigheden van de zorgverleners. Belangrijk is daarbij om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen.

In de praktijk blijkt dat veel patiënten de geboden informatie vergeten, onder andere door de hoeveelheid informatie en optredende emoties. Het ondersteunen van mondelinge voorlichting met schriftelijke en audiovisuele hulpmiddelen blijkt effectief bij het onthouden en verwerken van de verstrekte informatie. Als positief neveneffect blijkt het gebruik van audiovisuele middelen de communicatie tussen arts en patiënt te verbeteren.

Ten aanzien van de aanvulling op de mondelinge patiëntenvoorlichting benadrukt de werkgroep dat foldermateriaal, waarin onder andere verwezen wordt naar de patiëntenverenigingen, bijdragend is.

Om de informatieverstrekking zo optimaal mogelijk te laten verlopen is een planmatige werkwijze, vastgelegd in een protocol, aan te bevelen.

Besluitvorming

Tijdens het ziektebeloop dienen er voortdurend beslissingen te worden genomen over de toe te passen behandelingen. Dit vraagt van de behandelend arts en andere betrokken zorgverleners goede communicatieve vaardigheden.

Veel aandacht is er in de literatuur voor wat wordt genoemd 'Gezamenlijke Besluitvorming' ('shared decision making', SDM). Gezamenlijke besluitvorming is het meest wenselijk bij ernstige ziekten zoals kanker, in situaties waarin er meer dan één redelijke optie is, waarbij er mogelijk ongewenste effecten bestaan of waarbij de wijze waarop individuele patiënten mogelijke voor- en nadelen waarderen sterk kan variëren.

In het behandelingstraject van patiënten met een pancreascarcinoom kunnen zich meerdere beslissingen voordoen met deze kenmerken. Doel van Gezamenlijke besluitvorming is het bieden van zorg en behandeling passend bij de situatie, waarden en voorkeuren van de individuele patiënt. Daarmee is Gezamenlijke besluitvorming anders dan bijvoorbeeld de 'informed consent' procedure, waarbij de patiënt op basis van informatie enkel toestemming hoeft te geven voor het voorgestelde beleid. Gezamenlijke besluitvorming wil nadrukkelijk ook niet zeggen dat de patiënt de keuze moet maken; de arts helpt de patiënt bij afwegen van de opties en kan op basis van dit gesprek en indien gewenst uiteindelijk ook de knoop doorhakken (NTvG; gedeelde besluitvorming voor goede zorg).

Er is sprake van gezamenlijke besluitvorming als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- Zowel patiënt als arts zijn betrokken bij het besluitvormingsproces
- Zowel patiënt als arts wisselen informatie uit. De arts agendeert dat een beslissing moet worden genomen waarbij meerdere opties bestaan en waarbij tevens de keus afhankelijk is van wat passend is voor deze patiënt. De arts informeert de patiënt op gestructureerde wijze, en afgestemd op de individuele patiënt, over de behandelingsopties en de voor- en nadelen daarvan. Arts en patiënt gaan

vervolgens in gesprek over de waarden en voorkeuren van de patiënt, om te komen tot een passende beslissing (Stiggelbout 2015).

- Zowel patiënt als arts uiten hun preferenties ten aanzien van de betreffende behandelingen
- Er wordt een behandelingsbeslissing genomen waarmee zowel patiënt als arts instemmen nadat de patiënt adequaat is geïnformeerd over de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties en zo in staat gesteld wordt een gewogen keuze kan maken. Deze gewogen keuze kan zelfs leiden tot het afzien van behandeling.

Deze wijze van besluitvorming geeft bij de patiënt en zijn naasten een grote mate van tevredenheid, gelet op de ervaren betrokkenheid bij de besluitvorming en de daarbij ervaren emotionele ondersteuning.

Uit onderzoek blijkt dat de mate waarin patiënten willen participeren in de besluitvorming over de behandeling sterk varieert en afhankelijk is van bepaalde patiëntkarakteristieken. Zo blijkt de mate van actieve participatie af te nemen bij het toenemen van de leeftijd, en hoger te zijn bij patiënten met een hogere opleiding en actievere 'coping'-stijl. Daarnaast blijken vrouwen zich actiever op te stellen dan mannen. Echter, patiënten die zich aanvankelijk terughoudend opstellen in de besluitvorming, willen juist wel betrokken worden in de besluitvorming nadat zij over hun behandelingsmogelijkheden geïnformeerd zijn. Bovendien blijken patiënten, ongeacht hun gewenste rol in het besluitvormingsproces, betere gezondheidsuitkomsten te hebben zodra zij meer betrokken zijn. Patiënten die actief betrokken zijn, hebben een grotere mate van tevredenheid, zijn meer toegewijd aan het behandelplan, begrijpen hun ziekte en behandeling beter, en ervaren een grotere verbetering in gezondheid dan passieve patiënten.

Artsen en verpleegkundig specialisten dienen daarom:

- patiënten van de alle benodigde informatie te voorzien
- patiënten uit te nodigen om deel te nemen aan de besluitvorming
- de voorkeuren van patiënten vast te stellen
- patiënten te ondersteunen in het maken van een beslissing.

Deze wijze van communiceren en besluitvorming vereisen gevorderde communicatievaardigheden en soms een omslag in het denken. Hierdoor is na- en bijscholing in Gezamenlijke Besluitvorming aan te raden.

Los van de mate van participatie bij de besluitvorming op zich, wil de overgrote meerderheid van de patiënten uitgebreid worden geïnformeerd over zijn ziekte en mogelijke behandeling. De WGBO stelt dat voor verrichtingen ter uitvoering van een behandelingsovereenkomst de toestemming van de patiënt is vereist. Een andere bepaling is dat als de patiënt te kennen heeft gegeven geen inlichtingen te willen ontvangen, het verstrekken daarvan achterwege blijft. Het belang dat de patiënt heeft bij het verkrijgen van informatie gaat boven mogelijke nadelen, voor zowel zichzelf als voor anderen, die kunnen voortvloeien uit het verkrijgen van deze informatie.

Als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de naderende dood, dient er speciale aandacht te zijn voor patiënten met verschillende culturele achtergronden. Waarden en normen in verschillende culturen kunnen verschillen van wat in de westerse cultuur gebruikelijk is. Dit kan gevolgen hebben voor de

besluitvorming.

