

Pancreascarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Laatst gewijzigd: 22-08-2011

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke werkgroep
Gastro-intestinale tumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Diagnostiek en stadiëring	3
<u>Beeldvormende diagnostiek</u>	3
<u>ERCP</u>	3
<u>Abdominale echografie</u>	4
<u>CT-Scan of MRI</u>	5
<u>Endosonografie</u>	7
<u>Positronemissietomografie</u>	8
<u>Laparoscopie</u>	9
<u>Pathologie: cytologisch of histologisch onderzoek</u>	10
<u>Laboratoriumonderzoek</u>	11
<u>Voorlichting en Communicatie</u>	13
Chirurgische behandeling	15
<u>Selectie in opzet curatieve resectie</u>	15
<u>Pre-operative voeding</u>	17
<u>Pre-operatieve biliare drainage</u>	18
<u>Peri-operatief gebruik Somatostatine (analogen)</u>	19
<u>Curatieve resectie</u>	19
<u>Resectie bij lokale uitbreiding</u>	21
<u>Postoperatieve voeding en pancreasenzym suppletie</u>	22
<u>Postoperatieve voeding</u>	22
<u>Postoperatieve pancreasenzym suppletie</u>	23
Pathologie (resectiepreparaat)	24
(Neo-)Adjuvante, chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie	26
<u>Preoperatieve bij primair (borderline) resectie</u>	26
<u>Postoperatief adjuvante (chemo)radiotherapie of chemotherapie</u>	27
Palliatieve behandeling	30
<u>Chemotherapie en chemoradiotherapie</u>	30
<u>Biliaire obstructie</u>	31
<u>Behandeling na beeldvorming</u>	32
<u>Behandeling tijdens operatie</u>	33
<u>Gastrointestinale obstructie</u>	34
<u>Behandeling</u>	34
<u>Gastrointestinale obstructie tijdens operatie</u>	35
<u>Pijnbestrijding</u>	36
<u>Voeding in palliatieve fase</u>	38
Psychosociale zorg	40
Begeleiding en rol specialistisch verpleegkundigen	42
Organisatie van zorg	45
<u>Uitvoering operatie</u>	45
<u>Tijdsinterval tussen diagnose en een in opzet curatieve operatie</u>	46
Evaluatie richtlijn naleving	48
TNM classificatie	49
Referenties	51
Bijlagen	77

Inhoudsopgave

<u>Notities</u>	82
<u>Disclaimer</u>	83

Algemeen

Aanbevelingen:

Aanleiding

In 2006 werden in Nederland ongeveer 1750 nieuwe patiënten met een pancreascarcinoom gediagnosticeerd. De incidentie is leeftijdsafhankelijk en varieert van 0,5 - 3,6 per 100.000 voor personen jonger dan 50 jaar tot 55,9 - 89,2 per 100.000 voor personen ouder dan 75 jaar.

Zonder therapie is de mediane overleving na diagnose 4 tot 6 maanden. Indien er een in opzet curatieve resectie verricht kan worden, is de 5-jaars overleving 10 à 20%. Het percentage patiënten dat bij presentatie in aanmerking komt voor een resectie met curatieve intentie is met 20% echter laag. De diagnostiek is niet alleen gericht op het stellen van de diagnose maar ook om in een vroeg stadium te bepalen of een in opzet curatieve behandeling mogelijk is (stadiëring). Blijkt een resectie met curatieve intentie niet mogelijk te zijn, dan moet de juiste palliatieve behandeling geadviseerd worden. Palliatie betreft bij deze patiënten vooral biliaire en gastro-intestinale obstructie klachten, maar ook pijnklachten. De palliatieve behandelmogelijkheden kunnen variëren van een bypass-operatie of endoscopische drainage tot chemo- of radio(chemo)therapie, pijnblokkade, medicamenteuze pijnbehandeling en voedingsadviezen. De geschetste knelpunten, de grote veranderingen in diagnostiek en behandeling, nieuwe ontwikkelingen en de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling maken een uniforme richtlijn, die door de verschillende beroepsgroepen gedragen wordt, noodzakelijk.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren van de Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij het pancreascarcinoom.

Probleemomschrijving

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek en behandeling van de solide tumoren van het pancreas, zowel in de kop, het corpus en de staart. Omdat tumoren van de distale galwegen en de Papil van Vater (periampullaire carcinomen) veelal hetzelfde diagnostische- en behandeltraject kennen als het pancreaskopcarcinoom, vallen deze maligniteiten ook binnen deze richtlijn. Waar in de richtlijn "pancreascarcinoom" wordt geschreven, worden ook deze "periampullaire tumoren" bedoeld, tenzij anders aangegeven. In [\(Neo-\)Adjuvante, chemo-, radio- of chemoradiotherapie](#) en [Palliatieve chemo- en chemoradiotherapie](#) betreffende in de (neo) adjuvante en palliatieve chemo- en radiotherapie betreft het uitsluitend tumoren van de pancreas.

Hierbij is beschreven wat de diagnostiek en behandelingsmogelijkheden zijn met hun effectiviteit en invloed op kwaliteit van leven. De uitgangsvragen gebaseerd op de knelpuntanalyse vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven, daar waar in de dagelijkse praktijk de belangrijkste knelpunten bestaan. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Doelstelling

De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat over het algemeen de beste zorg is voor patiënten met een pancreascarcinoom. Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling en follow-up van volwassen patiënten, zowel mannen als vrouwen met een pancreascarcinoom of periampullair carcinoom en tracht daarmee een betere uniformiteit van behandeling en daarmee een betere overleving van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. De richtlijn geeft ook aanbevelingen over, en kan worden gebruikt bij, het geven van voorlichting aan patiënten. Ook wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal in samenwerking met het KWF.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met een pancreas-, of periampullair carcinoom, zoals chirurgen, radiotherapeuten, medisch oncologen, maag-darm-leverartsen, radiologen, nucleair-geneeskundigen, pathologen, huisartsen, oncologieverpleegkundigen, IKNL-consulenten, maatschappelijk werkers, diëtisten en psychologen.

Uitgangsvragen

Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten (vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten worden uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch en follow-up beleid van patiënten met een pancreascarcinoom. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn. Voor meer informatie over de uitgangsvragen (zie [bijlage 11](#)).

Werkwijze werkgroep

Elke uitgangs(deel)vraag was toebedeeld aan een of meerdere werkgroepleden, waarbij één werkgroeplid eindverantwoordelijke was voor deze deelvraag. Van elke uitgangsvraag is door een informatiespecialist van het CBO een systematisch zoekactie verricht naar relevante literatuur. In aanvulling hierop is gebruik gemaakt van de evidencetabellen van de Belgische richtlijn pancreascarcinoom die tot stand is gekomen in samenwerking met het Belgische kenniscentrum voor de zorg (KCE). Hieraan toegevoegd is een literatuursearch gedaan vanaf eind 2008, de periode dat die richtlijn is uitgekomen. Deze selectie van literatuur is samengevat door een geconsulteerd epidemioloog. Het KCE heeft ook voor epidemiologische ondersteuning gezorgd bij het formuleren van de conceptteksten en het samenstellen van de evidencetabellen.

De werkgroepleden hebben vervolgens de wetenschappelijke conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen geformuleerd. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer een jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd. De voltallige werkgroep is 10 maal bijeen geweest om de resultaten in onderling verband te bespreken.

De afzonderlijk teksten zijn door het redactieteam, bestaande uit de voorzitter en secretaris van de richtlijn en de medewerkers van het IKNL samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 31-08-2010 ter commentaar aangeboden aan de relevante wetenschappelijke verenigingen en aan de regionale werkgroepen van het IKNL. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep vastgesteld en maart 2011 ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

Meer informatie over:

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 2](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))
- Betrokken verenigingen (zie [bijlage 4](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 5](#))
- Literatuursearches en evidence-tabellen (zie [bijlage 6](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 7](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 8](#))
- Juridische betekenis (zie [bijlage 9](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 10](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 11](#))

Diagnostiek en stadiëring

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Beeldvormende diagnostiek](#)
- [Laparoscopie](#)
- [Pathologie: Cytologisch of histologisch onderzoek](#)
- [Laboratoriumonderzoek](#)
- [Voorlichting en communicatie](#)

Beeldvormende diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [ERCP](#)
- [Abdominale echografie](#)
- [CT-Scan of MRI](#)
- [Endosonografie](#)
- [Positronemissietomografie](#)

ERCP

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: Wat is de plaats van het ERCP?

Aanbevelingen:

In de diagnostiek van het pancreascarcinoom heeft een ERCP een ondergeschikte rol. ERCP moet pas worden overwogen als andere beeldvormende technieken niet conclusief zijn bij een onverklaarde distale galwegobstructie.

Literatuurbespreking:

Endoscopische Retrograde CholangioPancreaticografie (ERCP) is een veelvuldig toegepaste techniek in de behandeling van aandoeningen van de galwegen en het pancreas. Met behulp van een ERCP kan de obstructie icterus ten gevolge van een maligne ductus choledochus strictuur worden behandeld door het plaatsen van een plastic of metalen endoprothese.

ERCP heeft een morbiditeit van 5-10% en mortaliteit van 0,1-1%. De belangrijkste complicaties zijn pancreatitis (5-10%), bloeding (1-2%), en perforatie (<0,3%) [Freeman, 1996⁶⁴; Aliperti, 1996⁴; Loperfido, 1998¹³³]. De kans op het optreden van ernstige complicaties en de beschikbaarheid van niet-invasieve onderzoeksmodaliteiten zoals *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) en Magnetische Resonantie CholangioPancreaticografie (MRCP), Computer Tomografie (CT) scan en Endoscopische UltraSonografie (EUS), hebben het gebruik van ERCP als diagnostische onderzoeksmethode verdrongen.

Een voordeel van MRI/MRCP ten opzichte van ERCP is dat er behalve een afbeelding van ductale structuren, ook een afbeelding wordt verkregen van het pancreas en de omliggend structuren, waarbij een eventuele massa direct kan worden gevisualiseerd en er een uitspraak gedaan kan worden over de resectabiliteit en eventuele aanwezigheid van metastasen op afstand. Vergelijkende studies tonen aan dat MRCP in vergelijking met ERCP een accurate onderzoeksmethode is met een vergelijkbare opbrengst. Er werden geen significante verschillen gevonden in diagnostische opbrengst tussen ERCP en MRCP (betreft 1 prospectieve studie en 2 studies met onafhankelijke referentie standaard); sensitiviteit 71 - 93% vs. 81 -

86%, specificiteit 92 - 94% vs. 82 - 100%) en tussen ERCP en EUS (betreft 1 prospectieve studie en 2 studies met onafhankelijke referentie standaard); sensitiviteit 75 - 89% vs. 85 - 89%, specificiteit 65 - 92% vs. 80 - 96%) [AHRQ, 2002¹]. De kwaliteit van de uitgevoerde studies is matig tot goed.

Direct vergelijkende studies tussen ERCP en CT met betrekking tot de diagnostiek van het pancreascarcinoom zijn niet beschikbaar. Echter, de accuratesse van CT voor het aantonen van een pancreascarcinoom is hoog met een sensitiviteit 75-90% en een specificiteit van 90-95%. CT heeft evenals MRI het voordeel dat in vergelijking met ERCP ook een afbeelding wordt verkregen van het pancreas met eventuele tumor en omliggende structuren, zodat een uitspraak gedaan kan worden betreffende mogelijke behandeling.

Een tweetal retrospectieve studies waarin de diagnostische waarde van ERCP met EUS werd vergeleken tonen geen significante verschillen [AHRQ, 2002¹].

Indien besloten wordt om een ERCP te verrichten kan naast het maken van een afbeelding van de ductus choledochus en ductus pancreaticus met behulp van röntgen contrast, tevens brush cytologie, gal aspiratie cytologie en intraductale bipten worden verkregen. In het algemeen hebben deze technieken een hoge specificiteit, maar een beperkte sensitiviteit. De sensitiviteit voor het detecteren van maligniteit was niet significant verschillend tussen brush cytologie en gal cytologie (5 studies waarvan 4 prospectief; 33 - 100% vs. 6 - 50%), niet significant verschillend tussen FNA cytologie versus brush cytologie (3 studies waarvan 2 prospectief; 25 - 91% vs. 8 - 56%), en niet significant verschillend tussen forceps biopsie versus brush cytologie (6 studies waarvan 4 prospectief; 43 - 81% vs. 18 - 53%) [AHRQ, 2002¹].

Een aanvullende techniek die kan worden toegepast is intraductale cholangiopancreatico-scopie met gerichte weefsel sampling [Fukuda, 2005⁶⁶; Shah, 2006²⁰⁴]. Echter, de ervaring met deze techniek is beperkt en er zijn geen studies beschikbaar die de diagnostische meerwaarde hebben bepaald ten opzichte van "blind" weefsel sampling (brush) cytologie en intraductale bipten op geleide van het doorlichtingsbeeld.

Tijdens ERCP kan een intraductale endosonografie (IDUS) worden verricht, dat behulpzaam kan zijn bij het differentiëren tussen benigne en maligne stricturen. [Stavropoulos, 2005²¹⁹; Krishna, 2007¹²¹]. Echter, beschikbare studies zijn verricht in kleine, vaak geselecteerde patiënten populaties en tonen voornamelijk dat de sensitiviteit en met name de specificiteit van deze techniek relatief beperkt zijn. In een prospectieve cohort studie betreffende 60 patiënten met een pijnloze icterus en een strictuur op de ERCP, maar zonder massa op CT scan toonde IDUS een sensitiviteit van 40% en een specificiteit van 100% voor het onderscheiden van maligne en benigne stricturen [Stravropoulos, 2005²¹⁹].

Conclusies:

Het is aannemelijk dat de diagnostische accuratesse van CT, MRI/MRCP en EUS tenminste gelijkwaardig is aan die van het ERCP, bij het diagnosticeren van een pancreascarcinoom.

Niveau 2: A1 [AHRQ, 2002¹]

De werkgroep is van mening dat vanwege bovenstaande conclusie en de complicatie risico's ERCP slechts een zeer ondergeschikte plaats heeft in de diagnostiek van het pancreascarcinoom.

Niveau 4

Overwegingen:

Duodenoscopie met behulp van een ERCP scoop is van belang in de diagnostiek van periampullaire tumoren door middel van visuele inspectie van de papil en het gericht nemen van bipten.

Abdominale echografie

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: Wat is de plaats van de abdominale echografie?

Aanbevelingen:

Patiënten met een stille icterus dienen als eerste beeldvormende test een echografie te ondergaan om

- 1) galwegobstructie aan te tonen,
- 2) het niveau van de obstructie vast te stellen en om
- 3) galsteenlijden vast te stellen of uit te sluiten.

Wanneer bij echografie een pancreascarcinoom wordt vermoed dient verdere stadiëring met een aanvullende techniek te geschieden. Indien er al een verdenking bestaat op levermetastasen kan dit mbv cytologische punctie worden bevestigd.

Literatuurbespreking:

Echografie heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit (>90%) voor het aantonen van galwegobstructie bij patiënten met een niet al lang bestaande ziekte van de galwegen en voor het aantonen van het niveau van obstructie (intrahepatisch versus proximale (hilus) of distale galwegen) [Laing, 1986¹²⁴].

Met betrekking tot de oorzaak van galwegobstructie heeft echografie een sensitiviteit van >90% voor de detectie van galblaasstenen [Shea, 1994²⁰⁵]. De sensitiviteit voor de detectie van galwegstenen bedraagt echter slechts 50%, terwijl de specificiteit wel hoog is (>90%) [Cronan, 1986⁴¹].

Echografie detecteert de meerderheid van de pancreaskopcarcinomen indien de tumoren groter zijn dan 3 cm [Bipat, 2005]. In de systematische review van Bipat uit 2005 bedroeg de sensitiviteit en specificiteit van echografie voor detectie van het pancreaskopcarcinoom (ongeacht de grootte) in de 14 studies tussen 1990 en 2003 die aan de inclusiecriteria voldeden, respectievelijk 76% (95% CI 69-82%) en 75% (95% CI 51-89%) [Bipat, 2005¹⁹]. De sensitiviteit van echografie is significant lager dan voor CT (91% (95% CI 86-94%)) [Bipat, 2005¹⁹].

In de 6 studies, die aan de inclusiecriteria voldeden voor het beoordelen van tumorstadiëring, waren de sensitiviteit en specificiteit van echografie voor het vaststellen van irresectabiliteit respectievelijk 63% (95% CI 45-79%) en 83% (95% CI 68-91%) [Bipat, 2005¹⁹]. De sensitiviteit is significant lager dan voor CT (82% (77-87)) [Bipat, 2005¹⁹].

De sensitiviteit van echografie voor de detectie van levermetastasen van tumoren van de tractus digestivus en het pancreas hangt erg af van de grootte van deze laesies; de sensitiviteit is erg hoog (>90%) bij laesies >2 cm en bedraagt ruim 60% bij laesies van 1-2 cm en is laag (20%) bij laesies <1 cm [Hagspiel, 1995⁸⁵]. Levermetastasen, die resectie uitsluiten worden echografisch bij patiënten met pancreascarcinoom vaak gevonden, omdat patiënten bij presentatie vaak al gevorderde ziekte hebben [Minniti, 2003¹⁴⁷].

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat echografie galwegobstructies en niveau van obstructie goed kan vaststellen.

Niveau 3; B [Laing, 1986¹²⁴]

Het is aangetoond dat echografie een beperkte waarde heeft voor detectie van het pancreaskopcarcinoom (ongeacht de grootte). **Niveau 1:** A1 [Bipat, 2005¹⁹]

Het is aangetoond dat echografie een zeer beperkte waarde heeft bij het vaststellen van resectabiliteit van een pancreascarcinoom. **Niveau 1:** A1 [Bipat, 2005¹⁹]

Overwegingen:

Echografie is een zeer onderzoeker-afhankelijke techniek en is in de literatuur meestal afkomstig van echografie-specialisten, waardoor de resultaten in de dagelijkse praktijk mogelijk minder betrouwbaar zijn. Aangezien 30-40% van de patiënten met pancreaskopcarcinoom bij presentatie al levermetastasen heeft en daardoor niet voor resectie in aanmerking komt, kan dit vaak bij echografie al vastgesteld worden. Wanneer een patiënt met stille icterus met echografie is geëvalueerd wordt om galweg dilatatie, niveau van obstructie, of eventueel galstenen vast te stellen, kan aan de hand van de bevindingen het meest geschikte vervolgonderzoek gepland worden (bijv. spiraal CT-scan van het pancreas, echo-geleide punctie van verdachte leverafwijking).

CT-Scan of MRI

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: Wat is de waarde van beeldvorming met CT-scan en/of MRI?

Aanbevelingen:

Wanneer een pancreascarcinoom wordt vermoed, dient ter detectie en stadiëring beeldvorming met CT-scan of MRI te geschieden, tenzij echografie met punctie al levermetastasen heeft aangetoond.

De beeldvorming dient bij voorkeur verricht te worden alvorens stents zijn geplaatst en aan minimale technische eisen te voldoen. Het verslag dient te geschieden volgens adequate radiologische verslaglegging (zie onderstaande appendices).

Appendix 1

Informatie, die een radiologisch verslag van een CT-scan of MRI-scan ter stadiëring van een pancreascarcinoom minimaal moet bevatten:

- Aan-/afwezigheid tumor in het pancreas
- Grootte van de tumor
- Obstructie van galwegsysteem en ductus pancreaticus
- Relatie van de tumor met omliggende organen/structuren, m.n. vena portae/ vena mesenterica systeem en viscerale arteriën (arteria mesenterica superior, truncus coeliacus)
- Aan-/afwezigheid levermetastasen
- Aan-/afwezigheid lymfadenopathie peripancreatisch en op afstand (mesenteriaal / rond truncus coeliacus / para-aortaal)
- Aan-/afwezigheid peritoneale metastasen
- Anatomische varianten, die voor operatie van belang kunnen zijn, inclusief significant stenoserend vaarlijden van truncus coeliacus en arteria mesenterica superior
- Ascites

Appendix 2

Technische minimeisen, waaraan een CT-scan ter stadiëring van een pancreascarcinoom moet voldoen:

- Multi-slice spiraal-CT
- Plakdikte < 3 mm
- Intraveneus contrast met series in pancreatische (40-50 sec. scan delay, gehele pancreas) en portale fase (60-70 sec. scan delay, gehele lever en pancreas)
- Diafragmaoepel t/m onderrand pancreas afgebeeld
- Mogelijkheid om reconstructies in andere vlakken (m.n. coronaal) te maken

Appendix 3

Technische minimeisen, waaraan een MRI-scan ter stadiëring van een pancreascarcinoom moet voldoen:

- T2 (gehele lever en pancreas).
- T1 blanco en met intraveneus gadolinium in pancreatische (40-50 sec. scan delay, gehele pancreas) en portale fase (60-70 sec. scan delay, gehele lever en pancreas). Plakdikte < 3 mm.
- MRCP optioneel

Literatuurbespreking:

In de systematic review van Bipat, 2005, met betrekking tot studies over een periode van 13 jaar (tot 2004) werden ten aanzien van tumordetectie 43 CT-studies (spiraal-CT en conventionele CT) geïncludeerd versus 11 MRI-studies en ten aanzien van tumorstadiëring 44 CT-studies (spiraal-CT en conventionele CT) versus 7 MRI-studies [Bipat, 2005¹⁹].

Met betrekking tot de detectie van het pancreaskopcarcinoom waren de sensitiviteit en specificiteit van spiraal-CT respectievelijk 91% (95% CI 86-94%) en 85% (95% CI 76-91%) versus 84% (95% CI 78-89%) en 82% (95% CI 67-92%) voor MRI. Hiermee is spiraal-CT significant beter ten aanzien van tumordetectie dan MRI en echografie (zie 2.1.2 over echografie). Recentere CT-studies (met een lager niveau van bewijs laten een vergelijkbare sensitiviteit voor tumordetectie (95% CI 80-98%) zien. [Bang, 2006¹¹; Heinrich, 2005⁹⁵; Imbracio, 2006¹⁰⁵; Klauss, 2008¹¹⁸].

In de review van Bipat waren de sensitiviteit en specificiteit ten aanzien van tumorstadiëring voor het

vaststellen van resectabiliteit met spiraal-CT niet significant verschillend van MRI; respectievelijk 82% (95% CI 77-87%) en 81% (95% CI 76-85%) voor CT versus 78% (95% CI 63-87%) en 82% (95% CI 69-91%) voor MRI. Recentere CT-studies (met een lager niveau van *evidence*) laten overeenkomstige of zelfs iets gunstigere getallen zien. [Imbriaco, 2006¹⁰⁵; Li, 2005¹²⁹; Satoi, 2007¹⁹⁸] Deze getallen zijn in de meeste studies gebaseerd op een combinatie van de lokale tumoruitbreiding en detectie van metastasen (levermetastasen, para-aortale en mesenteriale lymfekliermetastasen).

In een minderheid van de studies in de review van Bipat, 2005, is specifiek gekeken naar vaatingroei als oorzaak van lokale irresectabiliteit. De sensitiviteit en specificiteit van CT voor lokale irresectabiliteit door vaatingroei was respectievelijk 83% (95% CI 77-87%) en 83% (95% CI 77-88%). In enkele studies zijn duidelijk omschreven en bruikbare criteria voor vaatingroei opgegeven. Dergelijke criteria zijn onderzocht in 9 CT-studies en de best bruikbare criteria lijken die, waarbij irresectabiliteit ten gevolge van vaatingroei in het vena portae/vena mesenterica-systeem wordt beoordeeld aan de hand van 1) vaatocclusie, 2) stenose en 3) het aantal graden omsingeling van de circumferentie van het aangedane vat door tumor. Zo is de specificiteit voor de aanwezigheid van vaatingroei in het vena portae/vena mesenterica-systeem 100% bij vaatocclusie en bij 360° omsingeling van het aangedane vat al dan niet met stenose en >90% bij >180° omsingeling van het vat al niet met stenose. Bij vaatomsingeling tussen de 90° en 180° is de kans op de aanwezigheid van vaatingroei in verschillende series tussen de 50 en 90% en bij vaatomsingeling <90° is een meerderheid van de gevallen geen sprake van aanwezigheid van vaatingroei. [Phoa, 2005¹⁷³] Andere criteria voor lokale irresectabiliteit dan vaatingroei zijn in slechts weinig studies goed onderzocht.

Conclusies:

Het is aangetoond dat er geen significante verschillen bestaan tussen spiraal CT-scan en MRI met betrekking tot lokale tumorstadiëring en detectie van metastasen. **Niveau 1:** A1 [Bipat, 2005¹⁹]

Het is aangetoond dat spiraal CT-scan een significant betere detectie van pancreaskoptumoren geeft dan MRI en echografie (zie ook 2.1.2). **Niveau 1:** A1 [Bipat, 2005¹⁹]

Er zijn aanwijzingen dat bij tumor-vaatcontact met vaatocclusie en/of omsingeling van het vat over meer dan 180° van de circumferentie er vrijwel zeker ingroei in het vena portae/vena mesenterica-systeem bestaat. **Niveau 3:** B [Phoa, 2005¹⁷³]

Overwegingen:

(Multi-slice) spiraal-CT en MRI lijken beide geschikt voor de detectie en stadiëring van het pancreaskopcarcinoom. Criteria voor het bepalen van irresectabiliteit zijn voor beide technieken nagenoeg hetzelfde. Spiraal-CT is in Nederland beter beschikbaar dan MRI, waardoor er meer ervaring is met CTscan, maar de beschikbaarheid van MRI neemt toe.

Omdat in de aanwezigheid van galwegdilatatie het niveau van obstructie op zowel een CT-scan als MRI-scan beter te bepalen is en omdat galwegstents artefacten kunnen geven, verdient het de voorkeur om deze onderzoeken te doen alvorens een drainageprocedure van de galwegen te verrichten.

Endosonografie

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: wanneer dient endosonografie gedaan te worden?

Aanbevelingen:

EUS dient te worden verricht bij patiënten met een niet verklaarde distale galwegobstructie waarbij de CT-scan of MRI geen tumor detecteert.

Bij lokaal irresectabele tumoren kan EUS-FNA gebruikt worden om de diagnose maligniteit cytologisch te bevestigingen.

Literatuurbespreking:

Endoscopische ultrasonografie

Er is 1 systematische review beschikbaar betreffende de diagnostische waarde van Endoscopische

UltraSonografie (EUS) en CT scan [Dewitt, 2006⁴⁷]. In deze review waarin 9 studies worden besproken werd EUS beoordeeld als sensitiever dan CT, vooral bij kleinere tumoren (< 2 cm) maar een formele meta-analyse is niet verricht. In totaal zijn tot en met december 2009 16 prospectieve cohort studies verricht naar de waarde van EUS bij het stellen van de diagnose pancreascarcinoom. Zes studies betroffen conventionele EUS waarbij geen gebruik werd gemaakt van Doppler technologie [Glasbrenner, 2000⁷⁵; Legmann, 1998¹²⁶; Nakaizumi, 1995¹⁵⁶; Rocca, 2007¹⁸⁷; Rosch, 1991¹⁹¹; Hocke, 2006⁹⁷]. De gepoolde sensitiviteit was 85% (95% CI 82 - 88%) met een gepoolde specificiteit van 94% (95% CI 91 - 96%). Echter, de heterogeniteit tussen de resultaten van deze studies was hoog. Drie studies beoordeelden de waarde van het gebruik van Doppler (met eventueel contrast toediening) bij EUS [Hocke, 2006⁹⁷; Becker, 2001¹⁷; Saftoiu, 2006¹⁹⁶]. De sensitiviteit varieerde van 91 tot 94% en de specificiteit van 77 tot 100%. Ter bevestiging van maligniteit bij niet resectabele ziekte of indien (neo)adjuvante therapie wordt gepland moet definitieve pathologische confirmatie worden verkregen. Indien er nog curatieve opties bestaan, verdient EUS-guided fine needle aspiration (FNA) de voorkeur boven percutane (abdominale echografische of CT-geleide) punctie vanwege de waarschijnlijk lagere kans op tumor seeding [Micames, 2003¹⁴⁵]. In totaal werden 8 studies geïdentificeerd die de waarde/opbrengst van EUS-FNA beoordeelden. De gepoolde sensitiviteit bedroeg 89% (95% CI 87 - 91%) met ook hier een grote heterogeniteit tussen de verschillende studie uitkomsten. De gepoolde specificiteit was hoog (99%, 95% CI 97 - 100%) [Rocca, 2007¹⁸⁸; Eloubeidi, 2007⁵¹; Fritscher-Ravens, 2001⁶⁵; Gress, 2001⁸²; Harewood, 2002⁹⁰; Horwhat, 2006⁹⁸; Iglesias-Garcia, 2007¹⁰⁴; Mishra, 2006¹⁴⁸].

Conclusies:

Het is aangetoond dat vooral bij kleine tumoren (<2 cm), EUS de hoogste sensitiviteit heeft om een pancreascarcinoom te detecteren. **Niveau 1:** A1 [Dewitt, 2006⁴⁷]

Er zijn aanwijzingen dat EUS-FNA een accurate en veilige techniek is om de diagnose pancreascarcinoom cytopathologisch te bevestigen. **Niveau 3:** B [Micames, 2003¹⁴⁵]

Overwegingen:

De kwaliteit van de EUS is sterk afhankelijk van de uitvoerder. Om bedreven en ervaren te raken in de diagnostiek en stadiëring van een pancreastumor moet een steile leercurve worden doorlopen. Daartoe verdient het aanbeveling een opleiding te volgen in een referentie centrum met ervaring in deze techniek. De vergelijkende studies tussen EUS en CT zijn van wat oudere datum (1994-2000). Gezien de snelle technologische ontwikkeling van de CT technologie zijn deze conclusies mogelijk gedateerd, vooral met betrekking tot de vasculaire stadiëring.

In patiënten met gemetastaseerde ziekte die niet meer in aanmerking komen voor een in opzet curatieve therapie kan eventueel worden gekozen voor een echogeleide of CT-geleide percutane punctie.

Positronemissietomografie

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: Wanneer dient een PET scan gedaan te worden?

Aanbevelingen:

Op dit moment neemt de FDG-PET (eventueel in combinatie met CT of MRI) geen routinematige plaats in de detectie en stadiëring van het pancreascarcinoom.