Mogelijke guidelines hierbij zijn (Gilligan 2017; Clayton 2017):

- Voorbereiding van het consult
 - Bevestiging van (pathologische) diagnose en onderzoeksresultaten
 - Zorg voor privacy en ongestoorde spreektijd tijdens het gesprek
 - Bepaal vooraf wie er bij het gesprek aanwezig dienen te zijn
- Achterhaal de eventuele voorkeuren van de patiënt
 - Wat zijn de verwachtingen van de patiënt voor het gesprek
 - Ga na wat de kennis bij de patiënt is over de ziekte, hun situatie alsmede wat wil de patiënt weten en hoe gedetailleerd
 - Toon inlevingsvermogen en compassie en wees oplettend tijdens het gehele consult
 - Overweeg culturele en samenhangende factoren welke wensen op het gebied van informatie kunnen beïnvloeden ook van verschillende
- Overdracht van de informatie aan zowel de patiënt als zijn/haar familie:
 - Bespreek de mogelijkheid tot discussie omtrent de verwachtingen op en betrokken wijze en geef de patiënt ook de optie er niet over te willen praten
 - Pas de informatie aan aan de wensen, begrip/inzicht, verwachtingen en omstandigheden van de patiënt
 - Her-inventariseer de doelen, prioriteiten en wensen van de patiënt zodra er een substantiële wijziging in de behandeling wordt overwogen
 - Geef uitleg in ieder geval zonder medisch jargon
 - Leg uit over de onzekerheid, beperkingen en onbetrouwbaarheid van prognoses alsmede levensverwachting
 - Wees niet te exact over tijdsduur behalve in de laatste dagen van de palliatieve zorg
 - Realiseer dezelfde benadering en consistente informatie naar de patiënt en familie ook door verschillende medische teamleden
- Erken emotie en bezorgdheid
 - Vind uit en erken de angsten, bezorgdheid van de patiënt of familie en hun emotionele reactie tijdens het consult
 - Reageer op een begripvolle wijze indien de patiënt of familie, middels verbaal of non-verbaal, gedrag emoties vertonen
 - Adresseer bij slecht nieuws de behoeften en reactie van de patiënt
- Bevorder realistische hoop
 - Wees realistisch doch eerlijk in de communicatie over prognose en voorkom valse hoop bij de patiënt of familie
 - Een manier om dit te doen is het aanbieden van informatie in scenario's: het meest gunstige scenario, het meest waarschijnlijke scenario en het slechtste scenario. Dit geeft patiënt enig houvast om zich voor te bereiden op het slechte scenario maar te hopen op het gunstige scenario. Het voorkomt mogelijk ook dat patiënten zich op bepaalde getallen vastpinnen.
 - Verzekert de patiënt dat ondersteuning, behandeling en specialisten beschikbaar zijn

- Stimuleer vragen en verdere discussie
 - Stimuleer vragen en verder uitleg; herhaal desnoods de uitleg
 - Check of de patiënt en familie heeft begrepen wat is besproken en of de informatie voldoet aan de behoefte van de patiënt.
 - Geef de patiënt de mogelijkheid om ook in de toekomst vragen te stellen of discussiepunten te bespreken.

Ondersteuning op emotioneel gebied

Om te komen tot een verantwoorde besluitvorming is het van belang dat er bij alle betrokkenen duidelijkheid bestaat over de fase waarin het ziekteproces zich bevindt.

Het doel van de behandeling kan in de loop van de tijd veranderen van gericht zijn op genezing, tot palliatie om kwaliteit van leven te behouden met een zo beperkt mogelijke ziektelast, tot uitsluitend symptoomcontrole in de palliatief terminale fase. De proportionaliteit van de behandeling is een belangrijke afweging, waarbij de draagkracht en preferentie van de patiënt een grote rol spelen. De voorkeuren van de patiënt worden door zowel lichamelijke als psychische, sociale en levensbeschouwelijke aspecten bepaald. Kennisname hiervan is voor de behandelend arts en verpleegkundig specialist van belang om gezamenlijk tot een goede afweging te komen, zeker bij het vorderen van het ziekteproces. Een multidisciplinaire benadering is nodig om te komen tot goede besluitvorming, en de daarbij behorende emotionele ondersteuning.

Een ander aspect dat van belang is bij het proces van besluitvorming, is het anticiperend handelen en informeren. Op basis van de diagnose, ziektebeloop, comorbiditeit en prognose dient de arts een inschatting te maken van de te verwachten symptomatologie. Door hierop te anticiperen, wordt het vertrouwen in de behandeling vergroot en wordt de kwaliteit van leven verbeterd.

Welke zorgverlener de patiënt het beste kan informeren, is afhankelijk van de fase waarin het ziekteproces van de patiënt zich bevindt en van ziekenhuisfactoren. Het heeft de voorkeur dat er binnen een ziekenhuis duidelijke afspraken zijn gemaakt welke zorgverlener wanneer verantwoordelijk is voor het informeren van de patiënt.

Meer informatie en aanbevelingen hierover zijn te vinden in de module "Psychosociale zorg" en de module "Organisatie van zorg"

Richtlijnen voor ondersteunende zorg

- Multidisciplinaire richtlijnen
- Pijn bij kanker
- CBO richtlijn perioperatief voedingsbeleid
- Detecteren behoefte psychosociale zorg

Richtlijnen verpleegkundige zorg van de V&VN Oncologie (www.oncoline.nl)

- Voedingstekort
- Sociaal isolement

- Machteloosheid
- Ineffectieve coping

Overige producten of organisaties voor de ondersteunende zorg

- De patiëntenvereniging is belangrijk voor o.a. advies, lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor pancreascarcinoom is dit: patiënten platform de Living With Hope Foundation (LWHF)

website: www.livingwithhope.nl en mailadres: info@livingwithhope.nl

- Voor patiënteninformatie zie de brochure 'Alvleesklierkanker' van LWHF.

In het kort

Er zijn aanwijzingen dat door lotgenotencontact een verbetering kan optreden van de cognitieve vaardigheden, gemoedstoestand en kwaliteit van leven.

Bronnen: van den Borne en Pruyn 2005

Patiënten met een pancreascarcinoom behoeven geïndividualiseerde aandacht (onder andere op basis van cultuur) als het gaat om het bespreekbaar maken van ziekte en de eventuele gevolgen, en de daarbij behorende wijze van besluitvorming.

Het is aannemelijk dat bij patiënten met een pancreascarcinoom gezamenlijke besluitvorming leidt tot behandelbeslissingen die beter aansluiten bij de situatie, waarden en voorkeuren van de patiënt. Daarnaast is het aannemelijk dat gedeelde besluitvorming leidt tot betere gezondheidsuitkomsten en tot een grotere tevredenheid bij de patiënt en naasten.

Patiënten met een pancreascarcinoom dienen uitgebreid geïnformeerd te worden over hun ziekte en de behandelingsmogelijkheden met bijbehorende voor- en nadelen.

De ondersteuning van de patiëntenvereniging Living With Hope Foundation (LWHF) in de vorm van advies, voorlichting, informatievoorziening en lotgenotencontact kan een belangrijke bijdrage leveren.

Onderbouwing

Achtergrond

Voorlichting en communicatie verloopt nog niet altijd optimaal. Hierdoor kunnen patiënten hun ziekte onderschatten en de kans op genezing overschatten. Daarnaast kan een patiënt door een suboptimale communicatie minder goed voorbereid zijn op de behandeling, minder goed kunnen omgaan met klachten en symptomen. Elke patiënt met een pancreascarcinoom dient gedurende het hele zorgtraject eerlijk, naar

behoefte en op een voor de patiënt begrijpelijke wijze, geïnformeerd te worden over zijn/haar ziekte, de aard en het doel van diagnostisch onderzoek of behandeling, alternatieve behandelmethoden, de te verwachten voor- en nadelen van verschillende behandelopties.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er geen systematische literatuuranalyse verricht. De werkgroep raadpleegde de Richtlijn psychosociale zorg en wetenschappelijke literatuur.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- Borne HW van den, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Van Gorcum Assen/Maastricht. 1985
- Clayton JM, Hancock KM, Butow PN. Clinical practice guidelines for communicating prognosis and end-of-life issues with adults in the advanced stages of a life-limiting illness, and their caregivers. Med J Aust. 2007;186(12 Suppl):S77, S79, S83-108.
- Coleman J. Supportive management of the patient with pancreatic cancer: role of the oncology nurse. Oncology (Williston Park) 1996;10(9 Suppl):23-5.
- Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-Clinician Communication: American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(31):3618-3632.
- Henselmans I, Kunneman M, van Laarhoven HWM. Gedeelde besluitvorming voor goede zorg. NTvG. 2017-2-22.
- Melville A. Better quality of care for UGI cancer patients. Nurs Times 2001;97:36-7
- Ronde-Schoone J, Pek C, Swijnenburg, R-J, Pieterse H. What questions are most important to pancreatic cancer patients soon after diagnosis? A multicenter survey. Applied Cancer Research 2017;37:32
- Stiggelbout AM, Pieterse AH, de Haes JC. Shared decision making: concepts, evidence, and practice. Patient educ couns. 2015;98(10):1172-9.

Psychosociale zorg bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de optimale psychosociale begeleiding voor patiënten met een pancreascarcinoom in alle fase van het ziekte proces en door wie dient dit verricht te worden?

Aanbeveling

Wees in de diagnostische en behandel fase van patiënten met een pancreascarcinoom alert op het ontstaan van psychosociale problemen, depressie en het ontstaan van zorgbehoeften waardoor deze tijdig behandeld kunnen worden.

Screen patiënten conform de landelijke richtlijn psychosociale zorg (Detecteren behoefte psychosociale zorg) standaard en bij voorkeur op meerdere momenten in het behandeltraject (waaronder na afloop van de medische behandeling) op de behoefte aan psychosociale zorg. Gebruik "The Distress Thermometer" (lastmeter).

Geef patiënten zowel mondelinge als schriftelijke/digitale informatie betreffende de mogelijkheden voor ondersteunende zorg, o.a. over consultatie van: maatschappelijk werk, psychologie/psychiatrie en een seksuoloog.

Overweeg om een verpleegkundig specialist of gespecialiseerde verpleegkundige in de rol van coördinator (casemanager) aan te stellen voor de fase van diagnostiek, behandeling, communicatie en continuïteit van zorg voor de patiënt met een pancreascarcinoom.

Bespreek psychosociale aspecten en verwachtingen van de patiënt in het MDO.

Biedt patiënten in alle fasen van het ziekteproces Oncologische revalidatie aan.

Het tijdig bespreken van een naderend levenseinde draagt bij aan het organiseren van gerichte zorg in de laatste levensfase, het centraal stellen van de visie die de patiënt heeft en diens kwaliteit van leven. Het betrekken van de huisarts uit de 1ste lijn is hierbij belangrijk.

Overwegingen

Psychosociale problemen

Het pancreascarcinoom is een van de meest agressieve maag-darm carcinomen (Hariharan 2008). Bijna 80% van de patiënten heeft bij het stellen van de diagnose al een vergevorderd stadium van de ziekte, waardoor een palliatieve behandeling de enige optie is en de mediane overleving ongeveer 4 tot 6 maanden bedraagt. Ongeveer 20% van de patiënten komt in aanmerking voor een in opzet curatieve pancreas resectie (Li 2004), waarbij de 5-jaars overleving 20%-25% bedraagt (Hackert 2009).

Bij patiënten heeft deze ziekte veel impact op het leven en diens naasten en tevens worden patiënten veelvuldig geconfronteerd met consequenties van deze ziekte zoals fysieke klachten, beperkingen in het sociale leven en diverse psychische problemen zoals angst en onzekerheid.

Algemeen is bekend dat een ingrijpende ziekte als kanker veel vergt van het aanpassingsvermogen van de patiënt en kan leiden tot negatieve emotionele gevolgen, zoals angst, spanning, onzekerheid, piekeren en depressie. Ook voor de sociale omgeving, vooral de partner, de kinderen en werkgever, betekent de ziekte een belasting vanwege emoties als angst en onzekerheid, praktische consequenties van de ziekte en de behandeling en het gezamenlijk gewijzigde toekomstbeeld. Mensen met kanker voelen zich soms na jaren nog overbelast, gespannen, depressief, onzeker en angstig (Schrameijer 1992).