Literatuurbespreking:

Positron Emissie Tomografie (PET) is een beeldvormende techniek waarbij gelabeld glucose (18 fluordesoxyglucose (FDG)) intraveneus wordt geïnjecteerd. Het werkingsprincipe is dat tumorcellen meer glucose opnemen dan gewone cellen. Eventueel kan PET worden gecombineerd met CT of MRI. Orlando et al. verrichtten een meta-analyse betreffende de diagnostische waarde van PET in geval van een positieve, een negatieve en niet-conclusieve CT uitslag bij patiënten met verdenking op een pancreas maligniteit [Orlando, 2004¹⁶⁸]. De sensitiviteit en specificiteit van PET na een positieve CT scan was 92% (95% CI 87 - 95%) en 68% (95% CI 51% - 81%), na een negatieve CT scan 73% (95% CI 50% - 88%) en 86% (95% CI 75% - 93%), en na een niet-conclusieve CT uitslag 100% and 68% (gebaseerd op 1 studie).

In het 'Agency for Healthcare Research and Quality in health technology assessment' (HTA) AHRQ-HTA verslag uit 2004 wordt voor PET een sensitiviteit gerapporteerd van 71% tot 100% en een specificiteit van 50% tot 100% [Rockville, 2004³²⁰]. Na het verschijnen van de meta-analyse van Orlando et al. zijn er 7 aanvullende prospectieve cohort studies verschenen. In de vijf studies waarin patiënten met een solide massa zijn onderzocht varieerde de sensitiviteit tussen de 75% en 97% en de specificiteit tussen 65% en 88% [Bang, 2006¹¹; Heinrich 2005⁹⁵; Nishiyama, 2005¹⁶³; Rasmussen, 2004¹⁸⁰; Singer, 2007²⁰⁷]. In twee studies van dezelfde auteurs waarin exclusief patiënten met een cysteuze massa werden geïncludeerd bedroeg de sensitiviteit 94% en de specificiteit 94 - 97% [Sperti, 2001²¹⁵, Sperti, 2003²¹⁶].

Hoewel de Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) op grond van een aantal observationele studies concludeert dat een PET scan is geïndiceerd in de differentiële diagnose van een pancreas maligniteit en een (chronisch) ontstekingsbeeld, lijkt dit gezien bovenstaande resultaten een te voorbarige conclusie [FNCLCC, 2003¹⁸¹]. In een aantal studies wordt een aanzienlijk aantal fout positieve testuitslagen gemeld, wat betekent dat een deel van de patiënten ten onrechte een resectie heeft (zal) ondergaan. De inzet van PET zal vooralsnog op individuele basis moeten geschieden en niet routinematig.

Conclusies:

Het is aangetoond dat PET (eventueel in combinatie met CT of MRI) een aanvullende waarde kan hebben bij de (differentiële) diagnostiek van het pancreascarcinoom.

Niveau 1: A2 [Bang, 2006¹¹; Heinrich, 2005⁹⁵; Nishiyama, 2005¹⁶³; Rasmussen, 2004¹⁸⁰; Singer, 2007²⁰⁷; Sperti, 2001²¹⁵ en 2003²¹⁶]

Overwegingen:

Fout positieve uitslagen bij FDG-PET komen voor bij patiënten met acute en chronische ontsteking. Hoewel nog beperkte gegevens hierover bekend zijn wordt PET wel in toenemende mate ingezet om respons te bepalen om hiermee het effect van chemoradiotherapie te evalueren.

Laparoscopie

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: Wat is de indicatie voor een diagnostische laparoscopie?

Aanbevelingen:

Diagnostisch laparoscopie ter staging van het pancreascarcinoom moet niet standaard worden verricht.

In geselecteerde gevallen kan een diagnostische laparoscopie, eventueel in combinatie met een laparoscopische echografie, ter staging van het pancreascarcinoom overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Diagnostisch laparoscopie kan kleine lever en peritoneaal metastasen detecteren die bij beeldvormende technieken niet gevonden zijn. Omdat laparoscopie meestal als laatste diagnostische modaliteit wordt gebruikt zegt het ook iets over de waarde van de ervoor gebruikte beeldvormende technieken. De waarde van diagnostisch laparoscopie ter staging is tevens moeilijk te bepalen omdat er verschillende eindpunten worden gebruikt om het effect te bepalen. Zo heeft het voorkomen van een exploratieve laparotomie als eindpunt alleen zin als er vervolgens niet chirurgische palliatie kan worden verricht. Ook kan het vinden van metastasen bij diagnostische laparoscopie de keuze van therapie bepalen: bijv. bij aanwezigheid hiervan kan gekozen worden voor systemische chemotherapie en bij afwezigheid voor locoregionale chemoradiotherapie. Er zijn geen goede gerandomiseerde studies gevonden om de waarde van diagnostische laparoscopie bij het pancreascarcinoom te bepalen. De enige RCT die gevonden werd betreft randomisatie van slechts 27 patiënten t.a.v. de palliatieve procedure na de laparoscopie [Nieveen, 2003¹⁶²]. In deze serie van 297 patiënten met een periampullair carcinoom werd bij slechts 39 patiënten (13%) middels diagnostische laparoscopie histologisch bewijs gevonden voor irresectabiliteit, zodat geadviseerd werd dit niet routinematig te gebruiken ter staging.

Er zijn meerdere beschrijvende reviews gevonden waarvan een recente studie de Medline search evidence based beschrijft [Chang, 2009³⁵]. Hoewel dit artikel als een review van matige kwaliteit is beoordeeld,

beschrijft het wel de actuele situatie. Ook zij concluderen dat er geen bewijslast is en dat vergelijking tussen de verschillende studies moeilijk is door de grote heterogeniteit. De sensitiviteit en specificiteit voor stageringslaparoscopie om anderszins niet aantoonbare irresectabiliteit van het pancreascarcinoom vast te stellen variëren respectievelijk tussen de 80 - 100% en tussen de 93 - 100% en heeft een accuratesse van 87 - 98% in de verschillende series. De kans dat een laparotomie waarbij geen in opzet curatieve resectie mogelijk blijkt wordt vermeden ligt in geselecteerde studies tussen de 4 - 36%. De studies die tevens laparoscopische echografie gebruiken beschrijven hiervan een toegevoegde waarde van 12 - 14% [Chang, 2009³⁵]. De toegevoegde waarde van laparoscopie hangt sterk af de selectie criteria, zoals histologie, stadium van de ziekte, tumor grootte en locatie. Zo is de kans op het vinden van onverwachte metastasen bij tumoren in het pancreas lichaam en staart groter dan bij tumoren in de kop van het pancreas. Deze kans is ook groter ook bij patiënten met een grote tumor (>3 cm) en patiënten met een CA 19.9 gehalte in het bloed >150 U/ml. [Stefanidis, 2006²²⁰] In deze geselecteerde gevallen kan een diagnostische laparoscopie (evt. in combinatie met een laparoscopische echografie) een bijdrage leveren voor de stagering van het pancreascarcinoom en het bepalen van de juiste therapie.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat het percentage patiënten met een pancreascarcinoom waarbij door een diagnostische laparoscopie een laparotomie voorkomen wordt, een grote spreiding kent.

Niveau 2: B [Chang, 2009³⁵]

Het is aannemelijk dat bij tumoren in het lichaam of staart van het pancreas en bij tumoren >3 cm of patiënten met een CA 19.9 gehalte >150 U/ml, er een grotere kans is dat anderszins occulte metastasen bij diagnostische laparoscopie worden gevonden. Niveau 2: B [Chang, 2009³⁵; Stefanidis, 2006²²⁰]

Overwegingen:

Indien locoregionale (chemo)radiatie wordt overwogen, kan er een indicatie bestaan om middels stagerings laparoscopie lever- en peritoneaal metastasen uit te sluiten.

Pathologie: cytologisch of histologisch onderzoek

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: wat is de waarde cyto- en histopathologische onderzoeken zoals brush cytologie en FNA?

Aanbevelingen:

Indien bij beeldvorming een verdenking bestaat op een pancreascarcinoom die in aanmerking komt voor resectie, is aanvullend cytologisch/histologisch onderzoek niet ten koste van alles noodzakelijk.

De werkgroep is wel van mening dat indien een ERCP verricht wordt, er altijd een cytologische brush van de galwegen plaats moet vinden.

Bij een irresectabel pancreascarcinoom of bij verdenking op metastasen dient, alvorens palliatieve chemotherapie of chemoradiotherapie wordt overwogen, cytologisch materiaal middels echo, CT of endosonografie verkregen te worden.

Bij lokaal irresectabele of borderline resectabele tumoren heeft EUS-FNA de voorkeur boven CT of echogeïde punctie.

Literatuurbespreking:

Bij patiënten, die een resectie ondergaan blijkt het in meer dan 5% van de gevallen niet om een adenocarcinoom, maar om een benigne afwijking te gaan, zoals bijvoorbeeld chronische pancreatitis. [Smith, 1994²¹²; van Gulik, 1999³¹⁴]. Toch kan bij deze patiënten maligniteit niet preoperatief worden uitgesloten.

Uit meerdere systematische reviews is gebleken dat indien een patiënt bij beeldvormend onderzoek (echografie, CT scan of MRI) een verdenking op een pancreascarcinoom heeft en in aanmerking komt voor resectie, aanvullend cytologisch/histologisch onderzoek niet ten koste van alles noodzakelijk is. [AHRQ,

2002¹; Bipat, 2005¹⁹; Dewitt, 2006⁴⁷].

Het verkrijgen van cytologisch of histologische bewijs van een maligniteit wordt wel aangeraden bij patiënten die neoadjuvante therapie krijgen en bij niet resectabele tumoren waarbij chemo- en/of radiotherapie wordt overwogen [AHRQ, 2002¹].

Echter, indien een ERCP wordt verricht, is het aan te bevelen altijd een cytologische brush van de ductus choledochus te verrichten. In de literatuur bestaat een lichte voorkeur voor brush cytologie. Hoewel de gal-cytologie en brush cytologie diagnostisch gelijkwaardig zijn, beide met een specificiteit van 100%, is de sensitiviteit laag; respectievelijk 6-50% en 33-100% [AHRQ, 2002¹, Urbano, 2008²³³]. De sensitiviteit van punctie cytologie (*Fine Needle Aspiration* FNA) en brush cytologie zijn niet verschillend (3 studies waarvan 2 prospectief; 25-91% vs. 8-56%). Forceps biopsie heeft een vergelijkbare of hogere sensitiviteit dan brush cytologie (6 studies waarvan 4 prospectief; 43-81% vs. 18-53%), maar heeft ook meer kans op complicaties [AHRQ, 2002¹; Urbano, 2008²³³].

De opbrengst van CT of echogelegeide FNA en endosonografische punctie (EUS-FNA) zijn gelijkwaardig (sensitiviteit van 86% met een specificiteit van 95% [Ferucci 1979⁵⁹; Fisher 2009⁶²; Fritscher-Ravens, 2001⁶⁵; Gress 2001⁸²; Harewood, 2002⁹¹; Hartwig, 2009⁹²; Horwhat, 2006⁹⁸; Iglesias-Garcia, 2007¹⁰⁴; Khalid, 2009¹¹⁶; Mishra, 2006¹⁴⁸; Rocca, 2007⁸²; Savides, 2007²⁰⁰; Stavropoulos, 2005²¹⁹; Tadic, 2008²²⁵]. De sensitiviteit en specificiteit van EUS-FNA is door Eloubeidi et al. beoordeeld in een review van 8 studies. De sensitiviteit was 89% (95% CI 87-91%) en de specificiteit 99% (95% CI 97-100%). Het complicatie risico van EUS-FNA 0-2,6% [Eloubeidi, 2007⁵¹].

Indien er bij een patiënt een verdenking op een pancreastumor bestaat en er op CT scan geen tumor of een tumor kleiner dan 3 cm wordt gezien, heeft een EUS-FNA de voorkeur [Gress 2001⁸²; Horwhat 2006⁹⁸].

Endosonografie met FNA heeft minder kans op tumorspil dan de percutane CT of echogelegeide FNA. Daarom heeft deze methode van diagnostiek de voorkeur bij patiënten met een borderline resectabele tumor, bij wie neo-adjuvante radiochemotherapie wordt overwogen. [Ferucci, 1979⁵⁹; Horwhat, 2006⁹⁸; Micames, 2003¹⁴⁵; Paquin, 2005¹⁷⁰; Rasleigh-Bilcher, 1986¹⁷⁹].

Dit nadeel is van minder belang bij patiënten met locoregionaal zeer gevorderde ziekte of metastasen. Bij deze patiënten kan het best voor de minst belastende diagnostische procedure gekozen worden [AHRQ, 2002¹; Horwhat, 2006⁹⁸]

Conclusies:

Hoewel het is aangetoond dat de brush cytologie een maligniteit kan detecteren, heeft het een beperkte waarde bij de diagnostiek. **Niveau 1:** A1 [AHRQ, 2002¹; Urbano, 2008²³³]

Het is aannemelijk dat CT of echogelegeide FNA even goed als EUS-FNA voor cytologisch bewijs van maligniteit kan zorgen. **Niveau 2:** B [Ferucci, 1979⁵⁹; Fisher, 2009⁶²; Fritscher-Ravens, 2001⁶⁵; Gress, 2001⁸²; Harewood, 2002⁹¹; Hartwig, 2009⁹²; Horwhat, 2006⁹⁸; Iglesias-Garcia, 2007¹⁰⁴; Khalid, 2009¹¹⁶; Mishra, 2006¹⁴⁸; Rocca, 2007¹⁸⁷; Savides, 2007²⁰⁰; Stavropoulos, 2005²¹⁹; Tadic, 2008²²⁵]

Het is aannemelijk dat bij verdenking op een pancreascarcinoom EUS-FNA voor cytologisch bewijs een lagere kans op tumorspil heeft bij lokaal irresectabele of borderlinetumoren. **Niveau 2:** B [Ferucci, 1979⁵⁹; Horwhat, 2006⁹⁸; Micames, 2003¹⁴⁵; Paquin, 2005¹⁷⁰; Rasleigh-Bilcher, 1986¹⁷⁹]

De werkgroep is van mening dat indien een ERCP verricht wordt, er altijd een cytologische brush van de galwegen gedaan moet worden om een eventuele maligniteit te kunnen vaststellen. **Niveau 4**

Laboratoriumonderzoek

Uitgangsvraag

Diagnostiek en stadiëring: in welke mate dragen tumormarkers en IgG4 bij in de diagnostiek?

Aanbevelingen:

Het wordt afgeraden CA 19-9 te gebruiken in het kader van de diagnostiek van het pancreascarcinoom.

CA 19-9 kan gebruikt worden bij het monitoren van de behandeling van het pancreascarcinoom.

Het routinematig gebruik van serum IgG4 bij de diagnostiek van het pancreascarcinoom wordt afgeraden.

Literatuurbespreking:

Tumormarkers

In het kader van het pancreascarcinoom is een verscheidenheid aan tumormarkers bestudeerd. De meest uitgebreid bestudeerde tumormarker is CA 19-9. CA 19-9 is een niet tumor specifiek antigeen, dat gesynthetiseerd wordt door normale pancreasductus- en galgangepitheelcellen, maar ook door maag-, colon-, endometrium- en speekselklierepitheel. CA 19-9 is een glycoproteïne, gerelateerd aan het Lewis^a bloedgroep antigeen en is in lage concentraties aanwezig in het serum van gezonde individuen. CA 19-9 is niet specifiek voor pancreascarcinoom. Verhoogde CA 19-9 waarden worden ook gevonden bij andere maligniteiten zoals galblaas- en cholangiocarcinoom, hepatocellulair, maag-, colon- en ovariumcarcinoom. Bovendien kan CA 19-9 verhoogd zijn bij benigne aandoeningen en bij obstructie-ictus. Lewis^{ab} negatieve personen (ongeveer 5% van de bevolking) zijn niet in staat CA 19-9 te synthetiseren. De gebruikelijke bovengrens van normaal voor CA 19-9 in serum is 37 U/ml.

CA 19-9 als serummarker voor de diagnose pancreascarcinoom

Goonetilleke et al. rapporteerden in een systematische review van literatuur gepubliceerd tussen 1999 en december 2006, over 22 publicaties betreffende in totaal 2283 patiënten. De mediane sensitiviteit bedroeg 79% (70-90%), de mediane specificiteit 82% (68-91%). De mediane positief voorspellende waarde van CA 19-9 was 72% (41-95%) en de negatief voorspellende waarde 81% (65-98%) [Goonetilleke, 2007⁷⁷]. Een aantal studies, gepubliceerd tussen 1983 en 2000, is samengevat in het review van Katz et al. Bij een afkapwaarde voor CA 19-9 van 37-40 U/ml was de mediane sensitiviteit 82% (76-90%) en de mediane specificiteit 85% (70-98%). De specificiteit neemt toe ten koste van de sensitiviteit bij een afkapwaarde van 100 U/ml [Katz, 2005¹¹³]. Bij obstructie-ictus neemt de sensitiviteit van CA 19-9 toe ten koste van de specificiteit [Goonetilleke, 2007⁷⁷]. CA 19-9 kan fout positief verhoogd zijn in geval van benigne biliaire obstructie, maar het CA 19-9 daalt dan doorgaans tot normale waarden na drainage van de galwegen [Duraker, 2007⁵⁰]. De toegevoegde waarde van de combinatie van CA 19-9 met andere tumormarkers zoals CEA en CA 125 is beperkt [Duraker, 2007⁵⁰; Cwik, 2006⁴⁴].

CA 19-9 als serummarker voor het monitoren van behandeling

Ferrone et al. bestudeerden de prognostische waarde van post-operatieve CA 19-9 waarden met betrekking tot overleving. Bij 111 patiënten die een pancreasresectie ondergingen werd pre- en postoperatief CA 19-9 bepaald. De eerste postoperatieve CA 19-9 bepaling was na 3 tot 6 maanden. Bij multivariate analyse waren, naast tumorstadium en lymfklierstatus, een stijgend post-operatief CA 19-9 (RR 2,9, p=0,001) en een eerste post-operatieve CA 19-9 waarde >200 U/ml (RR 2,7, p=0,0009) onafhankelijke prognostische factoren [Ferrone, 2006⁵⁸].

Seriële CA 19-9 bepalingen zijn tevens gebruikt om de respons op palliatieve chemotherapie en/of radiotherapie te monitoren. Bij een biochemische respons, gedefinieerd als een CA 19-9 daling van >20% ten opzichte van de waarde voor de start van palliatieve chemotherapie, was de mediane overleving significant langer in meerdere studies [Halm, 2000⁸⁶; Maisey, 2005¹³⁵; Ziske, 2003²⁵⁶]. In deze studies bleek een biochemische respons in multivariate analyse een onafhankelijke prognostische factor (Halm: RR 12,7, 95% CI 4,3-38,1, p<0,001; Maisey: HR 1,95, 95% CI 1,11-23,42, p=0,019; Ziske: HR 0,26, 95% CI 0,14-0,47).

Ko et al. vonden een significante correlatie tussen de CA 19-9 respons en overleving ($r = -0,345$; $p=0,004$). Bij een biochemische respons gedefinieerd als een daling van CA 19-9 van >50% bedroeg de mediane overleving 10,8 maanden tegen 5,8 maanden bij een CA 19-9 daling van minder dan 50% ($p<0,001$) [Ko, 2005¹²⁰].

Ook Stemmler et al. vonden een significant langere overleving bij een CA 19-9 daling van tenminste 50% ($p=0,022$). Responders hadden een mediane overleving van 295 dagen (95% CI 285-445) en non-responders 174 dagen (95% CI 134-198), onafhankelijk van de respons op CT scan [Stemmler, 2003²²¹].

IgG4

Symptomen en verschijnselen van het pancreascarcinoom kunnen sterk lijken op die van auto-immuun pancreatitis. Auto-immuun pancreatitis (AIP) is een weinig frequent voorkomende inflammatoire aandoening, gekenmerkt door verhoogde serum IgG4 spiegels en een gunstige reactie op behandeling met corticosteroiden. Ofschoon een verhoogd serum IgG4 een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft voor AIP,

zijn ook bij pancreascarcinoom verhoogde spiegels gerapporteerd.

In een prospectief onderzoek naar de waarde van serum IgG4 voor het onderscheid tussen AIP en pancreascarcinoom, vonden Ghazale et al. een verhoogde waarde (>140 mg/dL) bij 13 van de 135 (10%) patiënten met een carcinoom [Ghazale, 2007⁷²]. Bij slechts 2 van deze 13 patiënten (1%) was het serum IgG4 meer dan tweemaal verhoogd.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat wegens onvoldoende sensitiviteit en specificiteit serum CA 19-9 niet bruikbaar is bij de diagnostiek van het pancreascarcinoom.

Niveau 2: B [Goonetilleke, 2007⁷⁷], B [Katz, 2005¹¹³]

Het is aannemelijk dat een obstructie-icterus de mogelijke oorzaak van verhoogde serum spiegels van CA 19-9 is.

Niveau 2: A2 [Duraker, 2007⁵⁰], B [Goonetilleke, 2007⁷⁷]

Er zijn aanwijzingen dat een stijgende postoperatieve CA 19-9 waarde geassocieerd is met een slechtere prognose.

Niveau 3: A2 [Ferrone, 2006⁵⁸]

Het is aannemelijk dat de mate van CA 19-9 daling prognostische waarde heeft bij de palliatieve behandeling van het pancreascarcinoom.

Niveau 2: A2 [Maisey, 2005¹³⁵], B [Stemmler, 2003²²¹; Halm, 2000⁸⁶; Ko, 2005¹²⁰; Ziske, 2003²⁵⁶]

Er zijn aanwijzingen dat een tot tweemaal verhoogd serum IgG4 geen betekenis heeft voor het onderscheid tussen pancreascarcinoom en auto-immuun pancreatitis.

Niveau 3: A2 [Ghazale, 2007⁷²]

Voorlichting en Communicatie

Aanbevelingen:

Naast onvervangbare mondelinge voorlichting door artsen en verpleegkundigen wordt aangeraden ook schriftelijke voorlichtingsmiddelen mee te geven en moet de patiënt gewezen worden op de overige informatiebronnen, zoals patiëntenverenigingen, websites en de mogelijkheid van lotgenotencontact.

Literatuurbespreking:

Patiënten met kanker verkeren tijdens het diagnostische en therapeutische 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, 1996³¹²; Melville, 2001¹⁴²]. Zie hiervoor ook [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, 2005²³]. Zorgverleners dienen de patiënt vroegtijdig in het proces te wijzen op de mogelijkheden van lotgenotencontact en het bestaan van de patiëntenvereniging.

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 patiëntenverenigingen zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging. Voor pancreascarcinoom is dat de 'SPKS, Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal' p/a NFK, Postbus 8152, 3503 RD Utrecht, tel 0800-0226622, doorgang@nfkpv.nl
- Voor patiënteninformatie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'alvleesklierkanker' te downloaden.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat door lotgenotencontact een verbetering kan optreden van de cognitieve vaardigheden, gemoedstoestand en kwaliteit van leven. [Niveau 3](#); C [van den Borne en Pruyn, 2005²³]

Chirurgische behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Selectie in opzet curatieve resectie](#)
- [Curatieve resectie](#)
- [Resectie bij lokale uitbreiding](#)
- [Postoperatieve voeding en pancreasenzym suppletie](#)

Selectie in opzet curatieve resectie

Uitgangsvraag

Welke patiënten komen in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling (exploratieve laparotomie)?

Aanbevelingen:

De indicatie voor chirurgische resectie van een pancreascarcinoom dient in een multidisciplinair overleg (MDO) bepaald te worden.

Patiënten met aangetoonde afstandsmetastasen en met lymfkliermetastasen buiten het standaard resectie gebied komen niet in aanmerking voor chirurgische resectie. (zie [In opzet curatieve resectie](#) en [Figuur](#))

Zowel leeftijd als tumorgrootte zijn geen exclusiecriteria voor resectie van het pancreascarcinoom, maar hun prognostische betekenis moet wel meegenomen worden in de beslissing om al dan niet tot exploratieve laparotomie over te gaan.

De werkgroep is van mening dat indien arteriële betrokkenheid van de truncus coeliacus, arteria mesenterica superior of arteria hepatica wordt aangetoond met beeldvorming een resectie niet is geïndiceerd.

De werkgroep is van mening dat bij betrokkenheid van de vena mesenterica of vena portae de indicatie tot exploratieve laparotomie individueel bepaald dient te worden.

Literatuurbespreking:

De indicatie voor chirurgische resectie varieert tussen verschillende centra en is afhankelijk van lokale gewoonten. Het is dan ook van belang de indicatie te bespreken in een multidisciplinair team. Algemeen is in Nederland geaccepteerd dat patiënten met afstandsmetastasen en lymfkliermetastasen buiten het resectie gebied (zie [Curatieve resectie](#) en [Figuur](#)) niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie. Dit geldt ook wanneer er na beeldvorming duidelijk is dat geen radicale resectie verricht kan worden.

Het vaststellen welke patiënten in aanmerking komen voor exploratieve laparotomie kan niet worden onderzocht in gerandomiseerd onderzoek. Derhalve is gezocht naar studies die prognostische factoren voor overleving beschrijven nadat een resectie is verricht. Het betreft derhalve geselecteerde series van patiënten waarbij een resectie mogelijk was, hetgeen bij deze tumor bij slechts 15-20% van de patiënten het geval is.

Hoewel met methodologische beperkingen wordt in een adequate systematische review 154 studies met in totaal 25.930 patiënten, de prognostische factoren voor overleving na resectie van het ductale pancreascarcinoom beschreven [Garcea, 2008⁶⁸]. De zoekstrategie in de review liep tot en met 2006. Een update van het zoekresultaat leverde als aanvullende informatie vier artikelen op [Makary, 2006¹³⁶; Finlayson, 2007⁶⁰; Phoa, 2005¹⁷³; Siriwardana, 2006²⁰⁶].

Uit dit literatuuroverzicht worden alleen die prognostische factoren besproken die pre-operatief bepaald kunnen worden omdat alleen die voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor exploratie van belang zijn.

Leeftijd

Doordat de postoperatieve mortaliteit is gedaald, is het tegenwoordig ook mogelijk pancreasresecties op hogere leeftijd uit te voeren. In een retrospectief cohort van 2.698 patiënten uit het Johns-Hopkins Hospital is aangetoond dat een pancreatoduodenectomie ook bij patiënten ouder dan 80 jaar kan worden uitgevoerd, en dat de postoperatieve mortaliteit weliswaar significant hoger is (1,7% bij <80 jaar versus 4,1 bij 80 tot 89 jaar, $p < 0,05$), maar acceptabel. In deze studie was leeftijd echter geen onafhankelijke prognostische factor voor sterfte, de hogere sterfte bij de patiënten >80 jaar werd verklaard door hogere co-morbiditeit in deze groep. Er was geen verschil in de 1-jaars overleving voor deze twee groepen maar wel van de jongste groep patiënten ten opzichte van de patiënten ≥ 90 jaar (respectievelijk 79%; 59,1%; 60%, $p = 0,002$) [Makary et al., 2006¹³⁶]. Ook in een grote, op de algemene populatie gebaseerde studie, blijkt dat bij patiënten >80 jaar de postoperatieve mortaliteit na pancreatectomie significant hoger is dan bij jongere patiënten (6,7% bij 65-69 jaar versus 15,5% bij >80, $p < 0,0001$). De overlevingskans bleek ook gecorreleerd te zijn met het hebben van meer cardiale en pulmonale co-morbiditeit [Finlayson, 2007⁶⁰]. Garcea et al. vinden in slechts één van de 22 studies, waarin leeftijd als prognostische factor onderzocht is, dat hogere leeftijd geassocieerd is met slechtere overleving. In alle overige studies wordt bij een grens van 60, 65 of 70 jaar geen invloed van leeftijd op de overleving gevonden [Garcea, 2008⁶⁸]. Leeftijd lijkt derhalve geen (onafhankelijke) prognostische factor op lange termijn overleving.

Tumor markers

De prognostische waarde van preoperatief bepaalde tumormarkers als selectie van patiënten die al dan niet in aanmerking komen voor exploratieve laparotomie is zeer beperkt gezien de lage sensitiviteit en specificiteit en derhalve niet bepalend voor de indicatie tot resectie (zie conclusie bij [Laboratoriumonderzoek](#)).

Tumor grootte

Van de tumorkarakteristieken is alleen grootte pre-operatief te bepalen, maar er zijn weinig studies die pre-operatieve grootte gebruiken om de prognostische waarde hiervan te bepalen. Ook in de review van Garcea et al. worden derhalve de studies gereviewed die de grootte bij histopathologisch onderzoek gebruiken. In deze studies variëren de afkapwaarden, waarbij de meeste studies 2 cm aanhouden. In al deze studies samen is de mediane overleving van patiënten met tumoren <2 cm 35,5 maanden versus 14 maanden voor grotere tumoren. Hoewel de gebruikte studies wisselend van kwaliteit zijn, concludeert deze meta-analyse dat grootte (< of >2 cm) een (onafhankelijke) prognostische factor is voor de mediane overleving (OR=2,52, 95% CI: 1,95-3,29; $p < 0,001$). Omdat de kans op resectabiliteit van grote tumoren kleiner is, zijn er slechts weinig studies die deze prognostische factor bij hogere afkapwaarden beschreven. Hierdoor is de exacte afkapwaarde van tumorgrootte moeilijk vast te stellen. De grootte van de tumor is ook middels pre-operatieve beeldvorming vast te stellen, maar er is slechts één relatief kleine studie (71 patiënten) die prognose correleert aan de op CT scan vastgestelde grootte [Phoa, 2005¹⁷³]. In multivariate analyse was het risico op sterfte verhoogd met een factor 2,1 als de tumor op CT scan >3 cm was ($p = 0,02$). Bij de 41 patiënten die een resectie hadden ondergaan was het risico op sterfte verhoogd met een factor 3,2 als de tumor op CT scan >2 cm was ($p = 0,05$).

Vasculaire betrokkenheid

Het is in Nederland algemeen geaccepteerd dat tumoren die duidelijke arteriële betrokkenheid van de art. mesenterica superior, truncus coeliacus of art. hepatica hebben niet voor resectie in aanmerking komen. Dit geldt niet voor ingroei in alleen de art. gastroduodenalis waarbij de inmonding in de art. hepatica vrij is. Dit geldt ook niet voor tumoren in de pancreasstaart met ingroei in de art. lienalis, die met de milt en al verwijderd kunnen worden.