Het is bekend dat patiënten die worden geconfronteerd met een palliatieve fase van de ziekte (bij meer dan 80% van de patiënten met een pancreascarcinoom het geval) een hoger risico hebben op het ontstaan van psychosociale problemen. Tevens is er ten gevolge van pijnklachten, een hoge associatie met depressie waarvan de incidentie 33-50% bedraagt (Massie 2004). Daarnaast blijkt dat angst het hoogst scoort bij patiënten die de diagnose pancreascarcinoom hebben gekregen (Zabora 2001).

Het in ogenschouw nemen van de algemene en specifieke psychosociale kenmerken bij een pancreascarcinoom is van groot belang om de individuele zorgbehoeften te onderkennen. Structurele aandacht voor psychosociale zaken door de behandelend arts, de verpleegkundig specialist of gespecialiseerd verpleegkundige wordt door patiënten zeer gewaardeerd en moet een onderdeel zijn van de integrale zorg (Walker 2003; Pruyn 2004; van de Brink 2005).

Het gebruik van een signaleringsinstrument voor psychosociale problemen kan hierbij behulpzaam zijn. Dit signaleringsinstrument is een hulpmiddel om psychosociale zorg systematisch te verankeren binnen de (para)medische zorg (Velikova 2002; de Kok 2006). In de landelijke richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' wordt de "The Distress Thermometer" (lastmeter) aangeraden als screeningsinstrument. De lastmeter bestaat uit slechts een vraag, waarbij patiënten op een analoge 'thermometer' hun toestand kunnen aangeven, wel wordt deze enkele vraag gevolgd door een probleemlijst.

Het valt te overwegen om een signaleringslijst vroeg in het behandeltraject af te nemen om tijdig psychosociale problemen te kunnen signaleren. Bovendien zijn patiënten in deze fase het best bereikbaar. Signaleringslijsten blijken in de praktijk echter het meeste te worden afgenomen rond de diagnose en tijdens de behandelphase. In enkele ziekenhuizen worden de lijsten ook laat in de follow-up fase afgenomen, namelijk twaalf maanden na afronding van de behandeling (Garssen 2008).

Het is aan te bevelen een signaleringslijst herhaald af te nemen. Psychosociale problemen en behoefte aan begeleiding kunnen immers in de tijd veranderen.

Behoeft aan psychosociale hulp ontstaat vaker enige tijd na afloop van de medische behandeling, als de directe zorg is weggefallen en de patiënt meer op zichzelf is aangewezen. Dan is het afnemen van een signaleringslijst aan te bevelen.

Psychosociale interventies voor kankerpatiënten

Tot op heden zijn er geen specifieke psychosociale interventies bekend voor patiënten met een pancreascarcinoom. In een search die werd gedaan voor deze richtlijn bleek dat er uit de 183 geselecteerde artikels geen een artikel de onderzoeksvraag kan beantwoorden. Wel is er voor patiënten met kanker (niet tumor specifiek) meer onderzocht en omdat dit ook van toepassing kan zijn bij patiënten met een pancreascarcinoom wordt er gebruik gemaakt van deze gegevens. Voor aanvullende informatie verwijzen wij naar de landelijke richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg'.

Een deel van de mensen die worden geconfronteerd met kanker maakt gebruik van professionele ondersteuning. Schrameijer en Brunenberg (1992) toonden met hun onderzoek aan dat één op de drie

mensen met kanker behoefte heeft aan psycho-oncologische zorg, terwijl slechts 10% daarvan gebruik maakt. Deze zorg kan op verschillende manieren aangeboden worden: informatie en advies, psycho-educatie, counseling of psychotherapie. Binnen het ziekenhuis zal vooral gebruik gemaakt worden van informatieverstrekking, advisering en counseling van artsen, verpleegkundig specialisten, specialistisch verpleegkundigen, maatschappelijk werkenden, psychologen, psychiaters en seksuologen. Buiten het ziekenhuis wordt deze zorg aangeboden door de huisarts of continuïteits huisbezoeken van de wijkverpleegkundigen en psychologen. Tevens kunnen patiënten gebruik maken van gespecialiseerde psycho-oncologische centra en inloophuizen, die naast psycho-therapie ook groeps gesprekken en andere vormen van therapie aanbieden. Van belang is patiënten te wijzen op deze mogelijkheden in het bijzonder wanneer er geen curatieve behandelingen mogelijk zijn.

Er zijn in de loop van de tijd vele studies verricht naar het effect van psychologische behandeling voor mensen met kanker. Na psychosociale behandeling zou de stemming verbeteren, worden er minder problemen gerapporteerd, kunnen patiënten beter met de ziekte om gaan en neemt zelfwaardering en het gevoel van controle toe. Ook vindt soms een verbetering in de kwaliteit van relaties plaats. Vaak nemen lichamelijke klachten, zoals pijn en vermoeidheid af en neemt daardoor de kwaliteit van leven toe (Meyer 1995). De uitvoering en kwaliteit van de studies naar de effectiviteit van psycho-oncologische interventies is echter discutabel (Lepore 2006; Andrykowski 2006; Coyne 2006). Niet alleen kennen de reviews veel gebreken, ook de afzonderlijk studies kennen beperkingen, zoals kleine onderzoeksgroepen en het ontbreken van een controlegroep. In Nederland is slechts op bescheiden schaal onderzoek gedaan naar de effecten van psychosociale begeleiding (Remie 2000; Heyink 1997; van der Pompe 1997; Vos 2006). Het betreft veelal niet gerandomiseerde studies. De resultaten zijn vergelijkbaar met de genoemde buitenlandse studies.

Verpleegkundig Specialist

Het is belangrijk dat er een verpleegkundig specialist in de rol van coördinator is voor de fase van diagnostiek, behandeling, communicatie en continuïteit van zorg voor de patiënt met een pancreascarcinoom. Tenminste moet er een gespecialiseerd verpleegkundige aanwezig zijn binnen het team. De verpleegkundig specialist integreert "cure and care" met als doel bevordering van de continuïteit en kwaliteit van de verpleegkundige zorg en de medische behandeling, het vermogen tot zelfmanagement van de patiënt en de kwaliteit van leven. De verpleegkundig specialist fungeert als aanspreekpunt voor patiënten en naasten in alle fasen van de ziekte en beantwoordt vragen, hetzij op basis van eigen kennis, hetzij door de benodigde informatie bij anderen na te vragen. Daarnaast kunnen patiënten bij de verpleegkundig specialist terecht voor (acute)problemen en is er structureel een eigen spreekuur op de polikliniek, waar patiënten en naasten terecht kunnen voor advies/informatie aangaande ziekte.