Wereldwijd wordt wisselend gedacht over de resectabiliteit van tumoren die ingegroeid zijn in de vena portae of de vena mesenterica. In een systematische review van 1646 patiënten wordt gevonden dat resectie van de vene niet tot een hogere postoperatieve mortaliteit leidt maar dat de prognose van deze patiënten erg slecht is met een mediane overleving van 13 maanden [Siriwardana, 2006²⁰⁶]. Bij analyse blijkt deze systematische review echter van matige kwaliteit en beschrijft eigenlijk alleen een ruwe pooling van data over enkele decennia van een geselecteerde groep patiënten die een veneuze resectie ondergingen. Ook Garcea et al. beschrijven dit probleem waarbij de patiënten met vasculaire betrokkenheid die geen resectie kregen niet geïnccludeerd worden en verbinden hier daarom geen conclusies aan.

Of in geselecteerde gevallen een resectie met veneuze betrokkenheid is geïndiceerd hangt af van de lokale behandel filosofie en expertise. Op basis van de eerder beschreven studie van Phoa et al. wordt in veel Nederlandse centra de volgende CT scan criteria voor irresectabiliteit aangehouden. Bij occlusie van de vena portae of vena mesenterica of vernauwing van de vene met vasculaire betrokkenheid >180° van de circumferentie wordt geen exploratie verricht. [Phoa, 2005¹⁷³]. Het betreft hier slechts één studie met

een beperkt aantal patiënten.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat pancreasresecties kunnen worden uitgevoerd bij patiënten van alle leeftijden. Hoewel de postoperatieve mortaliteit bij patiënten >80 jaar is verhoogd is deze met name gerelateerd aan co-morbiditeit. [Niveau 2](#): B [Makary, 2006¹³⁶; Finlayson, 2007⁶⁰; Garcea, 2008⁶⁸]

Het is niet aannemelijk dat leeftijd een onafhankelijke prognostische factor is voor overleving op de lange termijn (1 jaar of langer) na pancreasresectie. [Niveau 2](#): B [Makary, 2006¹³⁶; Garcea, 2008⁶⁸]

Het is aannemelijk dat patiënten met een pancreascarcinoom >2cm een slechtere overleving hebben. [Niveau 2](#): B [Garcea, 2008⁶⁸; Phoa, 2005¹⁷³]

De werkgroep is van mening dat tumoren met arteriële betrokkenheid van truncus coeliacus, arteria mesenterica superior of arteria hepatica niet met curatieve intentie geresecteerd kunnen worden. [Niveau 4](#)

Het is aannemelijk dat pancreastumoren met betrokkenheid van de vena portae of vena mesenterica superior veilig geresecteerd kunnen worden, hoewel het nut hiervan onduidelijk is. [Niveau 2](#): B [Siriwardana, 2006²⁰⁶; Garcea, 2008⁶⁸]

Overwegingen:

Hoewel resectie van het pancreascarcinoom de enige kans op lange termijn overleving geeft, is dit veelal niet het geval. Daarom moet er alleen een resectie worden verricht als er een curatieve intensie bestaat.

Pre-operative voeding

Uitgangsvraag

Welke preoperatieve maatregelen dienen te worden verricht t.a.v. voeding?

Aanbevelingen:

De werkgroep volgt hier de aanbevelingen uit de CBO richtlijn perioperatieve voeding.

Het pre-operatief toedienen van een voeding, verrijkt met arginine, omega-3 PUFA's en nucleotiden, kan worden overwogen bij patiënten die een pancreatoduodenectomie moeten ondergaan.

Literatuurbespreking:

De werkgroep volgt hier de conclusies & aanbevelingen uit de CBO richtlijn perioperatieve voeding (CBO richtlijn perioperatief voedingsbeleid).

Als de patiënt preoperatief ondervoed is (zie voor de definitie van ondervoeding hoofdstuk 2 van de CBO richtlijn perioperatieve voeding) is het van belang de patiënt 7-10 dagen voor de operatie bij te voeden om de kans op postoperatieve complicaties te verlagen (hoofdstuk 3 van de CBO richtlijn perioperatieve voeding). Er wordt aangenomen dat pre-operatieve voeding een gunstig effect kan hebben op het postoperatieve beloop. Met name het gebruik van toevoegingen aan de voeding zoals aminozuren (Arginine, Glutamine), vetzuren (omega-3 vetzuren) en nucleotiden (RNA, ribonucleïne zuur) zijn onderzocht. Deze zogenaamde immunomodulerende voeding blijkt effectief zoals uit verschillende studies is gebleken. De grote gerandomiseerde studies betreffen wel patiënten die een abdominale ingreep ondergaan maar geen patiënten met een pancreascarcinoom [Braga 1999²⁵]. In een RCT [Giger 2007⁷³] met in totaal 46 patiënten waarvan 30 met een pancreasmaligniteit bleek immunonutritie (Impact en Impact plus) preoperatief gegeven een significante reductie van postoperatieve complicaties en een kortere ICU en medium care opname te geven in vergelijking met standaard voeding. Een systematische review door Goonetilleke et al. liet vergelijkbare resultaten zien [Goonetilleke 2006²⁸⁵]. Hoewel er geen studies zijn die het effect van pre-operatieve voeding specifiek bij patiënten met een pancreascarcinoom hebben onderzocht is het op basis van deze literatuur aannemelijk dat pre-operatieve voeding (gedurende 5-7 dagen voor de operatie) met immunonutritie zinvol kan zijn.

Conclusies:

De werkgroep volgt hier de conclusies uit de CBO richtlijn perioperatieve voeding. Het is aangetoond dat pre-operatieve toediening van een verrijkte (immunomodulerende) enterale voeding het aantal postoperatieve complicaties verlaagd bij grote abdominale chirurgie. **Niveau 1:** A1 [Goonetilleke 2006²⁸⁵, Giger 2007⁷³], A2 [Braga 1999²⁵]

Pre-operatieve biliaire drainage**Uitgangsvraag**

Welke preoperatieve maatregelen dienen te worden verricht t.a.v. galwegdrainage?

Aanbevelingen:

Routinematige preoperatieve drainage van de galwegen bij icterus is niet geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

In geval van icterus door een galweg obstructie bij een periampullair carcinoom was er in het verleden een significant verhoogd operatie risico. Met name het hepatorenaal syndroom was gevreesd, maar ook stollingsstoornissen en het verhoogde risico op complicaties door een gecompromiteerd immuun systeem. Op basis van klinisch en experimenteel onderzoek werd vastgesteld dat het zinvol leek de galweg pre-operatief te draineren. Ook werd gevonden dat inwendige drainage (middels ERCP en stenting) de voorkeur genoot boven uitwendige (percutane transhepatische drainage). Door verbeterde operatieve technieken en perioperatieve zorg is het risico op post operatieve complicaties afgenomen. Er zijn sinds 2000 een aantal systematische reviews uitgevoerd waar studies met preoperatieve drainage werd vergeleken met direct opereren. Het betrof steeds studies uitgevoerd tussen 1984 en 1994 [Sewnath, 2002²⁰³]. Ook de recente systematisch review van Wang et al. gebruikt dezelfde gedateerde studies [Wang, 2008³⁰⁷]. Hierin wordt geconcludeerd dat er geen significant verschil is tussen wel of niet pre-operatief draineren. Bovendien blijkt uit de analyses dat er meestal gekeken wordt in groepen waarin behoudens distale obstructies ook hilaire obstructies van de galwegen bestonden. Tevens is het percentage patiënten met chronische pancreatitis in de studies hoog. De recente multicentrische studie uit Nederland waarin 202 patiënten werden gerandomiseerd, toonde echter duidelijk aan dat er geen voordeel is van pre-operatieve drainage [van der Gaag, 2010²³⁵]. De postoperatieve complicaties waren niet significant verschillend tussen de groep patiënten die preoperatief werd gedraineerd en de groep die directe chirurgie kreeg; respectievelijk 46% versus 37% (RR 0,79; 95% CI 0,57-1,11; p=0,14). Wel was er een toegenomen percentage drainage gerelateerde complicaties in de gedraineerde groep, waardoor het totaal aan complicaties in deze groep significant hoger was dan de groep die direct werd geopereerd; respectievelijk 74% versus 39% (RR 0,54; 95% CI 0,41-0,71; p<0,001). Routine preoperatieve drainage wordt dan ook niet geadviseerd indien patiënt direct geopereerd kan worden. In deze studie werden patiënten met een bilirubine >250 µmol/l uitgesloten. Bij een cholangitis zal preoperatieve drainage onvermijdelijk zijn. Voorwaarde om de uitkomst van deze studie te implementeren is wel dat het logistiek mogelijk moet zijn de patiënt binnen 1-2 weken te opereren. In de toekomst zal in het kader van het eventueel toepassen van neoadjuvante chemotherapie de noodzaak van pre-operatieve drainage opnieuw ter discussie moeten worden gesteld. Wordt preoperatief gedraineerd, dan wordt aangeraden een korte *self expanding* metalen stent te gebruiken om de plastic stent gerelateerde problemen te voorkomen [Baron, 2010²⁷⁰].

Conclusies:

Het is aangetoond dat preoperatieve drainage van de galwegen bij patiënten met een pancreaskopcarcinoom en een bilirubinegehalte <250 µmol/l het risico op complicaties verhoogt. **Niveau 1.** A1 [Wang,2008³⁰⁷], A2 [van der Gaag, 2010²³⁵]

Overwegingen:

Veel centra met een groot aantal te opereren pancreascarcinoompatiënten hebben momenteel een wachttijd voor operatie. Alles moet in het werk gesteld worden om het logistiek mogelijk te maken deze patiënten spoedig te opereren.

Peri- operatief gebruik Somatostatine (analogen)

Uitgangsvraag

Welke preoperatieve maatregelen dienen te worden verricht t.a.v. medicatie?

Aanbevelingen:

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.

Literatuurbespreking:

Postoperatieve complicaties na pancreas chirurgie 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, 2010²⁹²]. 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, 2004³⁰⁵].

Conclusies:

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. **Niveau 1:** A1 [Koti, 2010²⁹²]

Curatieve resectie

Aanbevelingen:

Het is aan te bevelen dat bij een patiënt met een resectabel pancreaskopcarcinoom een pancreatoduodenectomie (pylorussparend of klassiek) met een standaard lymfklierdissectie verricht wordt, met het streven om een R0 resectie te bereiken.

Er bestaat geen overtuigende voorkeur voor één van de technieken voor de pancreasanastomose.

Literatuurbespreking:

Operatie van keuze

Hoewel gesteld wordt dat resectie de enige kans op lange overleving geeft bij het pancreascarcinoom is de prognose na resectie dermate somber dat beter over curatieve intentie gesproken kan worden. De operatie van keuze voor een tumor in de kop van de pancreas (periampullair: pancreas, distale galweg of ampul van Vater) is de pancreatoduodenectomie, voor het eerst beschreven door Whipple [Whipple, 1935²⁴⁸]. Het doel van deze operatie is een radicale resectie van de tumor (R0 resectie) met een standaard lymfeklierdissectie, met of zonder behoud van de pylorus. Garcea et al. beschrijven in een systematische review van 35 studies dat de mediane overleving bij een R0 resectie 20,3 maanden is en bij een microscopisch niet radicale resectie (R1 resectie) 10,3 maanden [Garcea, 2008⁶⁸]. Uit deze meta-analyse naar de mediane overleving en overleving per jaar blijkt dat een R0 resectie overlevingswinst oplevert. Dit wordt bevestigd door de studies van Howard et al. en Chang et al., maar tegengesproken door een aantal andere studies [Howard, 2006²⁸⁸; Raut, 2007³⁰⁰; Tani, 2007³⁰⁶; Chang, 2009³⁴]. Interpretatie hiervan is

moelijk omdat er geen eenduidige definitie van een R0 resectie gebruikt wordt (zie [Pathologie resectiepreparaat, Algemeen](#)). Het adequaat aanleveren van het resectiepreparaat aan de afdeling pathologie is van belang en staat beschreven in [Pathologie resectiepreparaat, Verslag pathologie resectiepreparaat](#).

Pylorusparende pancreatoduodenectomie of klassieke Whipple

De pylorusparende pancreatoduodenectomie (PPPD) vergt een minder uitgebreide dissectie en theoretisch een kortere operatietijd, minder bloedverlies en complicaties. Er zijn 2 systematische reviews van goede kwaliteit die de klassieke Whipple operatie vergelijken met de PPPD [Karanicolas, 2007¹¹⁰; Diener, 2007⁴⁸]. In beide reviews werd een meta analyse van dezelfde 6 RCT's verricht. Er werd geen verschil gevonden in de totale postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. De PPPD resulteerde echter in minder bloedverlies en een kortere operatietijd zodat er bij veel chirurgen een voorkeur bestaat voor de pylorusparende techniek (PPPD) [Seiler, 2005²⁰²; Tran, 2004²²⁹]. De klassieke Whipple blijft dan gereserveerd voor patiënten waarbij de tumor in de maag is ingegroeid, zodat alleen door het reseceren van het maagantrium een radicale resectie kan worden bereikt.

Pancreasanastomose

Van de anastomoses is met name de pancreasanastomose onderwerp van discussie. Een systematische review vergelijkt pancreatojejunostomie (PJ) met pancreatogastrostomie (PG), maar beschrijft slechts 1 RCT en meerdere observationele studies [McKay, 2006¹⁴⁰]. De PJ lijkt in deze studie een hoger aantal pancreasfistels te geven (RR 2,62, 95% CI 1,91-3,60), een hogere morbiditeit (RR 1,43, 95% CI 1,26-1,61) en een hogere mortaliteit te hebben (RR 2,51, 95%CI 1,61-3,91) dan de PG. Samen met twee andere RCT's, die niet in deze review verwerkt waren, werd geen verschil ten nadele van de PJ gezien met betrekking tot fistelvorming (RR 1,15, 95%CI 0,74-1,80, p=0,53), postoperatieve complicaties (RR 1,03, 95%CI 0,82-1,29, p=0,80) en mortaliteit (RR 0,91, 95%CI 0,38-2,18, p=0,83) [McKay, 2006¹⁴⁰; Bassi, 2005¹⁵; Duffas, 2005⁴⁹; Peng, 2007¹⁷¹; Reissman, 1995³⁰¹; Tran, 2002²²⁹; Bassi, 2003²⁷¹]. Er lijkt derhalve geen belangrijke verschillen te bestaan tussen deze twee anastomose technieken.

Lymfklierdissectie

De mate van lymfklierdissectie (standaard, radicaal of supra-radicaal) is onderwerp van discussie. Bij de standaard resectie worden de lymfklieren rondom het duodenum en het pancreas, rechts van het ligamentum hepatoduodenale, rechts van de arteria mesenterica superior en de anterieure en posterieure lymflieren verwijderd (zie [Figuur](#)). Bij de radicale dissectie worden de lymfklieren bij de arteria hepatica communis, de arteria mesenterica superior, tussen de aorta en arteria pancreaticoduodenalis inferior, de truncus coeliacus en het anterolaterale deel van de fascie van Gerota over de aorta en vena cava inferior ook meegenomen. De supra-radical dissectie voegt daar nog het craniale deel van de aorta naar de hiatus diafragmatica en richting arteria iliaca beiderzijds aan toe. In de review van Michalski et al. worden in 3 RCT's de standaard en radicale lymfklierdissectie met elkaar vergeleken. Hierbij wordt geen verschil in postoperatieve morbiditeit of mortaliteit gevonden, maar ook de lange termijnoverleving is niet verschillend (HR 0,93, 95% CI 0,77-1,13, p=0,48). De conclusie van deze review is dat radicalere lymfklierdissectie geen toegevoegde waarde heeft [Michalski, 2007¹⁴⁶]. Of er bij positieve lymfklieren in het dissectiegebied van de radicale dissectie, en dus buiten het standaard gebied, sprake is van winst door een radicale dissectie uit te voeren is niet duidelijk uit de literatuur. Er zijn geen RCT's of reviews over dit onderwerp.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat een klassieke resectie volgens Whipple of een pylorusparende pancreatoduodenectomie met standaard lymfklierdissectie, bestaande uit de klieren rechts van de vena portae/vena mesenterica en arteria mesenterica (zie [figuur](#)), de operatie van keuze is bij het pancreaskopcarcinoom. **Niveau 2:** A1 [Garcea, 2008⁶⁸; B Howard, 2006²⁸⁸; Raut, 2007³⁰⁰; Tani, 2007³⁰⁶]

Het is aannemelijk dat er bij resectie van een pancreaskopcarcinoom geen indicatie bestaat om een uitgebreidere lymfklierdissectie te verrichten. **Niveau 2:** A1 [Michalski, 2007¹⁴⁶]

Het is aannemelijk dat de pylorusparende pancreatoduodenectomie (PPPD) procedure een beperkt voordeel heeft met betrekking tot bloedverlies, aantal bloedtransfusies en operatietijd zonder nadelig effect op overleving. **Niveau 2:** B [Karanicolas, 2007¹¹⁰; Diener, 2007⁴⁸; Seiler, 2005²⁰²; Tran, 2004²²⁹]

Het is aannemelijk dat de pancreasanastomose met een pancreatogastrostomie en pancreatojejunostomie gelijkwaardige technieken zijn met betrekking tot fistelvorming en mortaliteit. **Niveau 2:** A2 [McKay, 2006¹⁴⁰]
B [Bassi, 2005¹⁵; Duffas, 2005⁴⁹; Tran, 2002²²⁹]

Resectie bij locale uitbreiding

Uitgangsvraag

Is er een indicatie tot resectie bij locale (vasculaire) uitbreiding?

Aanbevelingen:

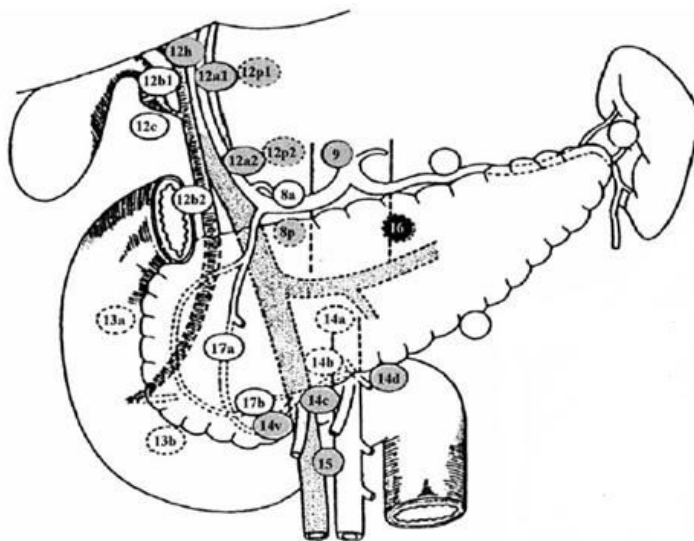
In geselecteerde gevallen kan bij de resectie van een pancreascarcinoom een gedeeltelijke resectie van vasculaire structuren zoals de vena mesenterica superior of vena portae worden overwogen.

Literatuurbespreking:

Resectabiliteit

Hoewel vrijwel iedereen in Nederland het erover eens is dat een tumor irresectabel geacht wordt als er sprake is van afstandsmetastasen (lever, long, lymfklieren buiten het (radicale) lymfklierdissectie gebied) en bij lokale doorgroei naar arteriële structuren zoals de arteria mesenterica superior, truncus coeliacus en arteria hepatica communis, wordt in sommige kleine studies het tegenovergestelde beweed. Er is een review van Michalski et al. die de gepubliceerde kleine series van patiënten bij wie een leverresectie is verricht op een rij zet. Al deze series (allemaal kleiner dan 10 patiënten) laten een morbiditeit zien van 24-26% en een mortaliteit van 0-4,3%, maar overlevingswinst is twijfelachtig in deze geselecteerde gevallen. Arteriële resecties met reconstructie zijn slechts beschreven in kleine retrospectieve series, met een niet of nauwelijks gestegen overleving maar wel een veel hogere morbiditeit en mortaliteit, variërend van 21-40% en 2-35% respectievelijk [Siriwardana, 2006²⁰⁶].

Succesvolle resectie van (een deel) van de vena mesenterica superior of vena portae is wel beschreven en mogelijk van voordeel, mits een R0 resectie kan worden bewerkstelligd. In een review van Ramacciato et al. waarin 12 series worden beschreven met in totaal 399 patiënten is de morbiditeit 16,7-54% en de mortaliteit 0-7,7%. De mediane overleving varieert van 13 tot 22 maanden met een 5 jaarsoverleving van 9-18%. Ook Müller beschreef in een retrospectieve studie 110 patiënten met een resectie van veneuze ingroei waarbij de morbiditeit 41,8% en mortaliteit 3,6% was [Müller, 2008¹⁵⁵]. De overleving was in deze studie echter niet toegenomen door de toevoeging van een veneuze resectie met bypass, doordat er sneller lokaal recidief en/of afstandsmetastasen ontstonden in deze groep patiënten ten opzichte van de patiënten die geen ingroei van de vene hadden. Glanemann beschreef een morbiditeit van 21-42% en mortaliteit van 0-5,9% in een groep van 1967 patiënten. De 5 jaars overleving varieerde in deze studie tussen de 7-20%. Ook in de al eerder besproken systematische review van Siriwardana et al. wordt geen winst van resectie van veneuze structuren wegens ingroei beschreven (zie [Selectie in opzet curatieve resectie](#)) [Siriwardana, 2006²⁰⁶].



Figuur: Volgens internationale consensus horen de witte klierstation tot de standaard resectie [Pedrazolli, 1999³¹⁹].

Conclusies:

Het is aannemelijk dat ingroei in de vena mesenterica of de vena portae van een pancreascarcinoom geen absolute contra-indicatie is voor een resectie, en dat een veneuze reconstructie zonder vergroting van morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd kan worden [Niveau 2: B](#) [Sirirwardana, 2006²⁰⁶; Garcea, 2008⁶⁸]

Overwegingen:

Hoewel het niet duidelijk is of een resectie met meenemen van een deel van de vena porta of de vena mesenterica superior zinvol is kan het overwogen worden indien daardoor een microscopisch radicale (R0) resectie mogelijk is.

Postoperatieve voeding en pancreasenzym suppletie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Postoperatieve voeding](#)
- [Postoperatieve pancreasenzym suppletie](#)

Postoperatieve voeding

Aanbevelingen:

Na pancreaschirurgie dient postoperatieve voeding via de enterale weg zo spoedig mogelijk postoperatief gestart te worden.

Immuun modulerende voeding is bij pancreaschirurgie in de postoperatieve fase niet geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

Enterale voeding (EN) vergeleken met volledige parenterale voeding (TPN).

In de literatuur werd een systematische review gevonden met in totaal 10 studies waarin onder andere TPN, EN immuun stimulerende enterale voeding (I-EN) en geen extra postoperatieve voeding werden bestudeerd [Goonetilleke, 2006²⁸⁵]. In dit review werd geen bewijs gevonden dat I-EN beter is dan standaard EN. EN verminderde de postoperatieve infectieuze complicaties t.o.v. geen extra voeding, terwijl TPN was geassocieerd met een hoger percentage problemen. Dit geldt zowel voor de mortaliteit als de morbiditeit en opname duur. In een van de geïncloseerde studies werd gekeken naar het effect van intermitterend versus continue enterale voeding, waarbij er minder kans op paralyse van de maag bij intermitterende toediening. De optimale toedieningsweg, nasogastrische sonde versus jejunostomie katheter, van de EN is nog niet vastgesteld.

Verder werd 1 RCT [Braga 2001²⁷³] van goede kwaliteit en 3 RCT [Braga, 1998²⁷⁴; Di Carlo, 1999²⁷⁹; Gianotti, 1997²⁸⁴] van gemiddelde kwaliteit gevonden die allen het effect van TPN met EN vergeleken al dan niet met I-EN. Deze studies betroffen niet uitsluitend patiënten met een pancreas operatie maar wel betrof het operaties aan de bovenste tractus digestivus. Uit deze studies bleek dat enterale voeding veilig is en dat in 80% van de patiënten de gestelde doelen voor voeding werden bereikt. EN is goedkoop en geeft een duidelijke verbetering van de mesenteriale bloedflow en er treden bovendien weinig metabole complicaties op. EN is dus aan te raden bij patiënten na een operatie aan de bovenste tractus digestivus die postoperatief kunstmatige voeding nodig hebben.

In de studie van Di Carlo et al. werden alleen patiënten na een pancreatoduodenectomie onderzocht. Hun conclusie was dat I-EN beter is dan EN en TPN, omdat het resulteerde in minder postoperatieve complicaties en een kortere opname duur. Fish et al. vond echter in een vergelijkbare studie geen verschil tussen de verschillende soorten voeding [Fish, 1997²⁸³].

Enterale voeding: immuno-modulerende of standaard voeding.

Het gebruik van immunomodulerende voeding wordt geadviseerd omdat het de immuun status van de postoperatieve patiënt zou verbeteren en de ontstekingsreactie als gevolg van de ingreep zou

verminderen. Zodoende zou het postoperatieve beloop positief beïnvloed worden.

Er zijn 2 RTC [Lobo, 2006²⁹⁴; Klek, 2008²⁹¹] van hoge kwaliteit gepubliceerd met een groot aantal patiënten waarin standaard EN werd vergeleken met I-EN. Beide studies kwamen tot de conclusie dat de duurdere I-EN geen voordelen biedt t.o.v. standaard EN wanneer een peptide gebaseerde voeding werd gebruikt. Er was geen verschil ten aanzien van postoperatieve complicaties, verdraagbaarheid van de voeding, lever en nierfunctie en proteïne synthese. Er is dus geen indicatie voor postoperatieve I-EN na pancreaschirurgie.

Parenterale voeding met supplementen

Twee RCT's werden gevonden die naar het effect van supplementen in TPN hebben gekeken. In een studie [Jo, 2006²⁸⁹] werd het effect van glutamine bestudeerd in patiënten met een ampullaire tumor die een pancreatoduodenectomie ondergingen. In de tweede studie werd gekeken naar het effect van Omega-3 poly onverzadigde vetzuren [Heller, 2004²⁸⁷]. Beide studies vonden geen verschil tussen de groepen, zodat er geen aantoonbare plaats is voor deze toevoegingen aan TPN.

Conclusies:

Het is aangetoond dat patiënten die een pancreasresectie hebben ondergaan, minder complicaties krijgen wanneer zij vroegtijdig postoperatief, bij voorkeur via de enterale route, gevoed worden. **Niveau 1:** A2 [Braga, 2001²⁷³], B [Goonetilleke, 2006²⁸⁵; Braga, 1998²⁷⁴; Di Carlo, 1999²⁷⁹; Gianotti, 1997²⁸⁴]

Het is aangetoond dat patiënten die een operatie voor een pancreascarcinoom ondergaan, geen baat hebben bij postoperatieve immuun modulerende voeding. **Niveau 1:** A2 [Lobo, 2006²⁹⁴; Klek, 2008²⁹¹]

Postoperatieve pancreasenzym suppletie

Aanbevelingen:

Patiënten met klinische tekenen van exocriene pancreas insufficiëntie na een pancreasresectie dienen suppletie met pancreasenzymen te krijgen.

Literatuurbespreking:

De exocriene pancreas heeft een grote reserve capaciteit zodat een groot deel verwijderd kan worden voordat er een exocriene deficiëntie ontstaat [Bruno, 2001²⁷⁵]. De klinische tekenen van pancreas insufficiëntie zijn, malabsorptie van vetten, wat aanleiding geeft tot buikpijn, steatorrhoe, vitamine deficiëntie en gewichtsverlies. Andere oorzaken van diarree moeten wel worden uitgesloten.

Er zijn geen RCT's die de suppletie van de exocriene pancreas functie hebben bestudeerd bij patiënten die een pancreasresectie voor een maligniteit hebben ondergaan. Uit de literatuur bij insufficiëntie o.b.v. chronische pancreatitis en cystic fibrose is bekend dat suppletie van pancreas enzymen zinvol is [Stern, 2000³⁰⁴; Safdi, 2006³⁰²]. In een RCT werd het effect bestudeerd van suppletie bij patiënten met een irresectable pancreascarcinoom met obstructie van de ductus pancreaticus [Bruno, 1998²⁷⁶]. In deze studie hadden de patiënten met suppletie van de exocriene pancreas na 8 weken een significante gewichtstoename van 0,7 kg, terwijl degene die dit niet kregen 2,2 kg aan gewicht verloren.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat suppletie met pancreasenzymen zinvol is bij exocriene pancreasinsufficiëntie na pancreasresectie. **Niveau 2:** B [Stern, 2000³⁰⁴; Safdi, 2006³⁰²]

Pathologie (resectiepreparaat)

Aanbevelingen:

Het gebruik van een standaard protocol voor de beoordeling van een pancreascarcinoom resectie preparaat en rapportage daarvan wordt ten zeerste aanbevolen (een voorbeeld van zo'n protocol kunt u vinden op de site van [DPCG](#)).

De pancreasresectie/dissectievlakken van het resectiepreparaat moeten worden geïnk. Resectie vlakken moeten als positief worden beschouwd als de tumor in het resectievlak of minder dan 1 mm van het resectievlak verwijderd is (R1 resectie).

Verplichte items pathologie verslag pancreasresectiepreparaat:

- Pancreas of ampulla carcinoom
- Histologisch type volgens WHO 2010
- Differentiatiegraad volgens WHO 2010
- Maximale tumor diameter
- Relatie van de tumor met de resectievlakken en minimale afstand daartoe
- Aan of afwezigheid van ingroei in peripancreatisch vet
- Radicaliteit resectie (R0 versus R1, zie toelichting)
- Aantal lymfklieren en aantal lymfklieren met metastase, per klierstation, zoals door operateur aangeleverd

Optionele items pathologie verslag pancreasresectiepreparaat:

- Aan/afwezigheid van vasculaire en perineurale invasie
- Extranodale groei bij lymfkliermetastasen

Literatuurbespreking:

Algemeen

Meerdere aspecten in het pancreastumor resectiespecimen, aangeboden aan de patholoog voor onderzoek, zijn van prognostisch en therapeutisch belang. In resecties, verricht met curatieve intentie is standaard informatie over tumor type, tumor diameter, graad van de tumor, over resectie vlakken en lymfklierstatus cruciaal.