Multidisciplinair overleg

De diagnostiek en de behandeling van een pancreascarcinoom is complex en is bij uitstek multidisciplinair. Bij de behandeling moet de grootst mogelijk zorgvuldigheid betracht worden, waarbij alle mogelijkheden moeten worden afgewogen om de patiënten de meest optimale therapie te bieden waarbij de kwaliteit van leven en autonomie zoveel mogelijk wordt gehandhaafd. Gezamenlijke besluitvorming, ofwel shared decision making, is een manier van werken waarbij er samen met de patiënt tot een behandelbeleid wordt gekomen dat het beste bij de patiënt past. Hierbij spelen comorbiditeit en de wensen van de patiënt een belangrijke rol. Een multidisciplinair overleg (MDO) voor deze patiëntengroep dient wekelijks plaats te vinden. Aan dit

overleg dienen een Maag- Darm- Lever-arts, chirurg, (interventie)radioloog, medisch oncoloog, radiotherapeut en verpleegkundig specialist deel nemen. Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen en behandelingsmogelijkheden besproken en wordt een behandelplan vastgesteld en genotuleerd. Tevens wordt afgesproken welke specialist in welke fase voor de begeleiding verantwoordelijk is.

Structurele bereikbaarheid

Het is van belang dat het traject van diagnostiek en behandeling voor de patiënt zo inzichtelijk mogelijk is en de patiënt het traject met zo min mogelijk bezoeken kan doorlopen. Er moet voldoende tijd worden uitgetrokken om de verschillende geadviseerde onderzoeken met de patiënt te bespreken. Tevens is de verpleegkundig specialist of gespecialiseerde verpleegkundige bij uitstek geschikt als coördinator van zowel diagnostiek als behandeling en nazorg.

In deze rol kan de verpleegkundig specialist of een gespecialiseerde verpleegkundige tevens als aanspreekpunt fungeren voor de patiënt, wat een verbetering geeft van de continuïteit en kwaliteit van zorg. (Burnet 2004; Haward 2003; BVN 2003; Raatgever 2002).

Voorlichting en communicatie

Voor de voorlichting over de behandeling van het pancreascarcinoom gelden de algemene voorlichtingsprincipes. Het heeft meerwaarde als de patiënt, naast het gesprek met de medisch specialist, voorlichting krijgt van een verpleegkundig specialist of een gespecialiseerde verpleegkundige over de ziekte, behandeling en verwerking (Coleman 1996; Melville 2011). Zie hiervoor ook de module Voorlichting en Communicatie.

Symptoommanagement

Patiënten met een pancreascarcinoom hebben vaak veel fysieke klachten ten gevolge van hun ziekte. Een vroege signalering, juiste begeleiding en behandeling van deze klachten vraagt goede kennis, tijd en aandacht. De lastmeter wordt hierbij niet alleen aangeraden als screeningsinstrument voor detectie van psychosociale problematiek maar ook voor detectie van gezins- en sociale problemen, emotionele problemen, religieuze/ spirituele problemen en lichamelijke problemen/klachten. Iets wat bij uitstek door de medisch specialist kan worden uitbesteed aan een verpleegkundig specialist of gespecialiseerd verpleegkundige (Wilson 2000).

Pijn

Pijn is een frequent voorkomend probleem bij patiënten met een pancreascarcinoom en lijkt ook gerelateerd aan de prognose (Di Mola 2008). Bij opgenomen patiënten blijkt pijn het meest voorkomende probleem. Een derde van totaal aantal patiënten met een pancreascarcinoom geeft pijn aan (Wilson 2000).

Pijn wordt niet altijd door artsen en verpleegkundigen specialisten adequaat behandeld. Onderzoek in Nederland laat zien dat 45% van de kankerpatiënten een pijnbehandeling krijgt die door medische experts als onvoldoende wordt beoordeeld. Door pijn op eenduidige wijze te registreren kan het effect van de behandeling voor pijn vastgesteld en zo nodig bijgesteld worden.

Met pijnregistratie wordt een systematische signalering van pijnklachten van patiënten door verpleegkundig specialisten en artsen beoogd. Dit moet leiden tot een optimalisering van de pijnbestrijding (de Rond 2000). Binnen een pijn-team in het ziekenhuis kan een anesthesioloog-pijnspecialist laagdrempelig geconsulteerd

worden om met de juiste pijnmedicatie te starten en het reguleren, sorteren op bijwerkingen. Bij het voorschrijven van opiaten moet er alertheid zijn voor obstipatie- en misselijkheidsklachten waarbij het nodig kan zijn dat de hoofdbehandelaar indien nodig Macrogol start bij obstipatieklachten en bij misselijkheidsklachten een anti-emeticum. De huisarts en het perifeer ziekenhuis (verwijzend centrum) dient op de hoogte te zijn van de gestarte pijnbehandeling. De verpleegkundig specialist vormt hierbij de schakel tussen de 1ste en 2e lijns zorg en is hierdoor laagdrempelig bereikbaar voor vragen vanuit de huisarts en periferie.

(Preoperatieve) ondervoeding, kwetsbaarheid en fitheid

Zie de modules 'Screening en diagnostiek voedingstoestand' en 'Voeding in het peri-operatieve beleid'.

Taakverschuiving

Bij de behandeling van oncologische patiënten vindt er in Nederland een verschuiving plaats van taken en verantwoordelijkheden. Oncologische zorg is bij uitstek zorg die multidisciplinair wordt geboden. De begeleiding wordt dus niet meer alleen door medische specialisten verricht, maar ook door verpleegkundig specialisten en de specialistisch verpleegkundige.

De verpleegkundig specialisten en gespecialiseerd verpleegkundigen worden in het bijzonder gewaardeerd om hun betrokkenheid en deskundigheid. Daarbij leveren ze door het feit dat ze laagdrempelig aanspreekbaar zijn en door goede (telefonische) bereikbaarheid, een belangrijke bijdrage aan de continuïteit in het zorgproces van de patiënt (Schlooz Raatgever 2000).