Pathologieverslagen zijn in toenemende mate complex en gedetailleerd geworden en de behoefte om internationaal accuraat data te kunnen vergelijken heeft geleid tot het TNM classificatie systeem. Er wordt een gestandaardiseerd pathologie verslag aanbevolen. Dit is echter alleen goed mogelijk als het preparaat adequaat door de chirurg wordt aangeleverd.

Enkele observationele studies hebben de voordelen van een gestandaardiseerd protocol voor het onderzoek van het pancreasresectiepreparaat aangetoond.

Gestandaardiseerd pathologisch onderzoek resulteert in een hogere rapportage van positieve resectievlakken (R1 resecties) [Esposito, 2008²⁶¹; Verbeke, 2006²⁶⁸] en een hoger aantal gerapporteerde lymfklieren [Staly, 1996²⁶⁶; Westgaard, 2009²⁴⁷]. Meerdere richtlijnen voor histopathologisch onderzoek en verslaglegging van het resectiepreparaat van het pancreascarcinoom zijn in de loop van de tijd aanbevolen [College of American Pathologists, 1997; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, 1998 en 1999; Royal College of Pathologists, 2002²⁶⁵; Demetter, 2004²⁵⁹; Luttges, 2006²⁶⁴].

Ad radicaliteit. Voor de definitie van R0 resectie wordt de definitie gebruikt, zoals geformuleerd door het Royal College of Pathologists. Een tumor met histologisch positieve resectievlakken en tumoren met een marge van minder dan 1 mm van het resectievlak verwijderd, worden niet als R0, maar als R1 resectie beschouwd. De prognose van beide groepen is statistisch niet verschillend [Campbell, 2009²⁵⁸]. Deze definitie is overigens niet in overeenstemming met de UICC definitie, waarin als een R0 resectie, iedere resectie met microscopisch vrije resectievlakken valt. UICC definities zijn; R0: resectievlak vrij; R1: microscopisch positieve resectievlakken; R2: macroscopisch positieve resectievlakken. PanIN III in het distale resectievlak wordt als R1 beschouwd.

Verslag pathologie resectiepreparaat

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 WHO 2010³²²). 3) De tumordiameter. 4) De intra-en extra pancreatische uitbreiding. 5) De minimale

afstand van de tumor tot de resectievlakken. 6) de lymfklierstatus. 7) optioneel is de aan/afwezigheid van vasculaire en perineurale invasie. En 8) optioneel is extranodale groei bij lymfkliermetastasen.

De histologische graad van de tumor is een onafhankelijke prognostische factor in meerdere studies, waarbij goed gedifferentieerde tumoren een betere mediane overleving hebben (19 studies; OR 2,40 95% CI 1,69-3,41, $p < 0,001$) [Garcea, 2008²⁶²]. Dit wordt echter niet bevestigd door Tani et al. [Tani, 2007²⁶⁷]. De tumor grootte is een onafhankelijke prognostische parameter. In een recente meta-analyse, vonden Garcea et al. een toename van de mediane overleving bij patiënten met een tumor < 2 cm (8 studies; OR 2,52, 95% CI 1,95-3,29, $p < 0,001$) [Garcea, 2008²⁶²].

Ook de status van het dissectievlak is een onafhankelijke prognostische factor, waarbij er echter geen verschil is in tumoren met positieve dissectievlakken en tumoren met een afstand van < 1 mm van het dissectievlak verwijderd (zie: [Pathologie resectiepreparaat, Algemeen](#)) [Garcea, 2008²⁶²; Campbell, 2009²⁵⁸; Westgaard, 2009²⁶⁹].

Een additionele prognostische factor betreft de lymfklier status. Patiënten met lymfklier negatieve tumoren hebben een betere prognose dan patiënten met lymfklier positieve tumoren. Ook de lymfklier ratio (verhouding positieve en totaal aantal verwijderde lymfklieren) wordt als prognostisch belangrijke factor beschreven.

Vele tumormarkers worden op dit moment geëvalueerd op hun prognostische betekenis. De resultaten zijn echter tegenstrijdig.

Vriescoupes

Retrospectieve studies hebben aangetoond, dat vriescoupe diagnostiek over het algemeen betrouwbare resultaten oplevert. Er zijn echter meerdere pitfalls, inherent aan vriescoupe diagnostiek in het algemeen.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat gebruik moet worden gemaakt van een standaard protocol voor onderzoek en beoordeling van een pancreasresectiepreparaat. Er is echter geen bewijs voor het gebruik van een specifiek type standaard protocol. **Niveau 3:** C [Esposito, 2008²⁶¹; Verbeke, 2006²⁶⁸; Staley, 1996²⁶⁶; Westgaard, 2009²⁶⁹]

Er zijn aanwijzingen dat in het pathologieverslag gegevens omtrent tumordiameter (tenminste maximale diameter), histologisch type, tumordifferentiatiegraad, status van de resectie/dissectievlakken, lymfklierstatus en ingroei van de tumor in peripancreatisch vet van prognostisch en therapeutisch belang zijn. **Niveau 3:** [College of American Pathologists, 1997; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology 1998 en 1999; Royal College of Pathologists, 2002²⁶⁵; Demetter, 2004²⁵⁹; Luttges, 2006²⁶⁴].

Het is aannemelijk dat vriescoupe diagnostiek een betrouwbare methode voor intra-operatieve beoordeling van klinisch onzeker positieve resectievlakken of lymfklieren is. **Niveau 2:** B [Doucas, 2006²⁶⁰; Lechago, 2005²⁶³]

(Neo-)Adjuvante, chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Preoperatieve bij primair \(borderline\) resectie](#)
- [Postoperatief adjuvante \(chemo\)radiotherapie of chemotherapie](#)

Preoperatieve bij primair (borderline) resectie

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor preoperatieve (chemo)radiotherapie bij een in opzet curatieve resectie?

Aanbevelingen:

Preoperatieve chemotherapie of chemoradiotherapie bij patiënten met een resectabel pancreascarcinoom dient bij voorkeur te worden verricht in studie verband.

Preoperatieve chemoradiotherapie kan overwogen worden bij patiënten met een borderline resectabel pancreascarcinoom.

Literatuurbespreking:

Er zijn verschillende argumenten voor preoperatieve behandelingen om de uiteindelijke overleving na curatieve resectie van een pancreascarcinoom te verbeteren. Naast de in vivo respons van de primaire tumor op de behandeling kan ook de selectie van patiënten die op korte termijn lever metastasen dan wel peritonitis carcinomatosa ontwikkelen belangrijk zijn. Bij patiënten met een goede respons van de primaire tumor op de behandeling is ook de kans op een radicale resectie theoretisch groter, zodat selectie kan plaatsvinden. Dit lijkt vooral interessant voor borderline resectabele tumoren, hoewel de definitie hiervan per instituut sterk verschilt. Preoperatieve behandelingen zijn in het algemeen ook voor operabele patiënten mogelijk in tegenstelling tot postoperatieve aanvullende therapieën. Ten gevolge van postoperatieve complicaties komt ongeveer 25% van alle patiënten niet toe aan een aanvullende behandeling.

Een nadeel van preoperatieve chemoradiotherapie is dat voor met de behandeling te starten een histopathologisch bewezen diagnose noodzakelijk is. Gebeurde dit voorheen middels een percutane FNA, inmiddels worden goede resultaten beschreven in ervaren centra met behulp van endosonografische FNA, met minder kans op entmetastasen dan de percutane techniek.

In een fase II studie werden patiënten met potentieel resectabele pancreas tumoren voorbehandeld met gemcitabine alleen of gemcitabine in combinatie met cisplatinum. De 1 jaar overleving was hoger in de combinatie behandeling groep, 62% vs 42% maar de statistiek werd in deze studie niet beschreven [Palmer, 2007¹⁶⁹]. Er is slechts één RCT met maar 42 patiënten waarbij preoperatieve CRT met gemcitabine werd vergeleken met chirurgie alleen. In deze studie werd geen overlevingswinst gevonden voor patiënten die preoperatief werden behandeld met CRT [Nakamori, 2006¹⁵⁷].

Er zijn een aantal studies die de resultaten beschrijven van neoadjuvante chemoradiatie bij patiënten met een primair resectabel tumor [Mornex, 2005¹⁵³; Quiros, 2007¹⁷⁸; Evans, 2008⁵⁴; Ohigashi, 2009¹⁶⁷; Le Scodan, 2009¹²⁸; Turrini, 2009²³⁰; Varadhachary, 2009²⁴²]. Hoewel in deze studies de dosis van de toegediende radiotherapie relatief laag is, zijn de resultaten van deze fase II studies toch bemoedigend.

Observationele en fase II studies bij patiënten met irresectabele of borderline resectabele tumoren suggereren een 'downstaging' effect van CRT, waarbij een herevaluatie van resectabiliteit wordt geadviseerd na 2 tot 3 maanden [Lind, 2008¹³²; Sa Cunha, 2005¹⁹⁴; Katz, 2008¹¹⁴; Massucco, 2006¹³⁹; Brown, 2008²⁸; Satoi 2009¹⁹⁹; Tinkl, 2009²²⁷]. Criteria voor borderline resectabiliteit of irresectabiliteit varieerden. Gillen et al. publiceerden een uitgebreide meta-analyse van 111 studies waarin primaire chemoradiotherapie was toegepast, zo mogelijk gevolgd door resectie. In 56 van de 111 studies betrof het patiënten met irresectabele tumoren. In deze 56 studies ondergingen 33,2% van de patiënten een

succesvolle resectie. In deze meta-analyse werd na preoperatieve chemoradiotherapie een hoog R0 resectiepercentage (79,2%) en een mediane overleving van 20,5 maanden gevonden [Gillen, 2010⁷⁴]. In een SEER database analyse van 3885 patiënten die een resectie hadden ondergaan voor een pancreascarcinoom was de overleving significant beter voor diegenen (n=70) die neo-adjuvante radio(chemo)therapie hadden gehad [Stessin, 2008²²²].

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat er preoperatieve chemoradiotherapie bij resectabele pancreascarcinomen het percentage R0 resecties verhoogt. **Niveau 3:** B [Gillen, 2010⁷⁴] C [Mornex, 2005¹⁵³; Quiros, 2007¹⁷⁸; Evans, 2008⁵⁴; Ohigashi, 2008¹⁶⁷; Le Scodan, 2009¹²⁸; Turrini, 2009²³⁰; Varadhachary, 2009²⁴²]

Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve chemoradiotherapie voor patiënten met resectabele pancreastumoren het percentage resecties verhoogt. **Niveau 3:** C [Mornex, 2005¹⁵³; Quiros, 2007¹⁷⁸; Evans, 2008⁵⁴], B [Gillen, 2010⁷⁴], C [Lind, 2008¹³²; Brown, 2008²⁸; Satoi, 2009¹⁹⁹; Tinkl, 2009²²⁷]

Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve chemoradiotherapie het optreden van een lokaal recidief vermindert. **Niveau 3:** C [Mornex, 2005¹⁵³; Quiros, 2007¹⁷⁸; Evans, 2008⁵⁴; Ohigashi, 2009¹⁶⁷; Le Scodan, 2009¹²⁸; Turrini, 2009²³⁰; Varadhachary, 2009²⁴²]

Overwegingen:

Het blijft moeilijk om de verschillende observationele en fase II studies met elkaar te vergelijken wegens potentiële selectiebias en gebrek aan uniformiteit in het rapporteren. Gerandomiseerde fase II/III studies voor preoperatieve behandeling moeten meer duidelijkheid geven alvorens dit aanbevolen kan worden.

Dit onderdeel over (neo) adjuvante chemo- en radiotherapie betreft uitsluitend tumoren van de pancreas zelf, omdat dit niet voor andere periampullaire tumoren geldt.

Postoperatief adjuvante (chemo)radiotherapie of chemotherapie

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor postoperatieve (chemo)radiotherapie bij een in opzet curatieve resectie?

Aanbevelingen:

Bij een goede performance status is het aan te bevelen om patiënten na pancreatodoudenectomie voor een pancreascarcinoom met adjuvante chemotherapie te behandelen.

Adjuvante (chemo)radiotherapie moet alleen worden verricht in studie verband. Zowel na een R0 als R1 resectie.

Literatuurbespreking:

Chemoradiotherapie

Het succes van de chirurgische behandeling van het pancreascarcinoom wordt beperkt door het ontstaan van een lokaal recidief en metastasen op afstand. Om deze overleving te verbeteren is de adjuvante behandeling na resectie onderzocht in een aantal studies.

In 1985 randomiseerde de GastroIntestinal Tumor Study Group (GITSG) 43 patiënten voor chirurgie alleen of aanvullende chemoradiotherapie gevolgd door chemotherapie. De mediane overleving was significant langer in de adjuvant behandelgroep (20 maanden vs 11 maanden), met resp. 43% en 18% overleving na 2 jaar en 18% en 8% na 5 jaar [Kalsner, 1985¹⁰⁹]. De studie werd beëindigd na de inclusie van slechts 43 patiënten vanwege de slechte accrual en het was onduidelijk of de verbeterde overleving het gevolg was van de chemoradiotherapie of de chemotherapie alleen. De eerste grotere studie werd verricht door de EORTC waarbij in totaal 218 patiënten werden gerandomiseerd (EORTC 40891). In deze studie werd een trend (p=0,09) gevonden in het voordeel van de groep behandeld met chemoradiotherapie. Ook na een langere follow-up werd geen significant verschil gevonden. [Klinkenbijl, 1999¹¹⁹; Smeenk, 2007²¹¹]. In deze studie werd 20% van de gerandomiseerde patiënten nooit met chemoradiotherapie behandeld en kon ook de chemotherapie niet worden gecontinueerd. In 1994 startte de European Study Group for PANcreatic

Cancer (ESPAC) een grote multicenter fase III trial om een mogelijk effect van adjuvante chemoradiotherapie dan wel chemotherapie te bestuderen. Deze studie liet zien dat adjuvante chemotherapie (5-FU) een overlevingsvoordeel gaf en chemoradiotherapie niet. Dit laatste had mogelijk zelfs een nadelig effect op de overleving [Neoptolemos, 2004¹⁵⁹]. Met name vanuit Amerika is er veel kritiek geweest op deze trial vanwege de slechte logistiek en het gebrek aan kwaliteitscontrole van zowel de pathologie als de radiotherapie. Een belangrijk kritiekpunt op zowel de GITSG studie als de EORTC en ESPAC trials is dat het gebruikte split course radiotherapieschema (40 Gy in 6 weken met twee weken pauze halverwege) naar huidige begrippen obsoleet is. In een recente matched pair analyse van de Mayo Kliniek en het John Hopkins instituut leek chemoradiotherapie wel degelijk beter dan chirurgie alleen en ook de SEER database analyse van Stessin et al. van 3885 patiënten toonde een betere overleving na behandeling met postoperatieve radiochemotherapie. [Hsu, 2010¹⁰²; Stessin, 2008²²²] De EORTC verrichtte recent een fase II studie uit met op gemcitabine gebaseerde chemoradiotherapie. In tegenstelling tot de ESPAC-1 trial liet deze studie geen nadeel zien van radiochemotherapie en mogelijk een voordeel op de lokale controle [Van Laethem, 2010²⁴⁰]. Dat is een gerandomiseerde fase II studie van adjuvante chemotherapie met gemcitabine versus chemoradiotherapie met gemcitabine. Overleving was geen eindpunt in deze studie. In samenwerking met de Amerikaanse Radio Therapy Oncology Group wordt eendaags een fase III studie gestart om de rol van adjuvante radiochemotherapie verder te onderzoeken (RTOG 0848, EORTC 40084-22084).

In een meta-analyse van 4 RCT's met 278 patiënten die een R1 resectie ondergingen werd een 28% minder kans op overlijden gevonden met CRT, maar de overleving was niet significant verschillend (HR 0,72; 95% CI 0,47-1,10). Dit in tegenstelling tot de patiënten met een R0 resectie, die een 19% meer kans op overlijden hadden [Butturini, 2008³¹].

Samenvattend kan dus gesteld worden dat van adjuvante chemoradiotherapie geen effect op de overleving is aangetoond en dat, vooral voor patiënten met een R1 resectie, nader onderzoek nodig is.

Chemotherapie

In 1993 werd de eerste gerandomiseerde trial gepubliceerd waarin adjuvante chemotherapie na pancreatoduodenectomie werd onderzocht. [Bakkevold, 1993³¹¹] Er werd een Adriamycine Methothrexaat 5-FU schema gebruikt en 61 patiënten werden gerandomiseerd. De mediane overleving was significant beter (11 vs 23 maanden), maar de overall survival en de langere termijn overleving waren niet significant verschillend. De hierboven genoemde ESPAC-I studie liet wel een significante betere overleving zien van op 5-FU gebaseerde chemotherapie [Neoptolemos, 2004¹⁵⁹]. In de CONKO-001 studie werden 368 patiënten gerandomiseerd tussen aanvullend gemcitabine of observatie na curatieve resectie. Een significant betere ziekte vrije overleving, het primaire eindpunt van deze studie, werd gevonden voor de gemcitabine groep (13,4 vs 6,9 maanden, $p < 0,001$). Er werd in de eerste analyse geen verschil in overall survival gevonden [Oettle, 2007¹⁶⁶]. Bij een langere follow-up periode van deze studie, die gepresenteerd is op de ASCO was echter ook de overleving significant beter ten gunste van de gemcitabine groep [Neuhaus, ASCO 2008¹⁶¹]. Ook in de studie van Ueno et al. werd een verbetering gevonden van de mediane ziektevrije overleving (11,4 vs 5,0 maanden) en de mediane overleving (22,3 vs 18,4) maanden na aanvullende behandeling met gemcitabine na curatieve chirurgie voor zowel R0 als R1 gereserceerde pancreascarcinomen [Ueno, 2009²³¹].

In een fase III studie met meer dan 388 patiënten met een pancreaskopcarcinoom werd in 2008 gesuggereerd dat toevoeging van gemcitabine aan 5-FU gebaseerde chemoradiotherapie (50,4 Gy) een betere overleving gaf, alhoewel het verschil niet statistisch significant was. Mediane overleving 20,5 vs 16,9 maanden, 3 jaars overleving 31% vs 22%, HR 0,82; 95% CI 0,65-1,03; $p = 0,09$ [Regine, 2008¹⁸²].

De ESPAC heeft recentelijk een trial afgesloten waarin adjuvante behandeling met 5-FU werd vergeleken met adjuvante behandeling met gemcitabine. In deze trial werd geen overlevingsverschil tussen beide vormen van chemotherapie gevonden. Wel werd een verschil in toxiciteit ten nadele van 5-FU gevonden [Neoptolemos, 2010¹⁶⁰].

Conclusies:

Het is aangetoond dat adjuvante chemotherapie een significant betere (ziektevrije) overleving geeft, dit geldt voor zowel de 5-FU gebaseerde chemotherapie als voor gemcitabine gebaseerde chemotherapie.

Niveau 1: A2 [Bakkevold, 1993³¹¹; Neoptolemos, 2004¹⁵⁹; Oettle, 2007¹⁶⁶; Ueno, 2009²³¹; Neoptolemos, 2010¹⁶⁰]

Het is aangetoond dat er geen overlevingswinst bestaat van adjuvante (chemo)radiotherapie. **Niveau 1:** A2 [Neoptolemos, 2004¹⁵⁹; Klinkenbijl, 1999¹¹⁹] B [Kalsner, 1985¹⁰⁹]

Overwegingen:

Er is alleen wetenschappelijk bewijs uit observationele en epidemiologische studies dat er winst is te verwachten van postoperatieve (chemo)radiotherapie, vooral na een R1 resectie van een pancreascarcinoom. **Niveau 3:** B [Butterini, 2008³¹; Hsu, 2010¹⁰²]. Derhalve beveelt de werkgroep deze behandeling alleen in studieverband aan. Adjuvante chemotherapie moet als standaard worden beschouwd. Er is geen voorkeur voor 5-FU in combinatie met leucovorin of gemcitabine, gezien de uitkomst van de ESPAC-3 trial [Neoptolemos, 2010¹⁶⁰]. Vanwege de bijwerkingen gaat de voorkeur uit naar Gemcitabine.

Dit onderdeel over adjuvante chemo- en radiotherapie betreft uitsluitend tumoren van de pancreas zelf, omdat dit niet voor andere periampullaire tumoren geldt.

Palliatieve behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Palliatieve chemotherapie en chemoradiotherapie](#)
- [Biliaire obstructie](#)
- [Gastrointestinale obstructie](#)
- [Pijnbestrijding](#)
- [Voeding in palliatieve fase](#)

Chemotherapie en chemoradiotherapie

Aanbevelingen:

Gemcitabine dient bij patiënten met een primair lokaal irresectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom te worden overwogen.

Chemoradiotherapie bij het lokaal irresectabel pancreascarcinoom moet alleen in studie verband gegeven worden.

Literatuurbespreking:

Chemotherapie

In een review met 8 RCTs werd best supportive care vergeleken met chemotherapie bij patiënten met lokaal inoperabele of gemetastaseerde ziekte. In beide groepen werd een betere overleving gevonden ($p=0,04$) en een lagere 1 jaars mortaliteit ($p<0,00001$) bij patiënten die behandeld werden met chemotherapie [Sultana, 2007²²³]. De Cochrane database review van Yip et al. (twee meta-analyses en 50 gerandomiseerde trials) is hiermee in overeenstemming (OR 0,37; 95% CI 0,25-0,57, $p<0,00001$, in het voordeel van een behandeling met chemotherapie. Chemotherapie verbetert niet alleen 1 jaars overleving (0% vs. 58%, $p=0,001$), maar ook de kwaliteit van leven lijkt hierdoor verbeterd. Uit deze systematische review bleek geen voordeel van gemcitabine ten opzichte van 5-FU en geen voordeel van combinatie chemotherapie ten opzichte van monochemotherapie. In een meta-analyse naar secundaire eindpunten wordt gevonden dat gemcitabine een betere overall response rate en een langere tijd tot progressie maar geen verschil in progressie vrije overleving laat zien ten opzichte van 5-FU [Sultana, 2008²²⁴]. Ook combinatie chemotherapie met gemcitabine geeft een verlenging van de progressie vrije overleving gevonden evenals een betere overall response rate dan gemcitabine alleen, maar gaat wel met meer bijwerkingen gepaard [Sultana, 2008²²⁴]. Een meta-analyse van 3 RCT gemcitabine vs. gemcitabine met capecitabine laat een betere overleving zien voor de combinatie therapie [Cunningham, 2009⁴²]. De toevoeging van cisplatinum aan gemcitabine geeft wisselende resultaten in verschillende studies [Sultana, 2007²²³; Yip, 2006²⁵⁴; Heinemann, 2008³¹⁵; Bria, 2007²⁷; Banu, 2007¹²; Yang, 2008²⁵²] maar in de meeste studies werd geen verschil gevonden in overall survival [Kulke, 2009¹²³; Poplin, 2009¹⁷⁵]. Ook de toevoeging van cisplatinum aan 5-FU geeft geen verbetering van de overall survival [Sultana, 2008²²⁴]. In het algemeen zijn de resultaten van nieuwe preparaten (targeted agents) in combinatie met gemcitabine teleurstellend, hetgeen vaak het gevolg is van de toegenomen toxiciteit [Moore, 2007³¹⁸; Richards, 2006¹⁸⁵; Rocha-Lima, Stathopoulos, 2004¹⁸⁹; Saif, 2009¹⁹⁷; van Cutsem, 2009⁴³; Spano, 2008²¹⁴; Vervenne, 2008²⁴⁴; Mitry, 2008¹⁴⁹]. In een fase III studie waarin erlotinib in combinatie met gemcitabine werd vergeleken met gemcitabine alleen werd wel een significant verschil gezien in overleving (HR, 0,82; 95% CI 0,69 - 0,99; $p = 0,038$). Het verschil in mediane overleving was echter zeer beperkt, 6,24 maanden voor de combinatie van gemcitabine en erlotinib versus 5,91 maanden voor gemcitabine alleen [Moore, 2007³¹⁸].

Chemoradiotherapie

Indien patiënten met een pancreascarcinoom zich presenteren met een locoregionaal irresectabele tumor zonder metastasen op afstand zou chemoradiotherapie een optie kunnen zijn.

Na de eerste publicatie in 1981 over het gunstige effect van 5-FU als radiosensitizer bij het

pancreascarcinoom [Moertel, 1981¹⁵⁰] zijn vele studies verricht om de toediening (bolus vs. continue) van 5-FU, in combinatie met andere chemotherapeutica en de verschillende doses van radiotherapie te bestuderen [Cohen, 2005³⁸]. Ook andere radiosensitizers werden bestudeerd met wisselende resultaten [Robertson, 1997¹⁸⁶; Safran, 1997¹⁹⁵; Boz, 1991²⁴]. Gemcitabine lijkt een goed alternatief voor 5-FU [Small, 2008²¹⁰; Lawrence, 1997¹²⁵; Moore, 2004¹⁵¹]. In een systematische review met 2 RCT's werd duidelijk een verschil gevonden in voordeel van chemoradiotherapie ten opzichte van radiotherapie alleen (168 patiënten; HR 0,69; 95% CI 0,51-0,94), maar ook ten koste van een significant toegenomen graad IV toxiciteit [Sultana, 2007²²³]. Een retrospectieve analyse van meerdere studies suggereert een voordeel van chemoradiotherapie in vergelijking met chemotherapie bij patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom die na 3 maanden chemotherapie nog geen metastasen hadden ontwikkeld [Huguet, 2007³¹⁶].

In de meest recente kwalitatieve systematische review werden twee systematische reviews, 13 gerandomiseerde trials en 10 niet gerandomiseerde studies geïncludeerd en werd specifiek naar de waarde van chemoradiotherapie bij de behandeling van lokaal irresectabel, niet gemetastaseerd pancreascarcinoom gekeken [Huguet, 2009¹⁰¹]. Er werd gevonden dat chemoradiotherapie beter was dan best supportive care en beter dan radiotherapie alleen, maar niet beter dan chemotherapie alleen en wel een hogere toxiciteit had [Huguet, 2009¹⁰¹].

Prospectieve fase II studies en observationele studies geven aanwijzingen dat met chemoradiotherapie een langdurige en goede pijnpalliatie kan worden bereikt [Ceha, 2000³³; Azria, 2002⁸; Van Geenen, 2002²³⁷].

Conclusies:

Het is aangetoond dat chemotherapie bij patiënten met een lokaal irresectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom de overleving verbetert. **Niveau 1:** A2 [Yip, 2006²⁵⁴; Sultana, 2008²²⁴; Cunningham, 2009⁴²], B [Sultana, 2007²²³; Heinemann, 2008³¹⁵; Bria, 2007²⁷; Banu, 2007¹²; Yang, 2008²⁵²; Kulke, 2009¹²³; Poplin, 2009¹⁷⁵]

Het is aangetoond dat chemoradiotherapie voor locoregionaal uitgebreid pancreascarcinoom een betere overleving geeft dan best supportive care of radiotherapie alleen. **Niveau 1:** B [Sultana, 2007²²³; Huguet, 2009¹⁰¹]

Het is aangetoond dat chemoradiotherapie voor locoregionaal uitgebreid pancreascarcinoom niet beter is dan chemotherapie alleen en wel meer toxisch is. **Niveau 1:** A2 [Huguet, 2009¹⁰¹; Chauffert, 2008³⁶]

Er zijn aanwijzingen dat chemoradiotherapie een goede pijnpalliatie kan bewerkstelligen bij patiënten met een lokaal uitgebreid pancreascarcinoom. **Niveau 3:** C [Ceha, 2000³³; Azria, 2002⁸; Van Geenen, 2002²³⁷]

Overwegingen:

Combinatie chemotherapie met gemcitabine en erlotinib of gemcitabine en capecitabine wordt niet aanbevolen gezien de geringe winst ten opzicht van gemcitabine alleen en de toename van de toxiciteit.

Dit onderdeel over palliatieve chemo- en radiotherapie betreft uitsluitend tumoren van de pancreas zelf, omdat dit niet voor andere periampullaire tumoren geldt.

Biliaire obstructie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Behandeling na beeldvorming](#)
- [Behandeling tijdens operatie](#)

Behandeling na beeldvorming

Uitgangsvraag

Welke behandeling (palliatieve) heeft de voorkeur bij biliare obstructie na beeldvorming?

Aanbevelingen:

Als bij een icterische patiënt een pancreaskopcarcinoom na beeldvormende diagnostiek irresectabiliteit blijkt, is endoscopische drainage, bij voorkeur met een metalen endoprothese, sterk aan te bevelen.

Bij een te verwachten korte overleving (<3 maanden) kan een plastic stent worden overwogen.

Als het niet lukt of onmogelijk is (bijvoorbeeld door anatomische redenen) endoscopisch een endoprothese in te brengen, is het via PTC inbrengen van een biliare (metalen) stent of chirurgische bypass aangewezen.

Literatuurbespreking:

Er zijn enkele reviews verricht [Taylor, 2000²²⁶; Hammarström, 2005⁸⁸; Moss, 2007¹⁵⁴], waarbij in 3 oude trials endoscopische biliare drainage met een plastic endoprothese is vergeleken met een chirurgische bypass. Er is tevens een meta-analyse verricht van 7 trials [Moss, 2007¹⁵⁴], waarbij palliatie met een plastic biliare endoprothese werd vergeleken met een metalen endoprothese. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht waarbij metalen galweg endoprothesen zijn vergeleken met een chirurgische biliodigestieve anastomose.

In een meta-analyse van 3 trials [Moss, 2007¹⁵⁴] bleek er tussen palliatie met biliare stent en chirurgische bypass geen verschil in het technisch en therapeutisch succes. Het relatieve risico voor alle soorten complicaties was lager bij patiënten behandeld met een stent (RR 0,60; 95% CI 0,45-0,81). De 30 dagen mortaliteit toont een trend in het voordeel van stent behandeling (RR 0,58, 95% CI 0,32-1,04). Het relatieve risico voor een recidief biliare obstructie vóór het overlijden was 18,9 (95% CI 5,33-64,86) in het voordeel van chirurgische behandeling. Er was geen verschil in de overleving.

In dezelfde meta-analyse werden 7 trials, geanalyseerd waarin palliatie met een plastic biliare endoprothese vergeleken werd met een metalen endoprothese. Er was geen verschil in technisch succes, therapeutisch succes, complicaties of 30 dagen mortaliteit. Metalen endoprothesen hadden zowel na 4 maanden (RR 0,44; 95% CI 0,3-0,63), als ook op langere termijn een betere doorgankelijkheid dan plastic endoprothesen (RR 0,52; 95% CI 0,39-0,69).

Eveneens in dezelfde meta-analyse, werd palliatie met diverse typen plastic biliare endoprothese vergeleken in 5 trials. Er bestond geen verschil in technisch succes, 30 dagen sterfte noch recidief galweg obstructie tot aan het overlijden tussen teflon en polyethyleen endoprothesen [Moss, 2007¹⁵⁴].

In een kleine gerandomiseerde studie werden teflon Tannenbaum stents vergeleken met ongecoverde metalen stents [Katsinelos, 2006¹¹²]. Er was geen verschil in overleving, maar de metalen stents hadden een langduriger doorgankelijkheid maar waren duurder.

In een review, die met name de kwaliteit van leven en palliatie analyseerde, werd in een beperkt aantal studies, endoscopische met percutane drainage vergeleken [Hammarström, 2005⁸⁸]. Er werden geen verschillen gevonden in de uitkomsten. Er werd ook geen verschil gevonden tussen endoscopische drainage met een plastic stent t.o.v. chirurgische bypass in technisch en functioneel succes, initiële en totale hospitalisatietijd noch overleving. Wel was er een significant verschil ten nadele van chirurgische bypass t.a.v. vroege morbiditeit en 30 dagen sterfte. De kans op late biliare complicaties (stent occlusie en cholangitis), duodenum obstructie en noodzaak tot reïnterventie waren echter hoger na endoscopische drainage.

Eén onderzoek werd verricht, waarbij na biliare canulatie werd gerandomiseerd tussen het plaatsen van een gecoverde metalen stent met en zonder voorafgaande papillotomie [Artifon, 2008]. Zonder voorafgaande papillotomie bleek het goed mogelijk een metalen stent in te brengen, zonder de risico's inherent aan de papillotomie (bloeding of perforatie) en met minder kans op stent migratie. Bij patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom zijn in een RCT de initiële en de totale kosten tussen endoscopische biliare drainage (met metalen stent) en profylactisch een chirurgische dubbele bypass vergeleken [Artifon, 2006⁹]. Patiënten met een bestaande maaguitgangsstenose werden uitgesloten. Beide

methoden waren succesvol zonder enige 30 dagen mortaliteit. De initiële kosten en de uiteindelijke totale kosten waren lager voor de endoscopische drainage groep.

Conclusies:

Het is aangetoond dat het initiële succes van biliare drainage met chirurgische bypass en endoscopisch ingebrachte endoprothese vergelijkbaar is. [Niveau 1](#): A1 [Moss, 2007¹⁵⁴; Taylor, 2000²²⁶; Hammarström, 2005⁸⁸]

Het is aangetoond dat chirurgie ten opzichte van endoscopische drainage is geassocieerd met een hogere initiële morbiditeit en langere hospitalisatie en dat de 30 dagen mortaliteit en de mediane overleving niet verschillen tussen endoscopische biliare drainage en chirurgische bypass. [Niveau 1](#): A1 [Moss, 2007¹⁵⁴; Taylor, 2000²²⁶; Hammarström, 2005⁸⁸]

Het is aangetoond, dat endoscopische drainage op de langere termijn is geassocieerd met meer recidief biliare obstructie door stent dysfunctie met recidief icterus en/of cholangitis en op termijn, maaguitgangstenose in vergelijking met een chirurgische dubbele bypass. [Niveau 1](#): A1 [Moss, 2007¹⁵⁴; Taylor, 2000²²⁶; Hammarström, 2005⁸⁸]

Het is aangetoond dat het initieel inbrengen van een metalen stent in plaats van een plastic stent een langere doorgankelijkheid biedt en kosten-effectief is. [Niveau 1](#): A2 [Artifon, 2006⁶; Arguedas, 2002³; Hammarström, 2005⁸⁸; Prat, 1998¹⁷⁶; Soderlund, 2006²¹³]

Overwegingen:

De 3 genoemde studies en de meta-analyse hebben beperkingen. Het betreffen kleine studies van >20 jaar geleden. In al deze studies werd frequent, een als tegenwoordig obsoleet beschouwde cholecysto-jejunostomie als biliodigestieve anastomose aangelegd. Tevens werd in de 3 studies frequent naast een biliodigestieve anastomose ook nog preventief een gastroenterostomie aangelegd. In 1 studie werden slechts 7 French endoprothesen geplaatst.

Metalen biliare stents zijn kostbaar maar hebben de voorkeur, bij een overleving van meer dan 3 maanden, en zijn dan kosteneffectief. Bij een te verwachten korte overleving geeft het inbrengen van een plastic endoprothese eveneens een goede palliatie.

Behandeling tijdens operatie

Uitgangsvraag

Welke behandeling (palliatieve) heeft de voorkeur bij biliare obstructie tijdens operatie?

Aanbevelingen:

Als bij exploratie de tumor irresectabel blijkt, is het aanleggen van een biliodigestieve anastomose aan te bevelen.

Literatuurbespreking:

Na preoperatieve staging van een pancreaskopcarcinoom, blijkt bij laparoscopie-/tomie in 35% toch sprake van irresectabiliteit [Nieveen, 2003¹⁶²]. De chirurg heeft dan peroperatief ter palliatie van obstructie icterus, de keus tussen het direct aanleggen van een biliodigestieve anastomose of het (laten) plaatsen van een biliare endoprothese, indien deze nog niet was ingebracht. Het is bekend dat de resultaten van een chirurgisch aangelegde biliodigestieve anastomose goed zijn t.a.v. de recidief icterus.

In een kleine studie [Nieveen, 2003¹⁶²] werden patiënten met een bij laparoscopie bewezen irresectable tumor gerandomiseerd voor chirurgische dubbele bypass (n=13) of endoscopische drainage met een 30 Fr metalen endoprothese (n=14). In deze kleine groepen patiënten waren er geen verschillen in de diverse uitkomsten.

In een review [Date, 2005⁴⁵] van de aanwezige zeer beperkte literatuur, werden geen argumenten gevonden om bij gebleken irresectabiliteit laparoscopisch een biliare bypass aan te leggen.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat als tijdens laparoscopie c.q. laparotomie irresectabiliteit blijkt, het aanleggen van een chirurgische dubbele bypass (retrocolische gastroenterostomie met Roux-en-Y side-to-side hepaticojejunostomie) even effectief is als endoscopische drainage met een 30 Fr metalen endoprothese.

[Niveau 3](#): B [Nieveen, 2003¹⁶²]

Overwegingen:

Deze conclusies zijn gebaseerd op kleine studies.

Gastrointestinale obstructie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Behandeling](#)
- [Gastrointestinale obstructie tijdens operatie](#)

Behandeling

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur bij gastro-intestinale obstructie en dient dit profylactisch te worden verricht?

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert voor patiënten met een maaguitgangsstenose en een te verwachten korte overleving een endoscopisch geplaatste duodenum stent en bij patiënten met een te verwachten langere overleving een chirurgische gastroenterostomie.

Literatuurbespreking:

In het beloop van het pancreascarcinoom ontwikkelt zich bij 25% van de patiënten later een maaguitgangsstenose. De traditionele behandeling van een maaguitgangsstenose is een chirurgische gastrojejunostomie. Bij tekenen van een maaguitgangsstenose zijn er tegenwoordig 2 behandelingsmogelijkheden. Palliatie van een maaguitgangsstenose is mogelijk middels een klassiek chirurgische of laparoscopische bypass, of door het endoscopisch plaatsen van een duodenum stent [Fiori, 2004⁶¹; Metha, 2006¹⁴³].

Er zijn slechts 2 kleine RCT's verricht waarbij bypass chirurgie is vergeleken met het inbrengen van een duodenum stent [Fiori, 2004⁶¹; Metha, 2006¹⁴³].

Er werd geen verschil gevonden tussen bypass en duodenum stenting in technisch succes (OR: 0,22, 95% CI 0,02-2,1, p=0,2), geringe complicaties (OR: 0,75, 95% CI 0,1-5,0, p=0,8), belangrijke vroege (OR: 0,49, 95% CI 0,1-2,6, p=0,4) en late complicaties (OR: 0,74, 95% CI 0,1-4,0, p=0,7). Het initiële klinische succes was (niet significant) hoger na stenting dan na bypass (OR: 3,39, 95% CI 0,8-14,3, p=0,1). Recidief duodenum obstructie kwam echter vaker voor na stenting dan na bypass (18% vs. 1%). De hospitalisatieduur was langer na bypass dan na stenting (13 vs. 7 dagen).

In een gerandomiseerde studie [Shyr, 1997²⁰⁸] werden 3 verschillende typen gastrojejunostomie vergeleken. Als naast een gastrojejunostomie ook het duodenum proximaal werd afgestapeld, kon orale voeding het snelste worden hervat.

In een gerandomiseerde studie werd de klassieke gastroenterostomie met de laparoscopische vergeleken [Navarra, 2006¹⁵⁸]. In deze kleine studie bleek de laparoscopische techniek veilig en een effectief alternatief voor de klassieke gastroenterostomie. De operatieduur en hospitalisatieduur waren echter niet verschillend. Bij de laparoscopische techniek was er significant minder bloedverlies en minder postoperatief vertraagde maagontleding.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat bij een symptomatische maaguitgangsstenose door een pancreascarcinoom een chirurgische gastroenterostomie de beste palliatie geeft. [Niveau 2](#): B [Shyr, 1997²⁰⁸; Fiori, 2004⁶¹; Metha, 2006¹⁴³]

Er zijn aanwijzingen dat bij een symptomatische maaguitgangsstenose het laparoscopisch aanleggen van een gastroenterostomie een even goed alternatief is als het laparotomisch aanleggen daarvan. [Niveau 3](#): B [Navarra, 2006¹⁵⁸]

De werkgroep is van mening dat bij een symptomatische maaguitgangsstenose het inbrengen van een enterale duodenum stent te overwegen is bij een te verwachten korte overleving (lever metastasen, ascites). [Niveau 4](#)

Overwegingen:

Er zijn te weinig data van gerandomiseerde trials om bij de behandeling van een maaguitgangsstenose een goed gefundeerd advies te geven.

Bij een te verwachten korte overleving (lever metastasen, ascites) dient men terughoudend te zijn met chirurgische palliatie.

Gastrointestinale obstructie tijdens operatie

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur bij gastro-intestinale obstructie tijdens operatie?

Aanbevelingen:

Het is sterk aan te bevelen om als peroperatief sprake blijkt van een irresectabele pancreascarcinoom, naast een hepaticojejunostomie, ook een profylactische gastroenterostomie aan te leggen.

Literatuurbespreking:

Een maaguitgangsstenose treedt uiteindelijk in ongeveer 25% van de patiënten met een irresectabel pancreaskop carcinoom [Lillemoe, 1999¹³¹; van Heek, 2003²³⁸].

Er is een analyse verricht [Hüser, 2009¹⁰³] van deze 2 gerandomiseerde studies waarbij profylactisch alleen een biliodigestieve bypass is vergeleken met biliodigestieve anastomose gecombineerd met een profylactische gastroenterostomie [van Heek, 2003²³⁸; Lillemoe 1999¹³¹].

Tevens is er een gerandomiseerde studie [Nieveen, 2003¹⁶²], waarbij een hepaticojejunostomie met gastroenterostomie is vergeleken met een endoscopisch ingebrachte biliare metalen stent.

In de studie van Lillemoe et al. werden 87 patiënten, met een peroperatief bevonden irresectabel pancreaskopproces, gerandomiseerd voor wél (n=44) of géén (n=43) profylactische retrocolische gastrojejunostomie. Tevens werd een biliodigestieve anastomose (hepaticojejunostomie) aangelegd bij respectievelijk 80% en 84%. Er was geen postoperatieve mortaliteit. De postoperatieve morbiditeit was respectievelijk 32% en 33%. Er was geen verschil in duur van hospitalisatie, optreden van een vertraagde maagontlediging of overleving. Na een profylactische gastroenterostomie kreeg géén van de 44 patiënten met, maar 8 van de 43 (19%) zonder een gastroenterostomie, later een maaguitgangsstenose.

In de andere studie [van Heek, 2003²³⁸] werden patiënten die bij laparotomie een irresectabele tumor bleken te hebben op grond van metastasen of vasculaire betrokkenheid, gerandomiseerd voor alleen een hepaticojejunostomie (n=29) of een hepaticojejunostomie met retrocolische profylactische gastrojejunostomie (n=36). De postoperatieve morbiditeit, inclusief vertraagde maagontlediging, was respectievelijk 28% versus 31%. Er was geen verschil in duur van hospitalisatie, kwaliteit van leven of overleving. Symptomen van een gastro-intestinale obstructie kregen 2 van de 36 (5,5%) patiënten na een dubbele bypass en 12 van de 29 (41,4%) na alleen een hepaticojejunostomie (p=0,001). In deze studie hadden 6 patiënten een dubbele bypass nodig om 1 reoperatie voor een latere maaguitgangsstenose te voorkomen (absolute risico reductie 18% en NNT=6).

In een kleine studie [Nieveen, 2003¹⁶²] werden patiënten met een laparoscopie bewezen irresectabele tumor gerandomiseerd voor chirurgische dubbele bypass (retrocolische gastroenterostomie met Roux en Y side-to-side hepaticojejunostomie) (n=13) of endoscopische drainage met een 30 Fr metalen endoprothese (n=14). In deze kleine groep patiënten waren er geen verschillen in de diverse uitkomsten. In een

gerandomiseerde studie werd een profylactische antecolische, isoperistaltische gastroenterostomie, jejunostomie met een hepaticojejunostomie versus een antecolische, antiperistaltische gastrojejunostomie met een hepaticojejunostomie vergeleken [Yilmaz, 2001²⁵³]. Er was geen verschil in de uitkomsten, maar er was wel een vertraagde postoperatieve maagontleding na beide typen chirurgie.

Conclusies:

Het is aangetoond dat als peroperatief sprake blijkt van een irresectabele tumor, er naast een hepaticojejunostomie, ook profylactisch een gastroenterostomie aangelegd dient te worden. **Niveau 1:** A2 [van Heek, 2003²³⁸; Lillemoe, 1999¹³¹]

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is in uitkomsten tussen een profylactische antecolische, isoperistaltische gastroenterostomie, jejunostomie met een hepaticojejunostomie versus een antecolische, antiperistaltische gastrojejunostomie met een hepaticojejunostomie. **Niveau 3:** B [Yilmaz, 2001²⁵³]

Overwegingen:

Als er peroperatief sprake is van een irresectabele tumor, moet op basis van de lokale uitbreiding van de tumor in het galwegsysteem, de geschatte overleving en de te verwachten chirurgische morbiditeit en mortaliteit een afweging worden gemaakt tussen een dubbele chirurgische bypass of toch kiezen voor een metalen biliaire endoprothese.

Pijnbestrijding

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur ter bestrijding of voorkoming van pijn?

Aanbevelingen:

Het wordt sterk aanbevolen voor de behandeling van pijn bij patiënten met een pancreascarcinoom om analgetica voor te schrijven volgens de richtlijnen van de WHO.

Het verdient aanbeveling om laagdrempelig een anesthesioloog-pijnspecialist te consulteren als orale opiaten onvoldoende effect sorteren of te veel bijwerkingen geven.

Plexus coeliacus neurolyse kan worden overwogen in de verwachting hiermee de behoefte aan opiaten en de bijwerkingen hiervan te beperken of te verlagen. Het effect op pijnreductie is gering.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende informatie voorhanden is om een specifieke route van plexus coeliacus neurolyse te propageren.

Literatuurbespreking:

Pijn is een veel voorkomend symptoom bij patiënten met een pancreascarcinoom. Op het moment van diagnose hebben ongeveer 75% van de patiënten pijn [Yan, 2007³⁰⁹]. Uiteindelijk ontwikkelt meer dan 90% van de patiënten pijnklachten, die vaak ernstig en invaliderend van aard zijn. Behandeloptyes omvatten medicamenteuze therapie (paracetamol, NSAIDs, tramadol, opiaten), plexus coeliacus neurolyse (percutaan, EUS-geleid, intraoperatief), radiotherapie en chemotherapie.

Studies met als primair doel het optimaliseren van de palliatieve zorg, en dan in het bijzonder pijncontrole, zijn schaars. Veelal betreft het kleine ongecontroleerde series waarbij lang niet altijd duidelijk wordt met welke kwaliteit pijnscores en het analgetica gebruik zijn gemeten en vervolgd. Onderzoeken tussen verschillende behandelopties, in het bijzonder de vergelijking met medicamenteuze analgetische therapie, en studies waarbij als controle arm een "sham" behandeling is toegevoegd zijn zeldzaam. De medicamenteuze behandeling voor oncologische pijn is gebaseerd op de richtlijn van de Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) waarbij de eerste stap is het voorschrijven van non-opioïde analgetica (paracetamol, NSAIDs), gevolgd door "zwakke" opiaten (tramadol) en als laatste stap het voorschrijven van opiaten in oplopende dosering [WHO, 2006].

Het is belangrijk bekende bijwerkingen zoals obstipatie tijdig te voorkomen c.q. te behandelen.

In 2007 publiceerden Yan et al. een systematische review waarbij de effectiviteit en veiligheid van plexus

coeliacus neurolyse werd geëvalueerd op basis van de uitkomsten van gerandomiseerde studies [Yan, 2007³⁰⁹]. De controle-arm in deze studies bestond uit conventionele behandeling met analgetica (inclusief opiaten) of een "sham" behandeling. Primaire uitkomstmaat was pijn gemeten op een 10-punts score lijst (VAS, visual analoge scale). Secundaire uitkomst parameters omvatten het opiaat gebruik, de bijwerkingen, de kwaliteit van leven, en de overleving. Initieel vonden de auteurs 491 artikelen op basis van ruime zoekcriteria aangaande plexus coeliacus neurolyse. Uiteindelijk voldeden slechts 5 artikelen aan de kwaliteitseisen om onderdeel uit te maken van een systematische review [Mercadante, 1993²⁹⁵; Lillemoe, 1993²⁹³; Kawamata, 1996²⁹⁰; Polati, 1998²⁹⁸; Wong, 2004³⁰⁸]. In totaal betrof het 302 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 jaar (\pm 4,3). In vergelijkingen met de controle patiënten, hadden patiënten die een plexus coeliacus neurolyse hadden ondergaan statistisch significant minder pijn na 2, 4 en 8 weken. Het gewogen gemiddelde verschil (weighted mean difference) was -0,60 (95% CI -0,82 tot -0,37). Hoewel het hier een statistisch significant verschil betreft, lijkt de klinische relevantie op pijn reductie echter gering. Het gebruik van opiaten was ook statistisch significant verlaagd na week 2,4 en 8 met een gewogen gemiddelde verschil van -85,9 (95% CI -144,0 tot -27,9). Plexus coeliacus neurolyse was ook geassocieerd met een reductie in obstipatieklachten (RR 0,67, 95% CI 0,49 - 0,91). Er was geen verschil met betrekking tot andere bijwerkingen. Een kleine prospectieve niet geblindeerde studie in 21 patiënten door Okuyama et al. toont eveneens minder gebruik van opiaten en verlaagd voorkomen van bijwerkingen na intraoperatieve plexus coeliacus neurolyse in vergelijking met conventionele medicamenteuze analgetische behandeling [Okuyama, 2002²⁹⁷]. Zhang et al. publiceerden een prospectief gerandomiseerd onderzoek in 56 patiënten tussen CT geleide posterieure bilaterale plexus coeliacus neurolyse met conventionele medicamenteuze analgetische behandeling [Zhang, 2008³¹⁰]. Zij rapporteerden dat patiënten na plexus coeliacus neurolyse minder pijn hadden en minder bijwerkingen meldden, maar dat er geen verschil in kwaliteit van leven werd gemeten. Echter, over de validiteit van deze studie bestaan twijfels gezien de extreem hoge pre-interventie VAS scores in beide groepen (>9). Deze scores staan in geen verhouding ten opzichte van eerdergenoemde studies.

Met betrekking tot de interpretatie van de resultaten van de systematische review en overige studies dient te worden opgemerkt dat het spectrum van de geïnccludeerde patiënten met betrekking tot hun pre-interventie pijnscore zeer breed is. Bovendien worden de exacte pre-interventie pijnscores in sommige studies niet expliciet vermeld. In één van de grootste studies waarbij een vergelijking is gemaakt tussen peroperatieve plexus coeliacus neurolyse en een "sham" procedure was de gemiddelde pijn score voor de interventie zeer laag en in sommige patiënten zelfs 0. In andere studies moest een patiënt een pijnscore van tenminste 3 hebben om te kunnen worden geïnccludeerd [Wong, 2004³⁰⁸]. Op theoretische gronden kan worden beredeneerd dat de potentiële effecten van een preventieve strategie (vroeg plexus coeliacus blokkade ter voorkoming van het ontwikkelen van pijnklachten) versus een "rescue" behandelstrategie (relatief late plexus coeliacus blokkade i.v.m. falend medicamenteus beleid) zeer kunnen verschillen. Op grond van de resultaten van de systematische review kan hierover echter geen uitspraak worden gedaan. Met betrekking tot een mogelijke superioriteit van een specifieke toedieningsroute (percutaan, EUS geleid, peroperatief) zijn geen vergelijkende studies voorhanden, zodat hierover geen goede uitspraak gedaan kan worden.

Voor wat betreft het effect van radiotherapie op het verlichten van de pijnklachten bestaat er enige, vaak indirecte, bewijslast [Morganti, 2003²⁹⁶]. Er zijn een aantal grootschalige vergelijkende studies gedaan waarbij er multimodale (neo)adjuvante therapie is gegeven aan patiënten met in opzet curatieve geopereerde tumoren. Echter, in de groep patiënten met een lokaal irresectabele tumor zijn studies schaarser en is er vaak een combinatie van chemo- en radiotherapie gebruikt. Enkele retrospectieve observationele studies tonen een pijnverlichting bij patiënten die bestraald werden of chemoradiatie ondergingen. [Van Geenen, 2002²³⁷; Azria, 2002⁸] Vaak betreft het relatief kleine series en een enkele vergelijkende studie waarbij pijnbestrijding niet het primaire eindpunt was. Op grond van deze aanwijzingen is het wenselijk dat deze specifieke toepassing van radiotherapie systematisch wordt onderzocht alvorens een uitspraak hierover gedaan kan worden.

Conclusies:

Het is aangetoond dat plexus coeliacus neurolyse een significant maar klinisch gering effect heeft op het verlagen van de pijnscore (VAS). **Niveau 1:** A1 [Yan, 2007³⁰⁹].

Het is aangetoond dat patiënten na plexus coeliacus neurolyse minder opiaten gebruiken en minder last hebben van medicatie (opiaat) geassocieerde bijwerkingen. **Niveau 1:** A1 [Yan, 2007³⁰⁹]

Er zijn aanwijzingen dat (chemo)radiotherapie de pijnklachten bij patiënten met een pancreascarcinoom kan verminderen. **Niveau 3:** C [Van Geenen, 2002²³⁷; Azria, 2002⁸; Morganti, 2003²⁹⁶]

Overwegingen:

Hoewel in een aantal series een langdurig pijnstillend effect van radiotherapie of chemoradiotherapie wordt beschreven ligt het niet voor de hand om deze vaak intensieve en toxische schema's voor te schrijven alleen met als doel de pijn te bestrijden. Over kortdurende, weinig belastende radiotherapie schema's is vooralsnog te weinig bewijs.

Voeding in palliatieve fase

Uitgangsvraag

Zijn er indicaties voor extra voeding en enzymsuppletie in de palliatieve fase?

Aanbevelingen:

Bij patiënten met een pancreascarcinoom kan voor de behandeling van cachexie suppletie van omega-3 vetzuren overwogen worden, maar dient in combinatie met voldoende energie en eiwit en eventueel farmacologische interventie(s), zoals melatonine of megestrolacetaat te geschieden.

Literatuurbespreking:

Voedingsinterventie in de palliatieve fase is gericht op het verminderen of kunnen omgaan met voedingsgerelateerde klachten. Voedingsinterventie gericht op het handhaven van de voedingstoestand is niet bewezen zinvol en heeft daarom niet de eerste prioriteit [August 2009⁷; Elsevier dieetbehandelingsrichtlijn 'Kanker', december 2008, Elsevier Gezondheidszorg, Amsterdam, Oncoline: www.oncoline.nl, niet-tumorspecifiek, voeding en dieet, gastroenterologie, pancreascarcinoom].

De patiënt kan in de palliatieve fase veel hinder ondervinden van het aan de kanker gerelateerde anorexie-cachexiesyndroom. Progressief gewichtsverlies, anorexie en asthenie zijn aspecten van dit syndroom [Bennani-Baiti, 2008¹⁸; Evans, 2008⁵⁴; Jho, 2004¹⁰⁸].

Omega-3 vetzuren, met name de visvetzuren eicosapentaeenzuur (EPA) en docosahexaeenzuur (DHA), remmen de productie van pro-inflammatoire cytokinen, zoals IL-6 en TNF-alpha [Calder, 1997³²; Babcock, 2000⁹; Hardman, 2002⁸⁹; Beck, 1991¹⁶]. Door deze immuun-modulerende eigenschappen hebben omega-3 vetzuren mogelijk positieve effecten op het anorexie-cachexiesyndroom.

De eerste studies bij het pancreascarcinoom toonden veelbelovende effecten van omega-3 vetzuren op parameters van cachexie (pro-inflammatoire cytokines, CRP, REE en voedingstoestand) [Wigmore, 1997²⁴⁹; Barber, 1999¹³; Wigmore, 2000²⁵⁰]. Echter een gerandomiseerde studie met omega-3 vetzuren bevattende drinkvoeding bij patiënten met pancreascarcinoom vond alleen bij post-hoc analyse effecten op gewicht en kwaliteit van leven [Fearon, 2003⁵⁶]. In een volgende gerandomiseerde studie bij patiënten met long- en gastro-intestinale tumoren was een klein verschil in gewicht en kwaliteit van leven bij de groep die een diester capsule met 2 g EPA gebruikte [Fearon, 2006]. Een aantal gerandomiseerde studies bij verschillende typen kanker vond eveneens een beter gewichtsbehoud na suppletie van omega-3 vetzuren [Gogos, 1998⁷⁶; Ryan, 2009¹⁹³; Guarcello, 2007⁸⁴; Bruera, 2003²⁹]. Mogelijk is een combinatie van omega-3 vetzuren, energie en eiwit en farmacologische interventie (zoals melatonine, thalidomide of megestrol acetaat) effectiever dan een alleen omega-3 vetzuurinterventie [Mantovani, 2010¹³⁷; Persson, 2005¹⁷²; Jatoi, 2004¹⁰⁷].

Er is derhalve onvoldoende bewijskracht voor gunstige effecten op vetvrije massa [Fearon, 2003⁵⁶; Fearon, 2006⁵⁸; Ryan, 2009¹⁹³] en overlevingsduur [Fearon, 2003⁵⁶; Fearon, 2006⁵⁵; Guarcello, 2007⁸⁴; Persson, 2005¹⁷²; Jatoi, 2004¹⁰⁷] bij pancreascarcinoom en overige typen kanker.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat suppletie van omega-3 vetzuren geen effect heeft op de overlevingsduur van patiënten met een pancreascarcinoom. **Niveau 3:** B [Fearon, 2003⁵⁶; 2006⁵⁵; Guarcello, 2007⁸⁴; Persson, 2005¹⁷²; Jatoi, 2004¹⁰⁷].

Het is aangetoond dat er geen gunstige effecten zijn van omega-3 vetzuren op de vetvrije massa bij het anorexie-cachexiesyndroom bij het pancreascarcinoom. **Niveau 1:** A2 [Fearon, 2003⁵⁶; 2006⁵⁵; Ryan, 2009¹⁹³].

Het is aannemelijk dat er gunstige effecten van omega-3 vetzuren zijn op het gewicht bij patiënten met een pancreascarcinoom en het anorexie-cachexiesyndroom. [Niveau 2](#): B [Fearon, 2003⁵⁶; Fearon, 2006⁵⁵; Gogos, 1998⁷⁶; Ryan, 2009¹⁹³; Guarcello, 2007⁸⁴; Bruera, 2003²⁹].

Er zijn aanwijzingen dat omega-3 vetzuren de kwaliteit van leven verbeteren bij patiënten met het anorexie-cachexiesyndroom bij het pancreascarcinoom. [Niveau 3](#): A2 [Fearon, 2003⁵⁶; 2006⁵⁵; Guarcello, 2007⁸⁴]

Er zijn aanwijzingen dat een combinatie-therapie van suppletie van omega-3 vetzuren, energie en eiwit en farmacologische interventie (zoals melatonine, megestrol acetaat) effectiever is voor de behandeling van het anorexie-cachexiesyndroom. [Niveau 3](#): B [Mantovani, 2010¹³⁷; Persson, 2005¹⁷²; Jatoi, 2004¹⁰⁷].

Psychosociale zorg

Uitgangsvraag

Wat is de optimale psychosociale begeleiding tijdens de diagnostische fase en behandeling van het pancreascarcinoom?

Aanbevelingen:

In de diagnostische en behandelfase van patiënten met een pancreascarcinoom dienen hulpverleners alert te zijn op het ontstaan van psychosociale problemen en depressie en deze tijdig te behandelen.

Patiënten dienen conform de landelijke richtlijn psychosociale zorg (Detecteren behoefte psychosociale zorg) standaard gescreend te worden op de behoefte aan psychosociale zorg.

Zowel mondelinge als schriftelijke informatie betreffende ondersteunende zorg bij patiënten met een pancreascarcinoom dient aan de patiënt aangeboden te worden.

Literatuurbespreking:

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. Mensen met kanker voelen zich soms na jaren nog overbelast, gespannen, depressief, onzeker en angstig [Schrameijer, 1992²⁰¹].