Een operatie van het pancreascarcinoom wordt vaak in een tertiaire verwijskliniek uitgevoerd. Een grote groep patiënten woont dus ver van het ziekenhuis waar de behandeling plaatsvindt. Telefonische consultatie met een vast en deskundig aanspreekpersoon in de vorm van een verpleegkundig specialist en /of specialistisch verpleegkundige is voor deze patiënten van grote waarde. Daarbij kan deze verpleegkundige zorg overdragen en afstemmen met de 1e lijn, zodat de patiënt de juiste zorg thuis kan krijgen.

Oncologische revalidatie

In het nazorgtraject wanneer patiënten zijn behandeld is het belangrijk om te zorgen voor integratie terug in de maatschappij. Oncologische revalidatie wordt ondersteund door het College van Zorgverzekering (CVZ) en is gericht op de zorg rondom functionele, fysieke, psychische en sociale problemen verbonden met kanker, inclusief nazorg en revalidatie. Dit traject is opgenomen in de richtlijn oncologische revalidatie.

Terminale zorg

Patiënten met een pancreascarcinoom hebben in de palliatieve en terminale fase veel lichamelijke klachten zoals pijn, icterus, vermoeidheid en voedingsproblemen vanwege passagestoornissen ten gevolge van een motiliteitsprobleem of obstructie van de tumor. Het is van waarde dat de behandelend arts of verpleegkundig specialist deze klachten goed en tijdig signaleert (Fazal 2007; Cho 2008). Onderzoek laat zien dat patiënten met veel lichamelijk klachten, soms beter af zijn op een palliatieve unit of in een hospice (Ellison 2002). Patiënten en families ervaren daar meer steun en aangepaste zorg. Opgemerkt moet worden dat het hier gaat om een buitenlands onderzoek, waar palliatieve zorg en eerstelijns zorg anders geregeld zijn dan in Nederland.

De EORTC QLQ-15 PAL is kwaliteit van leven vragenlijst die effectief kan zijn om bij patiënten in de palliatieve fase te kijken naar wat kwaliteit van leven voor de patiënt inhoud (Błaszczuk 2017).

Bespreken levenseinde

Een tijdig gesprek met de patiënt over het naderende levenseinde is belangrijk om na te gaan wat de patiënt belangrijk vindt en om gerichte zorg in de laatste levensfase te organiseren. Door het open en eerlijk te bespreken van wensen en verwachting behoudt de patiënt zoveel mogelijk zijn regie in eigen handen en wordt de visie centraal gesteld. Daarnaast draagt het bij aan de gezamenlijke besluitvorming en het zorgvuldig nadenken over diens kwaliteit van leven bij het naderende levenseinde (KNMG). Het is belangrijk om hier de huisarts uit de 1ste lijn te betrekken zodat de zorgbehoeften bekend zijn en er indien nodig ondersteuning kan worden geboden bij de gesprekken met patiënt en diens naasten. Het wensboekje (wensen voor mijn leven in de laatste fase) kan als leidraad dienen om voor de patiënt aan te geven wat hij/zij belangrijk vindt in het leven (Doodgewoon bespreekbaar).

-

Balans tussen voor- en nadelen

De werkgroep benadrukt het belang van psychosociale zorg en detectie van psychosociale problemen. Algemeen is bekend dat een ingrijpende ziekte als kanker veel vergt van het aanpassingsvermogen van de patiënt en kan leiden tot negatieve emotionele gevolgen, zoals angst, spanning, onzekerheid, piekeren en depressie. Ook voor de sociale omgeving, vooral de partner en de kinderen, betekent de ziekte een belasting vanwege emoties als angst en onzekerheid, praktische consequenties van de ziekte en de behandeling en het gezamenlijk gewijzigde toekomstbeeld.

Kwaliteit van het bewijs

Tot op heden zijn er geen specifieke psychosociale interventies bekend voor patiënten met een pancreascarcinoom die onze uitgangsvraag beantwoorden.

Kosten

Kosten werden niet geanalyseerd in deze richtlijn.

Wat vinden patiënten: patiëntenvoorkeur

Patiëntenorganisatie Living With Hope Foundation (LWHF) voor patiënten met alvleeskiertumoren is nauw en effectief betrokken geweest bij de opzet van de module psychosociale zorg. LWHF onderschrijft dan ook volledig de overwegingen en aanbevelingen.

Wat vinden artsen, gespecialiseerd verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten

Het is belangrijk dat er een verpleegkundig specialist in de rol van coördinator is voor de fase van diagnostiek, behandeling, communicatie en continuïteit van zorg voor de patiënt met een pancreascarcinoom. Tenminste moet er een gespecialiseerd verpleegkundige aanwezig zijn binnen het team. De verpleegkundig specialist integreert "cure and care" met als doel bevordering van de continuïteit en kwaliteit van de verpleegkundige zorg en de medische behandeling, het vermogen tot zelfmanagement van de patiënt en de kwaliteit van leven.

Haalbaarheid

Er zijn geen studies naar haalbaarheid verricht.

Onderbouwing

Achtergrond

De diagnose kanker is ingrijpend in het leven van een patiënt en kan zorgen voor een verstoring in lichamelijk, sociaal, praktisch, emotioneel en levensbeschouwelijk opzicht. Betrokken specialistisch verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, medisch specialisten en huisartsen vormen een belangrijke vraagbaak voor patiënten als het gaat om psychosociale zorg. Het is onduidelijk wat de optimale psychosociale begeleiding is voor patiënten met pancreascarcinoom in alle fasen van het ziekteproces en door wie deze begeleiding verricht dient te worden.

Conclusies

Geen GRADE	Er konden geen studies worden geselecteerd die konden beantwoorden wat de (on)gunstige effecten van psychosociale begeleiding zijn in vergelijking tot een standaard begeleiding, care-as usual, of andere typen interventies bij patiënten met pancreascarcinoom.
-------------------	--

Samenvatting literatuur

Er konden geen studies worden geselecteerd die aan de PICO voldeden.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ... is met x niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid); het geringe aantal patiënten (imprecisie); publicatiebias.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van psychosociale begeleiding in vergelijking tot een standaard begeleiding, care-as usual, of andere typen interventies bij patiënten met pancreascarcinoom op de kwaliteit van leven, de patiënttevredenheid, psychische problemen, psychologische last, gezondheidsklachten, stemmingsproblemen (depressie, angst, distress, etc.), pijn, vermoeidheid, zelfwaardering, sociale problemen, adaptatie, life change events, participatie, (werk) beperkingen, en/of ondervoeding?