Het pancreascarcinoom is een ziekte met veel impact op het leven van betrokken patiënten en diens naasten en tevens een ziekte die patiënten veelvuldig confronteert met consequenties van deze ziekte zoals fysieke klachten, beperkingen in het sociale leven en diverse psychische problemen zoals angst en onzekerheid.

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, 2004¹³⁸]. Daarnaast blijkt dat angst het hoogst wordt gescoord bij patiënten die de diagnose pancreascarcinoom hebben gekregen [Zabora, 2001²⁵⁵].

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 behandelend arts en verpleegkundige wordt door patiënten zeer gewaardeerd en moet een onderdeel zijn van de integrale zorg [Walker, 2003²⁴⁶; Pruyn, 2004¹⁷⁷; van de Brink, 2005²⁶].

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, 2002²⁴³; de Kok, 2006³¹⁷]. In de landelijke richtlijn 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' wordt de "The Distress Thermometer" (lastmeter) aangeraden als screeningsinstrument.

Psychosociale interventies voor kankerpatiënten

Voor psychosociale interventies bij patiënten met een pancreascarcinoom is tot op heden onvoldoende bekend. Voor patiënten met kanker (niet tumor specifiek) is 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 'psychosociale zorg bij kankerpatiënten'.

Een deel van de mensen die worden geconfronteerd met kanker maakt gebruik van professionele ondersteuning. Schrameijer en Brunenberg (1992²⁰¹) 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, gespecialiseerde verpleegkundigen of verpleegkundig specialisten (nurse practitioners), verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, psychologen en psychiaters. 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 groepsgesprekken 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 toe. Vaak nemen lichamelijke klachten, zoals pijn en vermoeidheid af en neemt daardoor de kwaliteit van leven toe [Meyer, 1995¹⁴⁴]. De uitvoering en kwaliteit van de studies naar de effectiviteit van psycho-oncologische interventies is echter discutabel [Lepore, 2006¹²⁷; Andrykowski, 2006³; Coyne, 2006³⁹]. 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, 2000¹⁸⁴; Heyink, 1997⁹⁶; van der Pompe, 1997¹⁷⁴; Vos, 2006²⁴⁵]. Het betreft veelal niet gerandomiseerde studies. De resultaten zijn vergelijkbaar met de genoemde buitenlandse studies.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een pancreascarcinoom een verhoogd risico hebben op psychosociale problemen en depressie in vergelijking met andere patiënten met kanker. **Niveau 3: C** [Massie, 2004¹³⁸]

Er zijn aanwijzingen dat psychologische interventies een positief effect heeft, maar hier is onvoldoende bewijs voor. **Niveau 3: C** [Walker, 2003²⁴⁶; Pruyun, 2004¹⁷⁷; van de Brink, 2005²⁶]

Begeleiding en rol specialistisch verpleegkundigen

Uitgangsvraag

Is er reden voor een verpleegkundige in de begeleiding van patiënten met een pancreascarcinoom?

Aanbevelingen:

Het is aan te bevelen om een verpleegkundig specialist (nurse practitioner) in de rol van coördinator aan te stellen voor de fase van diagnostiek, behandeling, communicatie en continuïteit van zorg voor de patiënt met een pancreascarcinoom.

Deelname van een verpleegkundige aan het multidisciplinaire overleg (MDO) wordt aanbevolen.

Het is aan te bevelen om een diëtist te betrekken bij adviezen aan de patiënt ten aanzien van voeding.

Literatuurbespreking:

In dit onderdeel zal het focus liggen op de rol van een gespecialiseerde oncologie verpleegkundige en de verpleegkundig specialist (nurse practitioner). Zie voor dit onderdeel ook [Psychosociale zorg](#). Over de rol van physician assistant binnen de begeleiding van kankerpatiënten is in de literatuur niets beschreven. Omdat het hierbij om een relatief nieuw beroep binnen de gezondheidszorg gaat, zou deze functie mogelijk in de toekomst bij dit ziektebeeld een rol kunnen gaan spelen.

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. Hierbij spelen comorbiditeit en de wensen van de patiënt een belangrijke rol. Een multidisciplinair overleg (MDO) voor deze patiëntengroep wordt zinvol geacht. Aan dit overleg zouden de Maag- Darm- Lever-arts, chirurg, (interventie)radioloog, medisch oncoloog, radiotherapeut en verpleegkundig specialist deel moeten nemen. Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen en behandelingsmogelijkheden besproken en wordt een behandelplan vastgesteld en genoteerd. 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 moet het voor de patiënt duidelijk zijn, waar hij of familie zich kan vervoegen als er vragen zijn. Vanuit de ervaringen opgedaan met de mammapoliklinieken blijkt, dat een oncologieverpleegkundige of een nurse practitioner (verpleegkundig specialist) bij uitstek geschikt is als coördinator van zowel diagnostiek als behandeling en nazorg.

In deze rol kan de een gespecialiseerde verpleegkundige of een verpleegkundig specialist (nurse practitioner) tevens als aanspreekpunt fungeren voor de patiënt, wat een verbetering geeft van de continuïteit en kwaliteit van zorg. [Burnet, 2004²⁷⁷; Haward, 2003²⁸⁶; BVN, 2003²⁷²; Raatgever, 2002²⁹⁹].

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 gespecialiseerde verpleegkundige of een verpleegkundig specialist (nurse practitioner) over ziekte, behandeling en verwerking [Coleman, 1996³¹²; Melville, 2001¹⁴²]. Zie hiervoor ook [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. Iets wat bij uitstek door de medisch specialist kan worden uitbesteed aan een verpleegkundig specialist (nurse practitioner) [Wilson, 2000²⁵⁷].

Pijn

Pijn is een frequent voorkomend probleem bij patiënten met een pancreascarcinoom en lijkt ook gerelateerd aan de prognose [Di Mola, 2008³¹³]. Bij opgenomen patiënten blijkt pijn het meest voorkomende probleem. Een derde van totaal aantal patiënten met een pancreascarcinoom geeft pijn aan [Wilson, 2000²⁵⁷].

Pijn wordt niet altijd door artsen en verpleegkundigen 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 verpleegkundigen en artsen beoogd. Dit moet leiden tot een optimalisering van de pijnbestrijding [de Rond, 2000³²¹]. Zie hiervoor ook [Pijnbestrijding](#).

Ondervoeding

De gespecialiseerd (oncologie) verpleegkundige en de diëtist kunnen een belangrijke rol spelen bij de signalering en begeleiding van voedingsproblemen en ondervoeding ten gevolge van de ziekte. Bij vroege signalering door adequate screening kan tijdig, afhankelijk van de oorzaak en klachten, een individueel zorgplan worden opgesteld [Wilson, 2000²⁵⁷] in overleg met een diëtist. Hierbij moet ook aandacht zijn voor de invloed van de voedingsproblemen op de kwaliteit van leven van de patiënt, in het bijzonder voor patiënten met een pancreascarcinoom. Per individuele patiënt dient overwogen te worden of een interventie van de ondervoeding prioriteit heeft en bijdrage levert aan verbetering van de kwaliteit van leven. Dit geldt gedurende alle fasen van de ziekten.

De screening naar ondervoeding kan met behulp van een screenings instrument, zoals de SNAQ (Short Nutritional Assessment Questionnaire) of de Mustscore (Malnutrition Universal Screenings Tool). De richtlijnwerkgroep volgt hier de adviezen op uit de CBO richtlijn perioperatief voedingsbeleid (CBO richtlijn perioperatief voedingsbeleid). Zie hiervoor ook [Voeding in palliatieve fase](#).

Psychosociale problemen

Patiënten met een pancreascarcinoom hebben een verhoogde kans op psychosociale problemen en depressie. Het tijdig signaleren en doorverwijzen van (ernstige) psychosociale problemen is een taak van alle medische hulpverleners die betrokken zijn bij de zorg voor de patiënt.

Met behulp van een signaleringsmethode worden objectief en gestructureerd patiënten opgespoord die ernstige psychosociale problemen hebben of een grote kans hebben op het ontwikkelen van psychosociale problemen, waarbij extra (gespecialiseerde) psychosociale hulp nodig is. Zie voor dit onderdeel ook [Psychosociale zorg](#).

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 de gespecialiseerd- en oncologieverpleegkundigen spelen een belangrijke rol hierin. Daarnaast zijn er voor behandeling en begeleiding verpleegkundig specialisten (nurse practitioners) en physician assistants op een aantal afdelingen gekomen.

Gespecialiseerd verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten 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, 2000³²³].

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 (nurse practitioner) en/of oncologieverpleegkundige is voor deze patiënten van grote waarde. Daarbij kan deze verpleegkundige zorg overdragen en afstemmen met de 1^e lijn, zodat de patiënt de juiste zorg thuis kan krijgen.

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 deze klachten goed en tijdig signaleert [Fazal, 2007²⁸²; Cho, 2008²⁷⁸]. Onderzoek laat zien dat patiënten met veel lichamelijke klachten, soms beter af zijn op een palliatieve unit of in een hospice [Ellison, 2002²⁸¹]. 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.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat er een positieve rol is weggelegd voor een gespecialiseerd verpleegkundige of een verpleegkundig specialist (nurse practitioner) in de begeleiding van patiënten met een pancreascarcinoom.

Niveau 3: C [Burnet, 2004²⁷⁷; Haward, 2003²⁸⁶; BVN, 2003²⁷²; Raatgever, 2002²⁹⁹]

Het is aannemelijk dat vroege detectie van ondervoeding en begeleiding door een diëtist een betere behandeling hiervan geeft. **Niveau 3:** C [Wilson, 2000²⁵⁷]

Organisatie van zorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- [Uitvoering operatie](#)
- [Tijdsinterval tussen diagnose en een in opzet curatieve operatie](#)

Uitvoering operatie

Uitgangsvraag

Waar en door wie dient operatie te worden uitgevoerd?

Aanbevelingen:

Pancreas resecties dienen te worden uitgevoerd door chirurgen in een ziekenhuis waar ten minste 20 pancreatoduodenectomieën per jaar worden verricht. Waarbij de overige overweging is: De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde heeft in 2011 normen voor chirurgische behandelingen vastgesteld waarbij voor pancreaschirurgie naast enkele kwalitatieve eisen voor een instituut ook een minimum aantal van 20 pancreatoduodenectomieën per jaar wordt gesteld.

Het is aan te bevelen om registratie en rapportage van de resultaten van de chirurgische behandeling gestandaardiseerd, middels auditing, plaats te laten vinden.

Literatuurbespreking:

Er zijn 6 systematische reviews [Halm, 2002⁸⁷; van Heek, 2005⁹³; Killeen, 2005¹¹⁷; Burgers, 2007³⁰; Chowdhury, 2007³⁷; Gruen, 2009⁸³] gevonden waarin een relatie tussen het aantal pancreas resecties per ziekenhuis en chirurg (volume) en uitkomst na operatie (30 dagen of ziekenhuis mortaliteit) worden bestudeerd. In 5 van de 6 studies wordt de relatie van verschillende soorten operaties bestudeerd, maar in 4 van die 5 studies wordt een aparte analyse van de pancreas resecties verricht. De studie van Chowdhury (analyse pancreas en lever samen) wordt niet verder beschreven.

Praktisch alle studies in de literatuur zijn opgenomen in een of meer van de bovengenoemde reviews.

Halm et al. verzamelde 10 studies waarvan in 9 een significant verschil in mortaliteit wordt aangetoond met een mediaan verschil van 13 per 100 (range 3,0-17,9) patiënten [Halm, 2002⁸⁷]. Van Heek et al. analyseerde 12 studies en het RR op overlijden in een hoog volume versus laag volume ziekenhuis varieerde van 0,07 tot 0,76 en was omgekeerd evenredig met de volume categorieën. Een tweede onderzoek van 10 jaar pancreas resecties in Nederland, in hetzelfde artikel toonde aan dat de sterfte in een ziekenhuis met een volume van <5 per jaar 16% was versus een sterfte van 1% in een ziekenhuis met een volume van >24 per jaar [van Heek, 2005⁹³]. Killeen et al. verzamelde 11 studies en er was een significant verschil in sterfte in alle studies. Een NNT van 10-15 patiënten, behandeld in een hoog volume in plaats van laag volume ziekenhuizen, werd berekend om het overlijden van een patiënt te voorkomen [Killeen, 2005¹¹⁷]. Burgers et al. verzamelde 5 studies en vond een minimale en maximale sterfte reductie van 5,3% en 13,8% voor hoog versus laag volume [Burgers, 2007³⁰]. Gruen et al. analyseerde 34 studies en vond een significant verschil in sterfte in 24 van de 31 studies. Uitgaande van het laagste kwartiel en het hoogste kwartiel volume ziekenhuisen was de sterfte respectievelijk 5,3% versus 12,8%. De NNT bedraagt 13 patiënten [Gruen, 2009⁸³].

De meeste onderzoeken die in de verschillende reviews zijn geïnccludeerd, hebben forse methodologische tekortkomingen zoals heterogeniteit, geen correctie voor risicofactoren, verschillende case-mix en er is meestal gebruik gemaakt van een administratieve (historische) database.

Tevens zijn er verschillende afkapwaarden (definitie hoog/laag volume) in de studies gebruikt. De definitie voor hoog volume ziekenhuis / chirurg varieerde sterk per onderzoek van >1 per jaar tot >25 procedures per jaar. Uit veel studies blijkt dat een gecorrigeerde sterfte ratio een aantal van de boven genoemde bezwaren wegneemt.

De relatie tussen mortaliteit en volume is echter consistent in alle reviews aanwezig en is duidelijker voor

het aantal verrichte operaties per ziekenhuis (organisatie) dan het aantal operaties per chirurg, hetgeen relatief weinig is onderzocht. Voor praktisch alle afkapwaarden wordt een verschil in sterfte aangetoond. Er zijn in Europa 4 "landelijke studies" (Nederland, Finland, België en Italië) die allen dezelfde relatie laten zien tussen ziekenhuis volume en sterfte.

Een relatie tussen ziekenhuis volume en lange termijn overleving is slechts in één studie bestudeerd [Fong, 2005⁶³] en de gegevens zijn te beperkt voor verdere analyse en een duidelijk oordeel.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat de postoperatieve sterfte na een pancreas resectie lager is in hoog volume ziekenhuizen op het gebied van pancreas chirurgie dan in ziekenhuizen met een laag volume. **Niveau 2: B** [Halm, 2002⁸⁷; van Heek, 2005⁹³; Killeen, 2005¹¹⁷; Burgers, 2007³⁰; Chowdhury, 2007³⁷; Gruen, 2009⁸³]

Overwegingen:

Volume en sterfte cijfers bieden nuttige informatie over belangrijke aspecten van de kwaliteit van de zorg. Andere kwaliteitscriteria voor operatie, zoals wachttijden, recidiefpercentage, lange termijn overleving, transparantie over de uitkomst, dienen in de volgende landelijke richtlijnen te worden toegevoegd om een goed oordeel over de kwaliteit van zorg mogelijk te maken.

Implementatie van deze overige kwaliteitscriteria kan er niet toe leiden dat volume criteria niet worden gehandhaafd.

Tijdsinterval tussen diagnose en een in opzet curatieve operatie

Uitgangsvraag

Wat is een acceptabele wachttijd voor operatie c.q. behandeling?

Aanbevelingen:

Patiënten, waarbij in het MDO besloten is voor een in opzet curatieve operatie van een pancreascarcinoom, dienen, zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 3 weken behandeld te worden.

Literatuurbespreking:

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 galweg drainage of extra voeding, moeten worden getroffen. Voor screening op ondervoeding kunnen de aanbevelingen van de CBO richtlijn Perioperatief Voedingsbeleid worden gebruikt (CBO richtlijn perioperatief voedingsbeleid).

Het is in een meta-analyse [Sewnath, 2002²⁰³] en recent in een RCT [van der Gaag, 2010²³⁵] aangetoond dat preoperatieve galweg drainage het risico op postoperatieve complicaties verhoogt en het beter is om de patiënt direct te opereren (zie [Chirurgische behandeling. Pre-operatieve biliaire drainage](#)).

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.

Over het algemeen wordt een tijdsinterval van maximaal 3 weken tussen het afronden van de diagnostiek en start van de behandeling (afhankelijk van de ernst van de icterus) als acceptabel beschouwd.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat onnodige uitstel van een operatie met curatieve intentie nadelige gevolgen heeft voor een patiënt met een pancreascarcinoom. **Niveau 2; A2** [van de Gaag, 2010²³⁵] [Sewnath, 2002²⁰³]

Overwegingen:

Naar aanleiding van bevindingen bij het afronden van de diagnostiek is voor een geselecteerde groep patiënten een speciaal preoperatief traject nodig, zoals bijvoorbeeld preoperatieve galweg drainage bij zeer ernstige icterus of cholangitis. Dit traject kan meer tijd in beslag nemen dan de hierboven genoemde

optimale periode tot start van behandeling.

Tevens bestaat er voor een geselecteerde groep patiënten in onderzoeksverband een indicatie voor preoperatieve chemoradiotherapie, waarbij dit dan de start van de behandeling is.

Evaluatie richtlijn naleving

Aanbevelingen:

De gereviseerde versie van de richtlijn Pancreascarcinoom is in 2011 gepubliceerd. Over het jaar 2012 is de naleving van de richtlijn geëvalueerd. Hieronder staan de bevindingen met het grootste verbeterpotentieel.

Toename adjuvante chemotherapie voldoende?

Bij patiënten met een pancreascarcinoom die een primaire resectie ondergingen is het gebruik van adjuvante chemotherapie na revisie van de richtlijn toegenomen van 44% in 2010 naar 54% in 2012. Deze toename was sterker bij patiënten met een pancreaskopcarcinoom, dan patiënten met een tumor elders in het pancreas. De richtlijn adviseert adjuvante chemotherapie indien goede performance status. Patiënten met een leeftijd van 75 jaar en ouder kregen slechts in 16% adjuvante chemotherapie versus 54% voor patiënten onder 75 jaar

Slechts 50% van de patiënten zonder tumorgerichte behandeling besproken in MDO

Van alle patiënten met een diagnose pancreas of periampullair carcinoom werd 64% besproken in een MDO. Patiënten die géén tumorgerichte behandeling ondergingen (zoals een resectie of chemo(radio)therapie) werden het minst vaak besproken (50%), patiënten die een in opzet curatieve resectie ondergingen werden het vaakst besproken (85%). De richtlijn beveelt aan alle patiënten met een curatieve resectie te bespreken in een MDO.

Tijdspanne MDO en operatie vaak niet conform richtlijn norm

Bij 39% van het totale aantal patiënten die een in opzet curatieve resectie ondergingen, was het interval tussen MDO en operatie maximaal 3 weken. De richtlijn geeft deze periode als maximum voor deze patiënten. Met name oudere patiënten moesten langer dan 3 weken wachten op hun operatie.

Link 1: [Factsheet evaluatie richtlijn Pancreascarcinoom](#)

Link 2: [Rapport evaluatie richtlijn Pancreascarcinoom](#)

Link 3: [Overzicht indicatoren richtlijn Pancreascarcinoom](#)

TNM classificatie

Literatuurbespreking: TNM Classificatie

TNM-classificatie voor pancreascarcinoom (UICC 2009).

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen. Specifieke regels treft u aan in de TNM-atlas, seventh edition, 2009.

pTNM (UICC zevende editie 2009) [1]	Stadium
Tis,N0,M0	0
T1,N0,M0	IA
T2,N0,M0	IB
T3,N0,M0	IIA
T1-3,N1,M0	IIB
T4,N0-1,M0	III
T1-4,N0-1,M1	IV

[1] Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de pancreas, maximaal 2 cm. in grootste diameter

T2, tumor beperkt tot de pancreas, groter dan 2 cm. in grootste diameter

T3, directe uitbreiding buiten de pancreas, maar zonder betrokkenheid van de truncus coeliacus of de arterie mesenterica superior. T4, betrokkenheid van de truncus coeliacus of de arterie mesenterica superior.

N0, geen regionale lymfkliermetastasen aangetoond

N1, metastase(n) in regionale lymfklier(en)

M0, geen metastasen op afstand

M1, metastasen op afstand

TNM classificatie voor distale extrahepatische galwegen (UICC 2009).

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen. Specifieke regels treft u aan in de TNM-atlas, seventh edition, 2009.

pTNM (UICC zevende editie 2009) [1]	Stadium
Tis,N0,M0	0
T1,N0,M0	IA
T2,N0,M0	IB
T3,N0,M0	IIA
T1-3,N1,M0	IIB
T4,N0-1,M0	III
T1-4,N0-1,M1	IV

[1] Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de galgang

T2, tumor is door de wand van de galgang gegroeid

T3, tumor is uitgebreid naar de galblaas, lever, pancreas, duodenum, of andere aangrenzende organen

T4, betrokkenheid van de truncus coeliacus of de arterie mesenterica superior

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in regionale lymfklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

TNM classificatie voor de papil van Vater (UICC 2009).

De TNM-classificatie geldt alleen voor histologisch bevestigde carcinomen. Specifieke regels treft u aan in de TNM-atlas, seventh edition, 2009.

pTNM (UICC zevende editie 2009) [1]	Stadium
Tis,N0,M0	0
T1,N0,M0	IA
T2,N0,M0	IB

T3,N0,M0	IIA
T1-3,N1,M0	IIB
T4,N0-1,M0	III
T1-4,N0-1,M1	IV

[1] Tis, carcinoma in situ

T1, tumor beperkt tot de papil van Vater of de sfincter van Oddi

T2, tumor groeit in de duodenumwand

T3, tumor is uitgebreid naar de pancreas

T4, tumor is uitgebreid naar de peripancreatische weke delen of naar andere aangrenzende organen of structuren

N0, geen regionale lymfkliermetastase(n) aangetoond

N1, metastase(n) in regionale lymfklieren

M0, geen metastase(n) op afstand

M1, metastase(n) op afstand

Referenties

1 - [Agency for Healthcare Research and Quality](#)

Agency for Healthcare Research and Quality. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. Summary, Evidence report/technology assessment: number 50. Rockville, MD:AHRQ 2002.

2 - [Agency for Healthcare Research and Quality](#)

Agency for Healthcare Research and Quality. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular). Rockville, MD: A HR Q2004

3 - [Andrykowski MA](#)

Andrykowski MA, Manne, S.L., Are psychological interventions effective and acceptable by cancer patients | [Annals of Behavioural Medicine. 2006;32. 93-7.](#)

4 - [Aliperti](#)

Aliperti, G., Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. [Gastrointest Endosc Clin N Am. 1996;6: p. 379-407.](#)

5 - [Arguedas MR](#)

Arguedas MR, Heudebert GH, Stinnett AA, Wilcox CM. Biliary stents in malignant obstructive jaundice due to pancreatic carcinoma: A cost-effectiveness analysis. [Am J Gastroenterol 2002; 97:898-904.](#)

6 - [Artifon ELA](#)

Artifon ELA, Sakai P, Cunha JEM, Dupont A, Filho FM, Hondo FY, Ishioka S, Raaju GS. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. [Am J Gastroenterol 2006; 101: 2031-7.](#)

7 - [August DA](#)

August DA, 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 September;33\(5\):472-500.](#)

8 - [Azria D](#)

Azria D, Ychou M, Jacot W, Thezenas S, Lemanski C, Senesse P, et al. Treatment of unresectable, locally advanced pancreatic adenocarcinoma with combined radiochemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin. [Pancreas. 2002;25:360-5](#)

9 - [Babcock T](#)

Babcock T, Helton WS, Espat NJ. Eicosapentaenoic acid (EPA): an antiinflammatory omega-3 fat with potential clinical applications. [Nutrition 2000 November;16\(11-12\):1116-8.](#)

10 - [Balzano G](#)

Balzano G, Zerbi A, Capretti G, Rocchetti S, Capitanio V Di Carlo V. Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy [BJS 2008;95:357-362.](#)

11 - [Bang S](#)

Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD, et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. [J Clin Gastroenterol. 2006;40\(10\):923-9.](#)

12 - [Banu E](#)

Banu E, Banu A, Fodor A, Landi B, Rougier P, Chatellier G, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer. [Drugs & Aging. 2007;24\(10\):865-79.](#)

13 - [Barber MD](#)

Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. [Br J Cancer 1999 September;81\(1\):80-6.](#)

14 - Barber MD

Barber MD, Ross JA, Preston T, Shenkin A, Fearon KC. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. [J Nutr 1999 June;129\(6\):1120-5.](#)

15 - Bassi C

Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. [Ann Surg. 2005 Dec;242\(6\):767-71](#), discussion 771-3.

16 - Beck SA

Beck SA, Smith KL, Tisdale MJ. Anticachectic and antitumor effect of eicosapentaenoic acid and its effect on protein turnover. [Cancer Res 1991 November 15;51\(22\):6089-93.](#)

17 - Becker D

Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. [Gastrointest Endosc. 2001;53:784-9.](#)

18 - Bennani-Baiti

Bennani-Baiti, N. and M.P. Davis, Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. [Am J Hosp Palliat Care. 2008. 25\(5\):407-11.](#)

19 - Bipat S

Bipat S, Phoa SSKS, van Delden OM, Bossuyt PMM, Gouma DJ, Lameris JS, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma; a meta-analysis. [Journal of Computer Assisted Tomography. 2005 Jul-Aug;29\(4\):438-45.](#)

20 - Birkmeyer JD

Birkmeyer JD, Dimick JB. Potential benefits of the new Leapfrog standards: effect of process and outcomes measures. [Surgery 2004;135:569-575.](#)

21 - Birkmeyer JD

Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. [N Engl J Med 2002;346:1128-37.](#)

22 - Birkmeyer JD

Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. [N Engl J Med 2003;349:2117-27.](#)

23 - Borne

Borne, Hubertus Waltherus van den; Pruyn, Johan Frederik Adriaan (1985), Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Van Gorcum Assen/Maastricht

24 - Boz

Boz, De Paoli A, Roncadin M, Franchin G, Galligioni E, Arcicasa M, Bortolus R, Gobitti C, Minatel E, Innocente R, et al. Radiation therapy combined with chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. [Tumori. 1991 Feb 28;77\(1\):61-4.](#)

25 - Braga M

Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. [Arch Surg. 1999 Apr;134\(4\):428-33.](#)

26 - Van den Brink JL

Van den Brink JL, Moorman PW, de Boer MF, Pruyn JFA, Verwoerd CDA, van Bommel JH. 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](#)

27 - Bria E

Bria E, Milella M, Gelibter A, Cuppone F, Pino MS, Ruggeri EM, et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials. [Cancer 2007 Aug 1;110\(3\):525-33.](#)

28 - Brown KM

Brown KM, Siripurapu V, Davidson M, Cohen SJ, Konski A, Watson JC, et al. Chemoradiation followed by chemotherapy before resection for borderline pancreatic adenocarcinoma. [Am J Surg. 2008;195:318-21](#)

29 - Bruera

Bruera, E., et al., Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. [J Clin Oncol. 2003. 21\(1\):129-34.](#)

30 - Burgers JS

Burgers JS, Wittenberg J, Kallewaard M, Croonenborg JJ van, Barneveld TA van, Everdingen JJE van. Verband tussen volume en kwaliteit van zorg bij heelkundige ingrepen; resultaten van een literatuuronderzoek. [Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:2105-10.](#)

31 - Butturini G

Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel J, klinkenbijn JHG, Bakkevold KE et al. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. [Arch Surg 2008;143:75-83.](#)

32 - Calder

Calder, P.C., Immunomodulation by omega-3 fatty acids. [Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2007. 77\(5-6\):327-35.](#)

33 - Ceha HM

Ceha HM, van Tienhoven G, Gouma DJ, Veenhof CH, Schneider CJ, Rauws EA, Phoa SS, González González D. Feasibility and efficacy of high dose conformal radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic carcinoma. [Cancer 2000;89:2222-9.](#)

34 - Chang D

Chang D, Johns A, Merrett N, Gill AJ, Colvin EK, Scarlett CJ, et al. Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. [J Clin Oncol 2009;27:2855-2862.](#)

35 - Chang L

Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, Earle DB, Fanelli RD. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. [Surg Endosc 2009;23:231-41.](#)

36 - Chauffert B

Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, Bosset JF, Aparicio T, Mineur L, Azzedine A, Hammel P, Butel J, Stremisdoerfer N, Maingon P, Bedenne L.. 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. [Ann Oncol. 2008 Sep;19\(9\):1592-9.](#)

37 - Chowdhury MM

Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A, A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. [Br J Surg. 2007;94: 145-161.](#)

38 - Cohen SJ

Cohen SJ, Dobelbower RJ, Lipsitz S, Catalano PJ, Sischy B, Smith TJ, et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. [Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.2005;62\[5\]. 1345-1350.](#)

39 - Coyne

Coyne, JC, Lepore, S.L., Palemer. C. (2006). Efficacy of psychosocial interventions in cancer care: evidence is weaker than it first looks? [Annals of Behavioural Medicine. 2006;32. 104-110.](#)

40 - Crane CH

Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, Wolff RA, Ballo MT, Delclos M, Milas L, Mason K, Charnsangavej C, Pisters PW, Lee JE, Lenzi R, Vauthey JN, Wong AB, Phan T, Nguyen Q, Janjan NA. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Apr 1;52\(5\):1293-302.](#)

41 - Cronan JJ

Cronan JJ. US diagnosis of choledocholithiasis: a reappraisal. [Radiology 1986;161:133-4.](#)

42 - Cunningham D

Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, Harper PG, Dunn J, Tudur-Smith C, West J, Falk S, Crellin A, Adab F, Thompson J, Leonard P, Ostrowski J, Eatock M, Scheithauer W, Herrmann R, Neoptolemos JP. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. [J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27\(33\):5513-8.](#)

43 - Van Cutsem E

Van Cutsem E, Verenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL, Verslype C, Scheithauer W, Shang A, Cosaert J, Moore MJ. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. [J Clin Oncol. 2009 May 1;27\(13\):2231-7.](#)

44 - Cwik G

Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. [Arch Surg 2006; 141:968-73.](#)

45 - Date RS

Date RS, Siriwardena AK. Current status of Laparoscopic Biliary Bypass in the Management of Non-Resectable Peri-Ampullary Cancer. [Pancreatology 2005;5:325-9.](#)

46 - Kok de E

Kok de E, Voerman AE, Fischer MJ, Visser AP, Garssen B. Het leven gaat door. Prostaatankerpatiënten en hun partners aan het woord over kwaliteit van leven en psychosociale begeleiding. Utrecht: Helen Dowling Instituut 2004 Utrecht: Helen Dowling Instituut.