P: Patiënten met pancreascarcinoom

I: Psychosociale begeleiding

C: Standaard begeleiding, care-as-usual, ander type interventie

O: Kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, psychische problemen, psychologische last, gezondheidsklachten, stemmingsproblemen (depressie, angst, distress, etc.), pijn, vermoeidheid, zelfwaardering, sociale problemen, adaptatie, life change events, participatie, (werk) beperkingen, ondervoeding

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte geen van de uitkomstmaten voor de besluitvorming cruciaal, maar alle uitkomstmaten

als belangrijk voor de besluitvorming (kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, psychische problemen, psychologische last, gezondheidsklachten, stemmingsproblemen (depressie, angst, distress, etc.), pijn, vermoeidheid, zelfwaardering, sociale problemen, adaptatie, life change events, participatie, (werk) beperkingen, ondervoeding)

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde geen klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is op 22-12-17 zonder beperkingen in datum met relevante zoektermen gezocht naar studies met psychosociale interventies bij patiënten met pancreascarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 183 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de studie is systematische review of heeft een vergelijkend onderzoeksdesign, er werd een psychosociale interventie gegeven voor patiënten met pancreascarcinoom, en de uitkomsten komen overeen zoals die in de PICO zijn beschreven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 38 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 38 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en geen enkele studie definitief geselecteerd.

Geen enkel onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Andrykowski MA and Manne SL. Are psychological interventions effective and acceptable by cancer patients. *Ann Behav Med.* 2006;32, 93-7.

Blaszczak F, Suslo R, Nowak P, et al. EORTC QLQ-15 PAL questionnaire as tool for determining the quality of life of patients with pancreas adenocarcinoma preliminary study. *Family Medicine and Primary Care Review.* 2017;19(3):187-90.

Coyne JC, Lepore SL, Palemer C. Efficacy of psychosocial interventions in cancer care: evidence is weaker than it first looks? *Ann Behav Med.* 2006;32, 104-110.

de Kok E, Garssen B, Kruijver IPM et al. Het gebruik van signaleringslijsten voor psychosociale problematiek in de oncologie, ervaringen van zorgverleners. 2006. Utrecht: Helen Dowling Instituut.

Doodgewoon bespreekbaar. (Z.D.) Wensboekje. Geraadpleegd van <http://www.doodgewoonbespreekbaar.nl/Gespreksstarters/Wensenboekje-maken>

Garssen B, de Kok E, Kruijver I, et al. Het gebruik van signaleringslijsten voor psychosociale problemen in de oncologie. *Tijdschrift voor sociale geneeskunde.* 2008;5:269-274.

Hackert T, Büchler M, Werner J. Surgical options in the management of pancreatic cancer. *Minerva chirurgica.* 2009;64(5): 465-76.

Hariharan D, Saied A, Kocher H. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB.* 2008;10(1): 58-62.

- Heyink, J, Tempelaar R, Heuvel F, et al. Kortdurende Interventies bij Kankerpatiënten: Werking en effecten van het KIK project. Groningen NCG. Psychologische problemen van mannen met prostaatkanker. Tijdschrift Kanker. 1997;29:6-9.
- KNMG. (Z.D.) Tijdig praten over het levenseinde. Geraadpleegd van <http://levenseinde.knmg.nl>
- Lepore SJ and Coyne JC. Psychological interventions for distress in cancer patients: a review of reviews. Ann Behav Med. 2006;32(2):85-92.
- Li D, Xie K, Wolf R, et al. Pancreatic cancer. The Lancet. 2004; 363(9414): 1049-57.
- Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. JNCI Monographs. 2004;32:57-71.
- Meyer TJ and Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: A meta-analysis of randomized experiments. Health Psychology. 1995;14:101-8.
- Pruyn JFA, Heule-Dieleman HAG, Knecht PP, et al. On the enhancement of efficiency in care for cancer patients in outpatient clinics: an instrument to accelerate psychosocial screening and referral. Patient Educ Couns. 2004;53:135-140.
- Remie M, Zoeteman M, Brommer-Fogaras J, et al. Ruimte voor jezelf: evaluatie groepsbegeleiding voor mensen met kanker door het Helen Dowling Instituut. 2000 Utrecht: Helen Dowling Instituut.
- Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker. Patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. 1992 Utrecht: Nederlands Centrum Geestelijke Volksgezondheid.
- Van den Brink JL, Moorman PW, de Boer MF, et al. Involving the patient: A prospective study on use, appreciation and effectiveness of an information system in head and neck cancer care. Int J Med Inform. 2005;74:839-849.
- van der Pompe, G. Mind-body interactions in breast cancer. Thesis. Erasmus Universiteit, Rotterdam 1997.
- Velikova G, Brown JM, Smith AB, et al. Computer-based quality of life questionnaires may contribute to doctor-patients interactions in oncology. Br J Cancer. 2002; 86:51-59.
- Vos PJ, Visser AP, Garssen B, et al. Effects of delayed psychosocial interventions versus early psychosocial interventions for women with early stage breast cancer. Patient educ couns. 2006;60(2):212-219.
- Walker MS, Ristvedt SL, Haughey BH. Patient care in multidisciplinary cancer clinics: Does attention to psychosocial needs predict patient satisfaction? Psycho-Oncol 2003;12:291-300.
- Zabora J, Brintzenhofe Szok K, Curbow B, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology. 2001;1:19-28.

Organisatie van zorg bij pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg rondom patiënten met een pancreascarcinoom te worden georganiseerd?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Waar en door wie worden patiënten met een pancreascarcinoom behandeld?
2. Wat is een acceptabele wachttijd voor operatie c.q. behandeling bij potentieel curatieve optie?

Aanbeveling

Behandel patiënten met pancreascarcinoom uitsluitend in een zorginstelling die voldoet aan alle voorwaarden zoals gesteld in het Normeringsrapport 2018 van SONCOS.

Behandel patiënten waarbij in het MDO besloten is tot een in opzet curatieve operatie van een pancreascarcinoom zo snel mogelijk, om onnodige preoperatieve galwegdrainage te voorkomen.