47 - Dewitt J

Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, Sherman S, Imperiale TF. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. [Clinical Gastroenterology & Hepatology. 2006;4:717-25.](#)

48 - Diener MK

Diener MK, Knaebel HP, Heukauf C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM. A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. [Ann Surg. 2007;245:187-200.](#)

49 - Duffas J-P

Duffas J-P, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. [Am J Surg. 2005;189:720-9.](#)

50 - Duraker N

Duraker N, Hot S, Polat Y, Hobek A, et al. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. [J Surg Oncol 2007; 95:142-7.](#)

51 - Eloubeidi MA

Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Shirley R, Heslin MJ, Mehra M, et al. A prospective evaluation of an algorithm incorporating routine preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in suspected pancreatic cancer. [J Gastrointest Surg. 2007;11:813-9.](#)

52 - Eloubeidi MA

Eloubeidi MA, Tamhane A. Prospective assessment of diagnostic utility and complications of endoscopic

ultrasound-guided fine needle aspiration. Results from a newly developed academic endoscopic ultrasound program. [Dig Dis 2008;26:356-63.](#)

53 - Agency for Healthcare Research and Quality

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. [Summary, Evidence Report/Technology](#) A.f.H.R.a. Quality, Editor. 2002, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Rockville.

54 - Evans DB

Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Wang H, Cleary KR, Staerke GA, Charnsangavej C, Lano EA, Ho L, Lenzi R, Abbruzzese JL, Wolff RA. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. [J Clin Oncol. 2008;26:3496-502.](#)

55 - Fearon

Fearon, K.C., et al., Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. [J Clin Oncol. 2006. 24\(21\):3401-7.](#)

56 - Fearon

Fearon, K.C., 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.](#)

57 - Feldman JS

Feldman JS. An alternative group approach: using multidisciplinary expertise to support patients with prostate cancer and their families. *J. Psychosocial Oncol* 1993;11:83-93

58 - Ferrone CR

Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA 19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. [J Clin Oncol 2006;24:2897-2902.](#)

59 - Ferucci JT

Ferucci JT, Wittenberg J, Margolics MN, et al Malignant seeding of the tract after thin needle aspiration biopsy. [Radiology 1979;130:345-346.](#)

60 - Finlayson E

Finlayson E, Fan Z, Birkmeyer JD. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. [J Am Coll Surg. 2007;205:729-34.](#)

61 - Fiori E

Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, Paparelli C, Cavallaro G, Schillaci A, Cangemi V. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs endoscopic stenting: a randomized prospective trial. [Anticancer Research 2004;24:269-72.](#)

62 - Fisher L

Fisher L, Segarajasingam DS, Stewart C, Deboer WB, Yusoff IF. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions: Performance and outcomes. [J Gastroenterol Hepatol 2009;24:90-6.](#)

63 - Fong Y

Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. [Ann Surg 2005;242:540-544.](#)

64 - Freeman ML

Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. [N Engl J Med. 1996 Sep 26;335\(13\):909-18.](#)

65 - Fritscher-Ravens A

Fritscher-Ravens A, Topalidis T, Bobrowski C, Krause C, Thonke E, Jackle S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in focal pancreatic lesions: a prospective intraindividual comparison of two needle assemblies. [Endoscopy. 2001;33:484-90.](#)

66 - Fukuda Y

Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Tsuchiya S, Saisyo H. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. [Gastrointest Endosc. 2005. 62\(3\): p. 374-82.](#)

67 - Gansauge F

Gansauge F, Ramadani M, Pressmar J, Gansauge S, Muehling B, Stecker K, et al. NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. [Langenbecks Arch.Surg.2002;386\[8\]. 570-574.](#)

68 - Garcea G

Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. [JOP. 2008 Mar 8;9\(2\):99-132.](#)

70 - Garssen B

Garssen B, de Kok E, Kruijver I, Honing C, Visser A. Het gebruik van signaleringslijsten voor psychosociale problemen in de oncologie. Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen 2008;86:269-274

71 - Gezondheidsraadadvies

Gezondheidsraadadvies. Nacontrole in de oncologie . Kamerstuk juni 2007.

72 - Ghazale A

Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. [Am J Gastroenterol 2007; 102: 1646-53.](#)

73 - Giger U

Giger U, Büchler M, Farhadi J, Berger D, Hüsler J, Schneider H, Krähenbühl S, Krähenbühl L. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery-a randomized controlled pilot study. [Ann Surg Oncol. 2007 Oct;14\(10\):2798-806.](#)

74 - Gillen S

Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. [PLoS Med. 2010;7:e1000267.](#)

75 - Glasbrenner B

Glasbrenner B, Schwarz M, Pauls S, Preklik G, Beger HG, Adler G. Prospective comparison of endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the preoperative assessment of masses in the pancreatic head. [Dig Surg. 2000;17:468-74.](#)

76 - Gogos

Gogos, C.A., et al., Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. [Cancer. 1998. 82\(2\):395-402.](#)

77 - Goonetilleke KS

Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. [Eur J Surg Oncol 2007; 33: 266-270.](#)

78 - GordonTA

GordonTA, Bowman HM, Tielsch JM, Bass EB, Burleyson GP, Cameron JL. Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. [Ann Surg 1998;228:71-8.](#)

79 - Gouma DJ

Gouma DJ, de Wit LTh, van Berge Henegouwen MI, van Gulik ThM, Obertop H. Ziekenhuiservaring en ziekenhuissterfte na partiële pancreaticoduodenectomie in Nederland. [Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1738-41.](#)

81 - Grégoire I

Grégoire I, Kalogeropoulos D, Corcos J The effectiveness of a professionally led support group for men

with prostate cancer. [Urol Nurs. 1997 Jun;17\(2\):58-66.](#)

82 - [Gress F](#)

Gress F, Gottlieb K, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. [Ann Intern Med. 200120;134:459-64](#)

83 - [Gruen RL](#)

Gruen RL, Pitt V, Parkhill A, Campbell D, Jolly D, The effect of provider Volume on Cancer Mortality: Systematic Review and meta-analysis. [CA Cancer J Clin 2009;59:192-211](#)

84 - [Guarcello](#)

Guarcello, M., et al., EPA-enriched oral nutritional support in patients with lung cancer: effects on nutritional status and quality of life. *Nutritional Therapy & Metabolism*, 2007. 25:25-30.

85 - [Hagspiel KD](#)

Hagspiel KD, Neidl KFW, Eichenberger AC et al. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. [Radiology 1995;196:471-78.](#)

86 - [Halm U](#)

Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. [Br J Cancer 2000; 82: 1013-6.](#)

87 - [Halm EA](#)

Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is Volume related to outcome in Health Care? A systematic Review and methodologic Critique of the literature. [Ann Intern Med 2002;137:511-520.](#)

88 - [Hammarstrom LE](#)

Hammarstrom LE. Role of Palliative Endoscopic Drainage in Patients with Malignant Biliary Obstruction. [Dig Surg 2005;22:295-305.](#)

89 - [Hardman WE](#)

Hardman WE. Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. [J Nutr 2002 November;132\(11 Suppl\):3508S-12S.](#)

90 - [Harewood GC](#)

Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. [Am J Gastroenterol. 2002;97:1386-91.](#)

91 - [Harewood GC](#)

Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. [Gastrointestinal Endoscopy 2002;55:669-673.](#)

92 - [Hartwig W](#)

Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Buchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. [Br J Surg 2009;96:5-20](#)

93 - [Van Heek NT](#)

Van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. [Ann Surg 2005;242:781-8 discussion.](#)

94 - [Heinemann V](#)

Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. [J Clin Oncol.2006;24\[24\]. 3946-3952.](#)

95 - [Heinrich S](#)

Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, Sagmeister M, Bauerfeind P, Pestalozzi BC, et al. Positron emission

tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. [Ann Surg. 2005;242:235-43.](#)

96 - [Heyink](#)

Heyink, J, Tempelaar R, Heuvel F., Grol B.M.F., Sanderman R. (1997). 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.

97 - [Hocke M](#)

Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. [World J Gastroenterol. 2006;12:246-50.](#)

98 - [Horwhat JD](#)

Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, Branch MS, Baillie J, Tyler D, et al. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. [Gastrointest Endosc. 2006;63:966-75.](#)

99 - [Huguet F](#)

Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruzsiewicz P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. [J Clin Oncol. 2007 Jan 20;25\(3\):326-31.](#)

100 - [Huguier M](#)

Huguier M, Barrier A, Valinas R, Flahault A, Adloff M, Pezet D, et al. Randomized trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin in advanced pancreatic cancer. [Hepatogastroenterology 2001;8\[39\]. 875-878.](#)

101 - [Huguet F](#)

Huguet F, Girard N, Guerche CS, Hennequin C, Mornex F, Azria D. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. [J Clin Oncol. 2009 May 1;27\(13\):2269-77.](#)

102 - [Hsu CC](#)

Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, Winter JM, Callister MD, Haddock MG, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. [Ann Surg Oncol. 2010;17:981-90](#)

103 - [Hüser N](#)

Hüser N, Michalski CW, Schuster T, Friess H, Kleeff J. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomie for unresectable advanced pancreatic cancer. [Br J Surg 2009;96:711-9.](#)

104 - [Iglesias-Garcia J](#)

Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz E, Lozano-Leon A, Abdulkader I, Larino-Noia J, Antunez J, et al. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. [World J Gastroenterol. 2007;13:289-93](#)

105 - [Imbriaco M](#)

Imbriaco M, Smeraldo D, Liuzzi R, Carrillo F, Cacace G, Vecchione D, et al. Multislice CT with single-phase technique in patients with suspected pancreatic cancer. [La Radiologia medica. 2006;111:159-66.](#)

106 - [Isaksen AS](#)

Isaksen AS, Gjengedal E getiteld The significance of fellow patients for the patient with cancer: what can nurses do? [Cancer Nursing. 2000, oct. 23 \(5\): 382-91.](#)

107 - [Jatoi](#)

Jatoi, A., et al., An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. [J Clin Oncol. 2004. 22\(12\):2469-76.](#)

108 - [Jho](#)

Jho, D.H., et al., Role of omega-3 fatty acid supplementation in inflammation and malignancy. [Integr Cancer Ther. 2004; 3\(2\):98-111.](#)

109 - Kalser MH

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

110 - Karanicolas PJ

Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R, Briel M, Koka HP, Payne DM, Smith SE, Hsu HP, Lin PW, Bloechie C, Paquet KJ, Guatt GH. The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. [Ann Surg Oncol 2007;14:1825-34](#)

111 - Karlson BM

Karlson BM, Ekblom A, Lindgren PG, Kalskog V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. [Radiology 1999;213:107-111](#)

112 - Katsinelos P

Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Moschos I, Gatopoulou A, Beltsis A, Zavos C, Papaziogas B. Tannenbaum and Metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. [Surg Endosc 2006;20:1587-93](#)

113 - Katz MH

Katz MH, Savides TJ, Moossa AR, Bouvet M. An evidence-based approach to the diagnosis and staging of pancreatic cancer. [Pancreatolgy 2005;5: 576-590](#)

114 - Katz MH

Katz MH, Pisters PW, Evans DB, Sun CC, Lee JE, Fleming JB, Vauthey JN, Abdalla EK, Crane CH, Wolff RA, Varadhachary GR, Hwang RF. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. [J Am Coll Surg. 2008;206:833-46](#)

115 - Kelsen

Kelsen, D.P., Portenoy, R.K., Thaler, H.T., Niedzwiecki, D., Passik, S.D., Tao, Y., Banks, W., Brennan, M.F., Foley, K.M. Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. [J Clin Oncol 1995;13:748-755](#)

116 - Khalid A

Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, LeBlanc JK, Kaushik N, Ahmad N, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. [Gastrointest Endosc 2009;69:1095-102](#)

117 - Killeen SD

Killeen SD, O Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcome for oncological procedures. [Br J Surg 2005; 92:389-402.](#)

118 - Klauss M

Klauss M, Mohr A, von Tengg-Kobligk H, Friess H, Singer R, Seidensticker P, et al. A new invasion score for determining the resectability of pancreatic carcinomas with contrast-enhanced multidetector computed tomography. [Pancreatolgy 2008;8:204-10](#)

119 - Klinkenbijl JH

Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. [Ann Surg 1999;230:776-82](#)

120 - Ko AH

Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA 19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. [Br J Cancer 2005;93:195-9](#)

121 - Krishna NB

Krishna NB, Saripalli S, Safdar R, Agarwal B. Intraductal US in evaluation of biliary strictures without a mass lesion on CT scan or magnetic resonance imaging: significance of focal wall thickening and extrinsic compression at the stricture site. [Gastrointest Endosc. 2007 Jul;66\(1\):90-6.](#)

122 - Krishnan S

Krishnan S, Rana V, Janjan NA, Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Das P, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. [Cancer 2007;110\[1\], 47-55.](#)

123 - Kulke MH

Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Kindler HL, Cusnir M, Enzinger PC, Gorsch SM, Goldberg RM, Mayer RJ. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. [J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27\(33\):5506-12.](#)

124 - Laing FC

Laing FC, Jeffrey RB Jr, Wing VW, Nyberg DA. Biliary dilatation: defining the level and cause by real-time US. [Radiology 1986;160:39-42](#)

125 - Lawrence TS

Lawrence TS, Chang EY, Hahn TM, Shewach DS. Delayed radiosensitization of human colon carcinoma cells after a brief exposure to 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine (Gemcitabine). [Clin Cancer Res. 1997 May;3\(5\):777-82.](#)

126 - Legmann P

Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. [Am J Roentgenol. 1998;170:1315-22](#)

127 - Lepore SJ

Lepore SJ, Coyne JC. Psychological interventions for distress in cancer patients: a review of reviews. [Ann Behav Med. 2006 Oct;32\(2\):85-92.](#)

128 - Le Scodan R

Le Scodan R, Mornex F, Girard N, Mercier C, Valette PJ, Ychou M, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. [Ann Oncol. 2009;20:1387-96](#)

129 - Li H

Li H, Zeng MS, Zhou KR, Jin DY, Lou WH. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. [J Comput Assist Tomogr. 2005; 29:170/5](#)

130 - Lieberman MD

Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. [Ann Surg 1995;222:638-45](#)

131 - Lillemoe KD

Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, Pitt HA, Yeo CJ. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. [Ann Surg 1999;230:322-8](#)

132 - Lind PA

Lind PA, Isaksson B, Almström M, Johnsson A, Albiin N, Byström P, Permert J. Efficacy of preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. [Acta Oncol. 2008;47:413-20](#)

133 - Loperfido S

Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. [Gastrointest Endosc. 1998;48:1-10](#)

134 - Louvet C

Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. [J Clin Oncol. 2005;23\[15\]. 3509-3516.](#)

135 - Maisey NR

Maisey NR, Norman AR, Hill A, Massey A, Oates J, Cunningham D. CA 19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: The implication for clinical trials. [Br J Cancer 2005;93:740-3](#)

136 - Makary MA

Makary MA, Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang D, Cunningham SC, Riall TS, Yeo CJ. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. [J Gastrointest Surg. 2006;10:347-56](#)

137 - Mantovani

Mantovani, G., et al., Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. [Oncologist. 2010. 15\(2\):200-11.](#)

138 - Massie MJ

Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. [JNCI Monographs. 2004;32:57-71](#)

139 - Massucco P

Massucco P, Capussotti L, Magnino A, Sperti E, Gatti M, Muratore A, Sgotto E, Gabriele P, Aglietta M. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. [Ann Surg Oncol. 2006;13:1201-8](#)

140 - McKay A

McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, Bathe OF, Doig C, Dort J, et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. [Br JSurg 2006;93:929-36.](#)

141 - McPhee JT

McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zayaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, et al. Perioperative mortality for pancreatotomy: a national perspective. [Ann Surg 2007;246:246-253](#)

142 - Melville A

Melville A. Better quality of care for UGI cancer patients. [Nurs Times 2001; 97:36-7](#)

143 - Metha S

Metha S, Hindmarsh A, Cheong E, Cockburn J, Saada J, Tighe R, Lewis MPN, Rhodes M. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. [Surg Endosc 2006;20:239-42](#)

144 - Meyer

Meyer, T J, Mark, M M. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: A meta-analysis of randomized experiments. [Health Psychology 1995;14:101-8](#)

145 - Micames C

Micames C, Jowell PS, White R, Paulson E, Nelson R, Morse M, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS guided FNA vs percutaneous FNA. [Gastrointest. Endosc. 2003;58:690-695](#)

146 - Michalski CW

Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, Diener MK, Buchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. [Br J Surg 2007;94:265-73](#)

147 - Minniti S

Minniti S, Bruno C, Biasiutti C, Tonel D, Falzone A, Falconi M, Procacci C. Sonography versus Helical CT in identification and Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J.Clin Ultrasound 2003;31\(4\):175-182](#)

148 - Mishra G

Mishra G. DNA analysis of cells obtained from endoscopic ultrasound-fine needle aspiration in pancreatic adenocarcinoma: Fool's Gold, Pandora's Box, or Holy Grail? [Am J Gastroenterol. 2006;101:2501-3](#)

149 - [Mitry E](#)

Mitry E, Dahan L, Ychou M, Arthaud J, Gasmi M, Raoul J, et al. LV5FU2-cisplatin followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: Preliminary results of a randomized phase III trial (FFCD 0301). ASCO Meeting Abstracts. 2008 May 20, 2008;26(15_suppl):4513-.

150 - [Moertel CG](#)

Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, Schutt AJ, Weiland LH, Childs DS, Holbrook MA, Lavin PT, Livstone E, Spiro H, Knowlton A, Kalsner M, Barkin J, Lessner H, Mann-Kaplan R, Ramming K, Douglas HO Jr, Thomas P, Nave H, Bateman J, Lokich J, Brooks J, Chaffey J, Corson JM, Zamcheck N, Novak JW. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. [Cancer. 1981 Oct 15;48\(8\):1705-10.](#)

151 - [Moore AM](#)

Moore AM, Cardenes H, Johnson CS et al. A phase II study of gemcitabine in combination with radiation therapy in patients with localized, unresectable, pancreatic cancer: a Hoosier Oncology Group Trial. J Clin Oncol 2004;22:14S Abstr 4105.

153 - [Mornex F](#)

Mornex F, Girard N, Delperro JR, Partensky C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer-part I: neoadjuvant.Treatment. [Semin Radiat Oncol. 2005;15:226-34](#)

154 - [Moss AC](#)

Moss AC, Morris E, Leyden J, MacMathuna P. Malignant distal biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results. [Cancer Treat Rev 2007; 33:213-21](#)

155 - [Müller MW](#)

Müller MW, Friess H, K?ninger J, Martin D, Wente MN, Hinz U, Ceyhan GO, Blaha P, Kleeff J, Büchler Mw. Factors influencing survival after bypass procedures in patients with advanced pancreatic Adenocarcinoma. [Am J Surg 2008;195:221-8](#)

156 - [Nakaizumi A](#)

Nakaizumi A, Uehara H, Iishi H, Tatsuta M, Kitamura T, Kuroda C, et al. Endoscopic ultrasonography in diagnosis and staging of pancreatic cancer. [Dig Dis Sci. 1995;40:696-700](#)

157 - [Nakamori](#)

Nakamori, S, Nakahira, A, Miyamoto, S, Marubashi, H, Nagano, K, Dono, M, Sakon and M. Monden. Long-term outcomes of preoperative chemoradiation therapy with gemcitabine and accelerated hyperfractionated radiation for resectable pancreatic cancer . J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006.

158 - [Navarra G](#)

Navarra G, Musolino C, Venneri A, De Marco ML, Bartolotta M. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. [Surg Endosc 2006; 20:1831-4](#)

159 - [Neoptolemos JP](#)

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. [N Engl J Med 2004; 350:1200-10](#)

160 - [Neoptolemos JP](#)

Neoptolemos JP, Stocken, DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, Padbury D, Moore MJ, Gallinger S., Mariette C, Wente MN, Izbicki JR, Friess H, Lerch MM, Dervenis C, Oláh A, Butturini G, Doi R, Lind PA, Smith D , Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW, for the European Study Group for Pancreatic Cancer Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection - A Randomized Controlled Trial.

[JAMA. 2010;304\(10\):1073-1081](#)

161 - [Neuhaus P](#)

Neuhaus P., Riess H., Post S., Gellert K., Ridwelski K., Schramm H., Zuelke C., Fahlke J., Langrehr J., Oettle H., Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO). CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr LBA4504)

162 - [Nieveen van Dijkum EJ](#)

Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, de Wit LT, van der Meulen JH, Lameris HS, Rauws EA, Obertop H, van Eyck CH, Bossuyt PM, Gouma DJ. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma. [Ann Surg 2003;237:66-73](#)

163 - [Nishiyama Y](#)

Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T, Sasakawa Y, Tsutsui K, Wakabayashi H, et al. Evaluation of delayed additional FDG PET imaging in patients with pancreatic tumour. [Nucl Med Commun. 2005;26:895-901](#)

164 - [Nordback L](#)

Nordback L, Parviainen M, Raty S, Kuivanen H, Sand J. Resection of the head of the pancreas in Finland: effects of hospital and surgeon on short-term and long-term results. [Scand J Gastroenterol 2002;37:1454-1460](#)

166 - [Oettle H](#)

Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative intent resection for pancreatic cancer. A randomized controlled trial. [JAMA 2007;297:267-277](#)

167 - [Ohigashi H](#)

Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Takahashi H, Gotoh K, Yamada T, et al. Feasibility and efficacy of combination therapy with preoperative full-dose gemcitabine, concurrent three-dimensional conformal radiation, surgery, and postoperative liver perfusion chemotherapy for T3-pancreatic cancer. [Ann Surg 2009;250:88-95](#)

168 - [Orlando LA](#)

Orlando LA, Kulasingam SL, Matchar DB. Meta-analysis: the detection of pancreatic malignancy with positron emission tomography. [Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:1063-70](#)

169 - [Palmer DH](#)

Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, Markham CE, Hassan AB, Johnson PJ, Buckels JA, Bramhall SR. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. [Ann Surg Oncol. 2007;14:2088-96](#)

170 - [Paquin SC](#)

Paquin SC, Garipey G, Lepanto L et al A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma, [Gastrointest Endosc 2005;61:610-611](#)

171 - [Peng SY](#)

Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu YB, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: a prospective randomized trial. [Ann Surg. 2007;245:692-8](#)

172 - [Persson](#)

Persson, C., et al., Impact of fish oil and melatonin on cachexia in patients with advanced gastrointestinal cancer: a randomized pilot study. [Nutrition. 2005. 21\(2\):170-8.](#)

173 - [Phoa SS](#)

Phoa SS, Tillemann EH, van Delden OM, Bossuyt PM, Gouma DJ, Laméris JS. Value of CT criteria in predicting survival in patients with potentially resectable pancreatic head carcinoma. [J Surg Oncol. 2005;9:33-40](#)

174 - Pompe G van der

Pompe, G. van der. Mind-body interactions in breast cancer. Thesis. Erasmus Universiteit, Rotterdam 1997.

175 - Poplin E

Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, Alberts S, O'Dwyer P, Haller D, Catalano P, Cella D, Benson AB 3rd. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. [Clin Oncol. 2009 Aug 10;27\(23\):3778-85.](#)

176 - Prat F

Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. [Gastrointest Endosc 1998;47:1-7](#)

177 - Pruyn JFA

Pruyn JFA, Heule-Dieleman HAG, Knegt PP, Mosterd FR, van Hest MAG, Sinnige HAM, Pruyn ATH, de Boer MF. 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](#)

178 - Quiros RM

Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. [Cancer Invest. 2007;25:267-73](#)

179 - Rasleigh-Bilcher HJC

Rasleigh-Bilcher HJC, Russell RCG LeeWR. Cutaneous seeding of pancreatic carcinoma by fine needle aspiration biopsy. [Br J Radiol 1986;59:182-183](#)

180 - Rasmussen I

Rasmussen I, Sorensen J, Langstrom B, Haglund U. Is positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-acetate valuable in diagnosing indeterminate pancreatic masses? [Scand J Surg. 2004;93:191-7](#)

181 - Federation Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer

Recommandations pour la pratique clinique: standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par emission de positons au [18]-FDG (TEP-FDG) en cancerologie. Paris: Federation Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer 2003.

182 - Regine WF

Regine WF, Winter KA, Abrams RA et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. [JAMA 2008;299:1019-1026](#)

184 - Remie M

Remie M, Zoeteman M, Brommer-Fogaras J, Maex E, Visser A, Garsen B. Ruimte voor jezelf: evaluatie groepsbegeleiding voor mensen met kanker door het Helen Dowling Instituut. 2000 Utrecht: Helen Dowling Instituut.

185 - Richards DA

Richards DA, Boehm KA, Waterhouse DM, Wagener DJ, Krishnamurthi SS, Rosemurgy A, et al. Gemcitabine plus CI-994 offers no advantage over gemcitabine alone in the treatment of patients with advanced pancreatic cancer: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. [Ann.Oncol. 2006 17\[7\]. 1096-1102.](#)

186 - Robertson JM

Robertson JM, Ensminger WD, Walker S, Lawrence TS. A phase I trial of intravenous bromodeoxyuridine and radiation therapy for pancreatic cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Jan 15;37\(2\):331-5.](#)

187 - Rocca R

Rocca R, De Angelis C, Daperno M, Carucci P, Ravarino N, Bruno M, et al. Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration (EUS-FNA) for pancreatic lesions: effectiveness in clinical practice. [Dig Liver Dis. 2007;39:768-74](#)

188 - Rocca R.

Rocca R., Daperno M, Crocella L, Lavagna A, Salvetto M. Endoscopic ultrasound-fine needle aspiration (EUS-FNA) for pancreatic lesions: effectiveness in clinical practice. [Minerva Med. 2007;98:339-42](#)

189 - Rocha-Lima CM

Rocha-Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller W-HJ, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. [J Clin.Oncol. 2004;22\[18\]. 3776-3783.](#)

190 - Ropka ME

Ropka ME. Pancreatic insufficiency in the person with cancer. [Cancer Nurs 1981;4:37-41](#)

191 - Rosch T

Rosch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. [Gastrointest Endosc. 1991;37:347-52](#)

192 - Rosemurgy A

Rosemurgy A, Cowgill S, Coe B. Thomas A, Al-Saadi S, Goldin S, et al. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy continues to determine length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. [J Gastrointest Surg 2008;12:442-449](#)

193 - Ryan

Ryan, A.M., et al., Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. [Ann Surg. 2009. 249\(3\):355-63](#)

194 - Sa Cunha A

Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Béllannée G, Brunet R, Collet D, Masson B. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas [J Am Coll Surg. 2005;201:359-65](#)

195 - Safran H

Safran H, King TP, Choy H, Hesketh PJ, Wolf B, Altenhein E, Sikov W, Rosmarin A, Akerley W, Radie-Keane K, Cicchetti G, Lopez F, Bland K, Wanebo HJ. Paclitaxel and concurrent radiation for locally advanced pancreatic and gastric cancer: a phase I study. [J Clin Oncol. 1997 Mar;15\(3\):901-7.](#)

196 - Saftoiu A

Saftoiu A, Popescu C, Cazacu S, Dumitrescu D, Georgescu CV, Popescu M, et al. Power Doppler endoscopic ultrasonography for the differential diagnosis between pancreatic cancer and pseudotumoral chronic pancreatitis. [J Ultrasound Med. 2006;25:363-72](#)

197 - Saif MW

Saif MW, Oettle H, Vervenne WL, Thomas JP, Spitzer G, Visseren-Grul C, Enas N, Richards DA. Randomized double-blind phase II trial comparing gemcitabine plus LY293111 versus gemcitabine plus placebo in advanced adenocarcinoma of the pancreas. [Cancer J. 2009 Jul-Aug;15\(4\):339-43.](#)

198 - Satoi S

Satoi S, Yamamoto H, Takai S, Tanigawa N, Komemushi A, Yanagimoto H, et al. Clinical impact of multidetector row computed tomography on patients with pancreatic cancer. [Pancreas 2007;34:175-9](#)

199 - Satoi S

Satoi S, Yanagimoto H, Toyokawa H, Takahashi K, Matsui Y, Kitade H, et al. Surgical results after preoperative chemoradiation therapy for patients with pancreatic cancer. [Pancreas 2009;38:282-8](#)

200 - Savides

Savides, TJ, Donohue M, Hunt G, et al. EUS guided FNA diagnostic yield of malignancy in solid pancreatic masses: a benchmark for quality performance measurement. [Gastrointestinal endoscopy, 2007;66:277-282](#)

201 - Schrameijer F

Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker. Patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. 1992 Utrecht: Nederlands Centrum Geestelijke Volksgezondheid.

202 - Seiler CA

Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, Redaelli CA, Schmied B, Uhl W, Friess H, Büchler MW. Randomized clinical trial of pylorus-preserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. [Br J Surg. 2005;92:547-56](#)

203 - Sewnath ME

Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice [Ann Surg. 2002 Jul;236\(1\):17-27](#)

204 - Shah RJ

Shah RJ, Langer DA, Antillon MR, Chen YK. Cholangioscopy and cholangioscopic forceps biopsy in patients with indeterminate pancreaticobiliary pathology. [Clin Gastroenterol Hepatol, 2006;4: 219-25.](#)

205 - Shea JA

Shea JA, Berlin JA, Escarce JJ et al. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. [Arch Int Med 1994;154:2573-81](#)

206 - Siriwardana HP

Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatectomy for cancer. [Br J Surg. 2006;93:662-73](#)

207 - Singer E

Singer E, Gschwantler M, Plattner D, Kriwanek S, Armbruster C, Schueller J, et al. Differential diagnosis of benign and malign pancreatic masses with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography recorded with a dual-head coincidence gamma camera. [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19:471-8](#)

208 - Shyr YM

Shyr YM, Su CH, King KL, Wang HC, Lo SS, Wu CW, Lui WY. Randomized trial of tree types of gastrojejunostomy in unresectable periampullary cancer. [Surgery 1997;121:506-12](#)

210 - Small WJ

Small WJ, Berlin J, Freedman GM, Lawrence T, Talamonti MS, Mulcahy MF, et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. [J Clin Oncol. 2008;26\[6\]. 942-947.](#)

211 - Smeenk HG

Smeenk HG, van Eijck CH, Hop WC, Erdmann J, Tran KC, Debois M, et al: Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891. [Ann Surg 2007;246:734-40](#)

212 - Smith CD

Smith CD, Behrns KE, van Heerden JA et al Radical pancreaticoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass [Br. J Surg 1994;81:585-589](#)

213 - Soderlund C

Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective randomized, controlled trial. [Gastrointest Endosc 2006; 63:986-95](#)

214 - Spano JP

Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, Wong R, Wasan H, Barone C, Létourneau R, Bajetta E, Pithavala Y, Bycott P, Trask P, Liau K, Ricart AD, Kim S, Rixe O. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study.