Overwegingen

Wat is een acceptabele wachttijd voor operatie c.q. behandeling bij potentieel curatieve optie?

Informatie uit wetenschappelijke literatuur

Er bestaat weinig tot geen literatuur over het effect van het tijdsinterval tussen diagnose en operatie (wachttijd) op de uitkomst van zorg in termen van de kans een langere overleving of minder recidieven. Wel is aangetoond dat door een wachttijd de algemene conditie van de patiënt kan verslechteren (toename icterus, vermindering voedingstoestand) waardoor extra preoperatieve voorzieningen, zoals galwegdrainage of extra voeding, moeten worden getroffen. Het is in een meta-analyse (Sewnath 2002) en in een RCT (van der Gaag 2010) aangetoond dat preoperatieve galwegdrainage het risico op postoperatieve complicaties verhoogt en het beter is om de patiënt direct te opereren. Tevens is aangetoond dat een lang tijdsinterval tussen diagnose en operatie een psychologische belasting is voor de patiënt en een negatief effect heeft op de kwaliteit van leven.

Haalbaarheid

Naar aanleiding van bevindingen bij het afronden van de diagnostiek is voor een geselecteerde groep patiënten een speciaal preoperatief traject nodig, zoals bijvoorbeeld preoperatieve galwegdrainage bij zeer ernstige icterus of cholangitis.

Tevens bestaat er voor een geselecteerde groep patiënten in onderzoeksverband een indicatie voor preoperatieve chemoradiotherapie, waarbij dit dan de start van de behandeling is.

Onderbouwing

Achtergrond

De werkgroep onderschrijft de kwaliteitsnormen en organisatie van zorg zoals deze in Nederland

multidisciplinair zijn vastgelegd in het normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS).

Betreffende de wachttijd tot behandeling worden, naast de normen uit het normeringsrapport van SONCOS, ook de overwegingen en aanbeveling uit de vorige richtlijn pancreascarcinoom (2011) overgenomen. De belangrijkste redenen hiervoor zijn onnodige preoperatieve biliaire drainage en wachttijd voor curatieve behandeling te voorkomen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er niet gezocht naar literatuur omdat de uitgangsvraag niet in een RCT of ander vergelijkend onderzoek kan worden onderzocht. Deze vraagstelling heeft betrekking op afspraken die tussen zorgverleners gemaakt moeten worden om de zorg voor patiënten zo veilig en effectief mogelijk te maken. Internationale literatuur is niet zondermeer van toepassing op de Nederlandse situatie. Bovendien zal de effectiviteit van verschillende organisatiestructuren enkel relevant zijn wanneer zij zorg hebben verleend volgens de door deze richtlijn gestelde aanbevelingen om zodoende de effectiviteit van de zorgstructuur te evalueren. Omdat dit onwaarschijnlijk is, is besloten om niet systematisch naar literatuur te zoeken maar om kennis te nemen van bestaande richtlijnen en andere relevante documenten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

SONCOS normeringsrapport 2018. <https://www.soncos.org/kwaliteit/normeringsrapport/>. Geraadpleegd 5-10-2018.

Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice Ann Surg. 2002;236(1):17-27.

Van der Gaag NA, Rauws EAJ, Eijck van CHJ, et al. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. NJEM. 2010 362:129-137.

TNM classificatie voor pancreascarcinoom

Uitgangsvraag

Wat is de TNM classificatie voor pancreascarcinoom?

Aanbeveling

TNM-classificatie voor pancreascarcinoom (UICC 2016).

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen. Specifieke regels treft u aan in de TNM-atlas, Eight Edition 2016.

T – Primary Tumour

Tx: Primary tumour cannot be assessed

T0: No evidence of primary tumour

Tis: Carcinoma in situ (Includes PanIN III)

T1: Tumour 2 cm or less in greatest dimension

T1a: Tumour 0.5 cm or less in greatest dimension

T1b: Tumour greater than 0.5 cm and less than 1 cm in greatest dimension

T1c Tumour greater than 1 cm but no more than 2 cm in greatest dimension

T2: Tumour more than 2 cm but no more than 4 cm in greatest dimension

T3: Tumour and more than 4 cm in greatest dimension

T4: Tumour involves coeliac axis, superior mesenteric artery and/or common hepatic artery

N – Regional Lymph Nodes

Nx: Regional lymph nodes cannot be assessed

N0: No regional lymph node metastasis

N1: Metastases in 1 to 3 regional lymph node

N2: Metastases in 4 or more regional lymph nodes

M – Distant Metastasis

M0: No distant metastasis

M1: Distant metastasis

Stage – Pancreas

pTNM (UICC achtste editie 2016)	Stadium
Tis,N0,M0	0
T1,N0,M0	IA
T2,N0,M0	IB
T3,N0,M0	IIA
T1-3,N1,M0	IIB
T4,N0-2,M0 of T1-3, N2, M0	III
T1-4,N0-2,M1	IV

Onderbouwing

Achtergrond

In december 2016 werd de 8e editie van de TNM-classificatie voor pancreascarcinoom gelanceerd. Deze 8e editie verschilt in enkele opzichten van de voorafgaande 7e editie. In de eerste plaats zijn de stadia T1-T3 opnieuw gedefinieerd op basis van tumorgrootte ($T1 \leq 2$ cm; $T2 > 2$ cm en ≤ 4 cm; $T3 > 4$ cm). De diameter van de tumor is daarmee in feite leidend geworden voor het T-stadium. Een T4 stadium is echter nog steeds gedefinieerd als betrokkenheid van de truncus coeliacus, arteria mesenterica superior, en/of arteria hepatica communis. Het N-stadium is in de 8e editie verder onderverdeeld op basis van het aantal positieve lymfklieren als N0, N1 (≥ 1 en ≤ 3) en N2 (> 3). Tot slot wordt in de 8e editie T1-3N2M0 gedefinieerd als stadium III, terwijl de andere stadia ongewijzigd zijn gebleven.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 03-06-2019

Laatst geautoriseerd : 03-06-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

TNM Classification of Malignant Tumours 8E Editors James D. Brierley. Mary K. Gospodarowicz Christian Wittekind. Uitgever: John Wiley And Sons Ltd, December 2016. Engels 1e druk 9781119263579 Paperback 272 pagina's.