[Lancet. 2008 Jun 21;371\(9630\):2101-8.](#)

215 - [Sperti C](#)

Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Liessi G, Ferlin G, Pedrazzoli S. Value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas. [Ann Surg. 2001;234:675-80](#)

216 - [Sperti C](#)

Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, Ferronato A, Decet G, Pedrazzoli S. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. [J Gastrointest Surg. 2003;7:953-9](#)

217 - [Spry N](#)

Spry N, Harvey J, Macleod C, Borg M, Ngan SY, Millar JL, et al. 3D radiotherapy can be safely combined with sandwich systemic gemcitabine chemotherapy in the management of pancreatic cancer: factors influencing outcome. [Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2008;70\[5\]. 1438-1446.](#)

218 - [Stathopoulos GP](#)

Stathopoulos GP, Syrigos K, Polyzos A, Fountzilias G, Rigatos SK, Ziras N, et al. Front-line treatment of inoperable or metastatic pancreatic cancer with gemcitabine and capecitabine: an intergroup, multicenter, phase II study. [Ann.Oncol. 2004 15\[2\]. 224-229.](#)

219 - [Stavropoulos S](#)

Stavropoulos S, Larghi A, Verna E, Battezzati P, Stevens P. Intraductal ultrasound for the evaluation of patients with biliary strictures and no abdominal mass of computed tomography. [Endoscopy. 2005; 37:715-21](#)

220 - [Stefanidis D](#)

Stefanidis D, Grove KD, Schwesinger WH, Thomas CR Jr. The current role of staging laparoscopy for adenocarcinoma of the pancreas: a review, [Ann Oncol 2006;17:189-99](#)

221 - [Stemmler J](#)

Stemmler J, Stieber P, Szymala AM, et al. Are serial CA 19-9 kinetics helpful in predicting survival in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine and cisplatin? [Onkologie 2003; 26: 462-7](#)

222 - [Stessin AM](#)

Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL. Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72:1128-33](#)

223 - [Sultana A](#)

Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. [J Clin Oncol. 2007Jun 20;25\(18\):2607-15.](#)

224 - [Sultana A](#)

Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. [Br J Cancer. 2008 Jul 8;99\(1\):6-13.](#)

225 - [Tadic M](#)

Tadic M, Kujundzic M, Stoos-Veic T, Kaic G, Vukelic-Markovic M. Role of repeated endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in small solid pancreatic masses with previous indeterminate and negative cytological findings. [Dig Dis 2008;26:377-82](#)

226 - [Taylor MC](#)

Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary Stenting Versus Bypass Surgery for the Palliation of Malignant Distal Bile Duct Obstruction: A Meta-Analysis. [Liver Transpl 2000;6: 302-8](#)

227 - Tinkl D

Tinkl D, Grabenbauer GG, Golcher H, Meyer T, Papadopoulos T, Hohenberger W, et al. Downstaging of pancreatic carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. [Strahlenther Onkol 2009;185:557-66](#)

228 - Topal B

Topal B, Van-de-Sande S, Fieuws S, Penninckx F. Effect of centralization of pancreaticoduodenectomy on nationwide hospital mortality and length of stay. [Br J Surg 2007;94:1377-1381](#)

229 - Tran KT

Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, Terpstra OT, Zijlstra JA, Klinkert P, Jeekel H. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. [Ann Surg. 2004;240:738-45](#)

230 - Turrini O

Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, Guiramand J, Moutardier V, Lelong B, et al. Neoadjuvant 5 fluorouracil-cisplatin chemoradiation effect on survival in patients with resectable pancreatic head adenocarcinoma: a ten-year single institution experience. [Oncology 2009;76:413-9](#)

231 - Ueno H

Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, Yamamoto J, Nakao A, Egawa S, Doi R, Monden M, Hatori T, Tanaka M, Shimada M, Kanemitsu K. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. [Br J Cancer. 2009;101:908-15](#)

232 - Ulander K

Ulander K, Grahn G, Sundahl G, Jeppsson B. Needs and care of patients undergoing subtotal pancreatectomy for cancer. [Cancer Nurs 1991 Feb;14\(1\):27-34.](#)

233 - Urbano M

Urbano M, Rosa A, Gomes D, Camacho E, Calhau CA, Leitao M. Team approach to ERCP-directed single-brush cytology for the diagnosis of malignancy. [Rev Esp Enferm Dig 2008;100:462-5.](#)

234 - Van Delden OM

Van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. [Eur Radiol 2008;18:448-56.](#)

235 - Van der Gaag NA

Van der Gaag NA, Rauws EAJ, Eijck van CHJ, Bruno MJ, Harst van der E, Kubben FJGM et al Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. [NJEM 2010 362:129-137](#)

236 - Van de Peet E

Van de Peet E. Een systematische literatuursearch naar revalidatieprogramma's. Effectevaluatie Herstel en Balans 1997-2002. Doctoraalscriptie, Faculteit Gezondheidswetenschappen Universiteit Maastricht, 2004.

237 - Van Geenen RC

Van Geenen RC, Keyzer-Dekker CM, van Tienhoven G, Obertop H, Gouma DJ. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma. [World J Surg 2002;26:715-20](#)

238 - Van Heek NT

Van Heek NT, de Castro SMM, van Eijck CH, van Geenen CI, Hessselink EJ, Breslau PJ, Khe Tran TC, Kazemier G, Visser MRM, Busch ORC, Obertop H, Gouma DJ. The Need for a Prophylactic Gastrojejunostomy for Unresectable Periampullary Cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. [Ann Surg 2003;238:894-905](#)

239 - Van Heek NT

Van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the

Netherlands. [Ann Surg 2005;242:781-8](#)

240 - [Van Laethem JL](#)

Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, Azria D, Van Tienhoven G, Vergauwe P, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiation after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. [J Clin Oncol. 2010. oct. 10; 28 \(29\): 4450-6](#). Epub 2010 Sep 13.

241 - [Van 't Spijker A](#)

Van 't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. Psychosocial sequelae of cancer diagnosis: a meta-analytical review of 58 studies after 1980. [Psychosomatic Medicine 1997;59:208-293](#)

242 - [Varadhachary GR](#)

Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. [J Clin Oncol. 2008;26:3487-95](#)

243 - [Velikova G](#)

Velikova G, Brown JM, Smith AB, Selby PJ. Computer-based quality of life questionnaires may contribute to doctor-patients interactions in oncology. [Br J Cancer 2002; 86:51-59](#)

244 - [Vervenne W](#)

Vervenne W, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Moore MJ, Van Laethem J, et al. A randomized, double-blind, placebo (P) controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab (B) to erlotinib (E) and gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. ASCO Meeting Abstracts. 2008 May 20, 2008;26(15_suppl):4507-

245 - [Vos PJ](#)

Vos PJ, Visser AP, Garssen B, Duivenvoorden HJ, de Haes HCJM. Effects of delayed psychosocial interventions versus early psychosocial interventions for women with early stage breast cancer. [Patient educ couns 2006;60\(2\):212-219](#)

246 - [Walker MS](#)

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](#)

247 - [Westgaard A](#)

Westgaard A, Larønningen S, Mellem C, Eide TJ, Clausen OP, Møller B, 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;45:2850-9](#)

248 - [Whipple AO](#)

Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. [Ann Surg. 1935 Oct;102\(4\):763-79](#).

249 - [Wigmore SJ](#)

Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, Ross JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. [Clin Sci \(Lond\) 1997 February;92\(2\):215-21](#).

250 - [Wigmore SJ](#)

Wigmore SJ, Barber MD, Ross JA, Tisdale MJ, Fearon KC. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer. [Nutr Cancer 2000;36\(2\):177-84](#).

251 - [Wittenberg J](#)

Wittenberg J, Burgers JS, Croonenborg JJ van, Barneveld TA van, Everdingen JJE van. Goede zorg, een kwestie van ervaring? Evidence-rapport over de relatie tussen volume en kwaliteit van zorg. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications; 2005.

252 - [Yang Q](#)

Yang Q, Xie DR, Liang HL, Jiang ZM, Bi ZF, Chen SL. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing gemcitabine (GEM)-based combination chemotherapy with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: An updated subgroup analysis of overall survival. ASCO Meeting Abstracts. 2008 May 20, 2008;26(15_suppl):15661.

253 - [Yilmaz S](#)

Yilmaz S, Kirimlioglu V, Katz DA et al. Randomized Clinical trial of Two Bypass operations for Unresectable Cancer of the Pancreatic Head. [Eur J Surg 2001;167:770-6](#)

254 - [Yip D](#)

Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD002093](#). Review.

255 - [Zabora J](#)

Zabora J, Brintzenhofe Szok K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. [Psychooncology. 2001;1:19-28](#)

256 - [Ziske C](#)

Ziske C, Schlie C, Gorschluter M, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas treated with gemcitabine. [Br J Cancer 2003. Oct20.89\(8\):1413-7](#)

257 - [Wilson H](#)

Wilson H, Butler LJ, Repetto G, Love J. Providing care to patients with pancreatic cancer: a retrospective chart review. [Can Oncol Nurs J 2000;10:134-8](#).

258 - [Campbell F](#)

Campbell F, Smith RA, Whelan P, Sutton R, Raraty M, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. [Histopathology. 2009 Sep;55\(3\):277-83](#).

259 - [Demetter P](#)

Demetter P, Cuvelier CA, Working Party for Glc. Guidelines for adequate histopathological reporting of pancreatic ductal adenocarcinoma resection specimens. [Acta Gastroenterol Belg. 2004 Jan-Mar;67\(1\):46-9](#).

260 - [Doucas H](#)

Doucas H, Neal CP, O'Reilly K, Dennison AR, Berry DP. Frozen section diagnosis of pancreatic malignancy: a sensitive diagnostic technique. [Pancreatology. 2006;6\(3\):210-3; discussion 4](#).

261 - [Esposito I](#)

Esposito I, Kleeff J, Bergmann F, Reiser C, Herpel E, Friess H, et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. [Ann Surg Oncol. 2008 Jun;15\(6\):1651-60](#).

262 - [Garcea G](#)

Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. [Jop. 2008;9\(2\):99-132](#).

263 - [Lechago J](#)

Lechago J. Frozen section examination of liver, gallbladder, and pancreas. [Arch Pathol Lab Med. 2005 Dec;129\(12\):1610-8](#).

264 - [Luttges J](#)

Luttges J, Zamboni G, Kloppel G. Recommendation for the examination of pancreaticoduodenectomy specimens removed from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. A proposal for a standardized pathological staging of pancreaticoduodenectomy specimens including a checklist. [Dig Surg. 1999;16\(4\):291-6.](#)

265 - [Royal College of Pathologists](#)

Royal College of Pathologists. Standards and Minimum Datasets for Reporting Cancers. Minimum dataset for the histopathological reporting of pancreatic, ampulla of Vater and bile duct carcinoma. London: Royal College of Pathologists 2002.

266 - [Staley CA](#)

Staley CA, Cleary KR, Abbruzzese JL, Lee JE, Ames FC, Fenoglio CJ, et al. The need for standardized pathologic staging of pancreaticoduodenectomy specimens. [Pancreas. 1996 May;12\(4\):373-80.](#)

267 - [Tani M](#)

Tani M, Kawai M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Shimamoto T, et al. Prognostic factors for longterm survival in patients with locally invasive pancreatic cancer. [J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14\(6\):545-50.](#)

268 - [Verbeke CS](#)

Verbeke CS, Leitch D, Menon KV, McMahon MJ, Guillou PJ, Anthony A. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. [British Journal of Surgery. 2006 Oct;93\(10\):1232-7.](#)

269 - [Westgaard A](#)

Westgaard A, Larønningen S, Mellem C, Eide TJ, Clausen OP, Møller B, Gladhaug IP. Are survival predictions reliable? Hospital volume versus standardisation of histopathologic reporting for accuracy of survival estimates after pancreatoduodenectomy for adenocarcinoma. [Eur J Cancer. 2009 Nov;45\(16\):2850-9. Epub 2009 Apr 17.](#)

270 - [Baron TH](#)

Baron TH. Colonic stenting: a palliative measure only or a bridge to surgery? [Endoscopy. 2010 Feb;42\(2\):163-8. Epub 2010 Feb 5.](#)

271 - [Bassi C](#)

Bassi C, Falconi M, Molinari E, Mantovani W, Butturini G, Gumbs AA, et al. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. [Surgery. 2003 Nov;134\(5\):766-71.](#)

272 - [Borstkanker Vereniging Nederland](#)

Borstkanker Vereniging Nederland. [Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief \(2003\)](#)

273 - [Braga M](#)

Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Parisi V, Salis C, Di Carlo V. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition.[see comment]. [Crit Care Med.](#)

[2001;29\(2\):242-8.](#)

274 - [Braga M](#)

Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di Carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet.[see comment]. [Crit Care Med. 1998;26\(1\):24-30.](#)

275 - [Bruno MJ](#)

Bruno MJ. Maldigestion and Exocrine Pancreatic Insufficiency after Pancreatic Resection for Malignant Disease. *Pancreatol.* 2001;1, suppl.1:55-61.

276 - [Bruno MJ](#)

Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. 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.](#)

277 - [Burnet K](#)

Burnet, K, Chapman, D, Wishart, G. et al. Nurse specialists in breast care: a developing role. [Nurse Stand.2004; 18:38-42](#)

278 - [Cho YD](#)

Cho, Y.D. Supportive care for symptom relief in pancreatic cancer. [Korean Journal Gastroenterology. 2008;51\(2\):119-26](#)

279 - [Di Carlo V](#)

Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. [Dig Surg. 1999;16\(4\):320-6.](#)

281 - [Ellison NM](#)

Ellison, N.M., Chevlen, E., Still, C.D., Dubagunta, S. Supportive care for patients with pancreatic adenocarcinoma: symptom control and nutrition. [Haematology Oncology Clinical North America. 2002; 16\(1\):105-21](#)

282 - [Fazal S](#)

Fazal, S., Saif, M.W. Supportive and palliative care of pancreatic cancer. [JOP. 2007; 8\(2\): 240-53](#)

283 - [Fish J](#)

Fish J, Sporay G, Beyer K, Jones J, Kihara T, Kennedy A, et al. A prospective randomized study of glutamine-enriched parenteral compared with enteral feeding in postoperative patients. [Am J Clin Nutr. 1997;65\(4\):977-83.](#)

284 - [Gianotti L](#)

Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. [Arch Surg. 1997;132\(11\):1222-9; discussion 9-30.](#)

285 - [Goonetilleke KS](#)

Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. [Jop. 2006;7\(1\):5-13.](#)

286 - Haward R

Haward R., Amir, Z., Borill, C., Dawson, J., Scully, J., West, M. et al. Breast Cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload and methods of operation their effectiveness. [Br.J.Cancer 2003;89:15-22.](#)

287 - Heller AR

Heller AR, Rossel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. [International Journal of Cancer. 2004;111\(4\):611-6.](#)

288 - Howard TJ

Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the [Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2006 Dec;10\(10\):1338-45: discussion 45-6.](#)

289 - Jo S

Jo S, Choi S-H, Heo J-S, Kim E-M, Min M-S, Choi D-W, et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. [World Journal of Surgery. 2006;30\(11\):1974-82: discussion 83-4.](#)

290 - Kawamata M

Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, Sasaki H, Ota K, Omote K, Namiki A. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. [Pain. 1996 Mar;64\(3\):597-602.](#)

291 - Klek S

Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szczepanek K, Szybinski P, Scislo L, et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery-a prospective, randomized, controlled clinical trial. [Clin Nutr. 2008;27\(4\):504-12.](#)

292 - Koti RS

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

293 - Lillemoe KD

Lillemoe KD, Sauter PK, Pitt HA, Yeo CJ, Cameron JL. Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. [Surg Gynecol Obstet. 1993 Jan;176\(1\):1-10.](#)

294 - Lobo DN

Lobo DN, Williams RN, Welch NT, Aloysius MM, Nunes QM, Padmanabhan J, et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. [Clin Nutr. 2006;25\(5\):716-26.](#)

295 - Mercadante S

Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. [Eur J Pain. 2007 Nov;11\(8\):823-30.](#) Epub 2007 Feb 28.

296 - Morganti AG

Morganti AG, Trodella L, Valentini V, Barbi S, Macchia G, Mantini G, Turriziani A, Cellini N. Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas. [J Palliat Care. 2003 Winter;19\(4\):258-62.](#)

297 - Okuyama M

Okuyama M, Shibata T, Morita T, Kitada M, Tukahara Y, Fukushima Y, Ikeda K, Fuzita J, Shimano T. A comparison of intraoperative celiac plexus block with pharmacological therapy as a treatment for pain of unresectable pancreatic cancer. [J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9\(3\):372-5.](#)

298 - Polati E

Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. [Br J Surg. 1998 Feb;85\(2\):199-201.](#)

299 - Raatgever AM

Raatgever, AM. De meerwaarde van de nurse Practitioner op de mammapolikliniek. *Oncologica* 2002; 1 : 26-28.

300 - Raut CP

Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. [Ann Surg. 2007 Jul;246\(1\):52-60.](#)

301 - Reissman P

Reissman P, Perry Y, Cuenca A, Bloom A, Eid A, Shiloni E, et al. Pancreaticojejunostomy versus controlled pancreaticocutaneous fistula in pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma. [Am J Surg. 1995 Jun;169\(6\):585-8.](#)

302 - Safdi M

Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. [Pancreas. 2006 Aug;33\(2\):156-62.](#)

303 - Schoolz-Vries MS

Schlooz-Vries, M.S., M. Raatgever, J.B. Versluis, A. Hennipman, en I.H.M. Borel Rinkes (2000).

304 - Stern RC

Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. [Am J Gastroenterol. 2000 Aug;95\(8\):1932-8.](#)

305 - Suc B

Suc B, Msika S, Piccinini M, Fourtanier G, Hay JM, Flamant Y, Fingerhut A, Fagniez PL, Chipponi J; French Associations for Surgical Research. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. [Arch Surg. 2004 Mar;139\(3\):288-94; discussion 295.](#)

306 - Tani M

Tani M, Kawai M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Shimamoto T, et al. Prognostic factors for longterm

survival in patients with locally invasive pancreatic cancer. [J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14\(6\):545-50](#)

307 - [Wang Q](#)

Wang Q, Gurusamy KS, Lin H, Xie X, Wang C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. [Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;\(3\):CD005444](#).

308 - [Wong GY](#)

Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, Wilson JL, Martin DP, Kinney MO, Mantilla CB, Warner DO. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. [JAMA. 2004 Mar 3;291\(9\):1092-9](#).

309 - [Yan BM](#)

Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. [Am J Gastroenterol. 2007;102\(2\):430-8](#).

310 - [Zhang CL](#)

Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, Yang LQ, He MW, Shi JZ, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. [Dig Dis Sci. 2008;53\(3\):856-60](#).

311 - [Bakkevold KE](#)

Bakkevold KE, Kambestad B. Long-term survival following radical and palliative treatment of patients with carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--the prognostic factors influencing the long-term results. A prospective multicentre study. [Eur J Surg Oncol. 1993 Apr;19\(2\):147-61](#).

312 - [Coleman J](#)

Coleman J. Supportive management of the patient with pancreatic cancer: role of the oncology nurse. [Oncology \(Williston Park\) 1996 Sep;10\(9 Suppl\):23-5](#).

313 - [Di Mola FF](#)

Di Mola FF, di Sebastiano P. Pain and pain generation in pancreatic cancer. [Langenbecks Arch Surg. 2008 Nov;393\(6\):919-22](#). Epub 2008 Jan 12.

314 - [Gulik van TM](#)

Gulik van TM, Moojen TM, van Geenen R, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. [Ann Oncol. 1999;10 Suppl 4:85-8](#).

315 - [Heinemann V](#)

Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. [BMC Cancer. 2008 Mar 28;8:82](#).

316 - [Huguet F](#)

Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruzsniowski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. [J Clin Oncol. 2007 Jan 20;25\(3\):326-31](#).

317 - Kok, E

Kok, E. de; Garssen, B.; Kruijver, I.P.M.; Kuiper, A.J. & Visser, A.P. (2006). Het gebruik van signaleringslijsten voor psychosociale problematiek in de oncologie, ervaringen van zorgverleners. Utrecht: Helen Dowling Instituut.

318 - Moore MJ

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. [J Clin Oncol. 2007 May 20;25\(15\):1960-6](#). Epub 2007 Apr 23.

319 - Pedrazzoli S

Pedrazzoli S, Pasquali C, Sperti C. General aspects of surgical treatment of pancreatic cancer. [Dig Surg. 1999;16\(4\):265-75](#).

320 - Rockville

Rockville (2004): Matchar DB, Kulasingam SL, Havrilesky L, et al. and the Duke Center for Clinical Health Policy Research and Evidence Practice Center. Positron emission testing for six cancers (brain, cervical, small cell lung, ovarian, pancreatic and testicular). Technology Assessment. Prepared for the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Rockville, MD: AHRQ; February 12, 2004.

321 - de Rond ME

de Rond ME, de Wit R, van Dam FS, Muller MJ. A pain monitoring program for nurses: effects on communication, assessment and documentation of patients' pain. [Pain Symptom Manage. 2000 Dec;20\(6\):424-39](#).

322 - WHO

WHO 2010: www.who.int/classifications/icd/en

323 - Schlooz-Vries MS

Schlooz-Vries, MS, Raatgever M, Versluis JB, Hennipman A en Borel Rinkes IHM. Patiënten tevreden over nurse Practitioner. Medisch Contact 2000; 55(2):48-50.

Bijlagen

1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is getracht rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. In de samenstelling van de werkgroep is de spreiding niet geheel landelijk verdeeld. De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd.

2. Leden van de werkgroep

Werkgroepleden

- Prof. Dr. O.R.C. Busch, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter
- Prof. Dr. C.H.J. van Eijck, chirurg, Erasmus MC, Rotterdam, secretaris
- Mw. dr. H.G.T. Blaauwgeers, procesbegeleider IKNL, Utrecht
- Mw. J. Liu, secretaresse, IKNL locatie Amsterdam, secretariële ondersteuning
- Dr. R. Beukers, MDL-arts, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
- Drs. T.L. Bollen, radioloog, Antonius Mesos Groep, Nieuwegein
- Prof. Dr. P.M.M. Bossuyt, klinisch epidemioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr M.J. Bruno, MDL-arts, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. O.M. van Delden, radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. D.J. Gouma, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. J.W.M. Greve, chirurg, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen
- Prof. Dr. F.J.W. ten Kate, patholoog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. J.H.G. Klinkenbijl, chirurg, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. R.J.Th. Ouwendijk, MDL-arts, IKAZIA ziekenhuis, Rotterdam
- Mw. C. Pek, nurse practitioner, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. A.M. Raatgever, nurse practitioner oncologie, Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal
- Dr. E.A.J. Rauws, MDL-arts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. G.J. van Tienhoven, radiotherapeut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dhr H. Roelants, contactpersoon Stichting Doorgang, NFK, Utrecht
- Mw. J. Janzen, contactpersoon Stichting Doorgang, NFK, Utrecht

Referenten

- Dr. A. van der Gaast, internist-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. G.C. Ligthart-Melis, diëtist/onderzoeker, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. Ir. B. van der Meij, diëtist/onderzoeker, VU medisch centrum, Amsterdam

3. Onafhankelijkheid

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

4. Betrokken verenigingen

Initiatief

[Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren](#) van het IKNL.

Organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Betrokken verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlands Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Vereniging voor Verpleegkundigen en Verzorgenden (V&VN)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Landelijke Werkgroep Diëtisten Oncologie (LWDO)

- Nederlandse vereniging voor anesthesiologie (NVA)
- Nederlandse Federatie Kankerpatiënten Organisatie (NFK)
- Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal, (Patiëntenvereniging SPKS)
- Chirurgische Diëtisten Overleg Academische Ziekenhuizen (CHIODAZ)

Autoriserende verenigingen

- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Internisten (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlands Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Vereniging voor Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)

Instemmende verenigingen

- Nederlandse De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, zoals beschreven in zie [bijlage 6](#)). Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

6. Beschrijving van de literatuur

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er is een goede, recente richtlijn beschikbaar van de KCE (Federaal Kenniscentrum van de Gezondheidszorg in België) over 'National Clinical Practice Guidelines Pancreatic Cancer ' 2009. Voor deze richtlijn is op systematische wijze naar literatuur gezocht en is een beoordeling op basis van niveaus van bewijs aan de literatuur gegeven. Deze richtlijn was het uitgangspunt voor de huidige richtlijn, dat wil zeggen dat de huidige richtlijn gebaseerd is op de studies gebruikt in de KCE richtlijn, aangevuld met meer recente studies. Om deze reden is de zoekactie beperkt tot de periode vanaf 2008. Recente studies (tot en met januari 2010) zijn hieraan toegevoegd. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. De literatuur met de beoordeling op basis van niveau van bewijs is in evidence tabellen samengebracht. Deze zijn op te vragen bij het IKNL.

Er werd gezocht in de databases Medline en de Cochrane Library. Voor iedere vraag werd een aparte zoekstrategie gebruikt. Deze zoekstrategie is op te vragen bij het IKNL. Gezocht werd naar publicaties in de talen Nederlands, Engels, Duits en Frans. 'Case-reports' werden geëxcludeerd.

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'best evidence' en daarom werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht; 1. Meta-analyses en systematische reviews; 2. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's); 3. Gecontroleerde studies (CT's). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt controleonderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij de indeling in tabel 1 is gebruikt (gebaseerd op Handleiding Richtlijnontwikkeling CBO258).

Indien er voor een bepaalde vraag voldoende kwalitatief goede studies van een hoger niveau beschikbaar waren werd geen gebruik gemaakt van studies van een lager niveau. Bijvoorbeeld als er een goede systematische review beschikbaar was die de vraag beantwoordde is niet verder gezocht naar RCT's. Als er geen systematische review maar wel voldoende goed uitgevoerde RCT's waren is niet gezocht naar CT's.

De geselecteerde artikelen zijn beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van bewijs van de daarop gebaseerde conclusies	
1	1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau A2, B of C
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

7. Actualisatie

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op 5 jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit het richtlijnenbureau van het IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2015 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een herziene versie van de richtlijn.

8. Houderchap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

9. Juridische betekenis van richtlijnen

Een richtlijn is geen wettelijk voorschrift, maar een document met wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

10. Verantwoording

Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod.

Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.

Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.

Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.

Helderheid en presentatie gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.

Toepassing houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

Implementatie

Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren. De richtlijn wordt gepubliceerd op Oncoline en (de website van het IKNL). Tevens wordt de richtlijn verspreid onder de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen, regionale en landelijke werkgroepen van het Integraal Kankercentrum Nederland.

In principe worden tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. Middels een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input bij de revisie van richtlijn.

11. Uitgangsvragen

1. Welke verschillende modaliteiten moeten verricht worden bij de diagnostiek en stadiëring van het pancreascarcinoom?

a	Wat is de plaats van het ERCP?
b	Wat is de plaats van de abdominale echografie?
c	Wat is de waarde van beeldvorming met CT-scan en/of MRI?
d	Wanneer dient endosonografie gedaan te worden?
e	Wanneer dient een PET scan gedaan te worden?
f	Wat is de indicatie voor een diagnostische laparoscopie?
g	Wat is de waarde van cyto- en histopathologische onderzoeken zoals brush cytologie en FNA?
h	In welke mate dragen tumormarkers en IgG4 bij in de diagnostiek?

2. Wat is de uitkomst in termen van overleving en functie waarop besloten kan worden om na diagnostiek en stadiëring over te gaan tot een in opzet curatieve behandeling?

a	Welke patiënten komen in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling (exploratieve laparotomie)?
b	Welke preoperatieve maatregelen dienen te worden verricht t.a.v. galwegdrainage, medicatie (Somatostatine) en voeding?
c	Waar en door wie dient operatie te worden uitgevoerd?
d	Wat is een acceptabele wachttijd voor operatie c.q. behandeling?

3. Wat is de uitkomst in termen van overleving en functie om tijdens operatie te bepalen welke patiënten voor curatieve resectie in aanmerking komt en welke operatie verdient de voorkeur?

a	Wat is de operatie van keuze en welke reconstructie dient plaats te vinden?
b	Is er een indicatie tot resectie bij locale (vasculaire) uitbreiding?
c	Is er een indicatie tot resectie bij peritoneale of levermetastasen?
d	Is er een indicatie tot resectie bij lymfkliermetastasen buiten het standaard resectiegebied?
e	Is er een indicatie voor uitgebreide lymfklierdissectie?

4. Welke gegevens in het pathologische verslag zijn van belang en hoe dienen deze vastgesteld te worden?

5. Welke palliatieve behandeling heeft de voorkeur indien dit na diagnostiek of tijdens proeflaparotomie wordt vastgesteld?

a	Welke behandeling heeft de voorkeur bij biliaire obstructie?
b	Welke behandeling heeft de voorkeur bij gastro-intestinale obstructie en dient dit profylactisch te worden verricht?
c	Welke behandeling heeft de voorkeur ter bestrijding of voorkoming van pijn?

6. Wat zijn de indicaties voor (neo)adjuvante therapie bij het pancreascarcinoom?

a	Is er een indicatie voor pre- of postoperatieve (chemo)radiotherapie bij een in opzet curatieve resectie?
b	Is er een indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie bij een in opzet curatieve resectie?
c	Is er een indicatie voor chemo- of (chemo)radiotherapie in de palliatieve fase ?

7. Wat is de optimale begeleiding en follow-up van patiënten met een pancreascarcinoom?

a	Wat is de optimale psychosociale begeleiding tijdens de diagnostische fase en behandeling van het pancreascarcinoom?
b	Is er reden voor een verpleegkundige in de begeleiding van patiënten met een pancreascarcinoom?
c	Zijn er indicaties voor extra voeding en enzymsuppletie na een in opzet curatieve resectie of in de palliatieve fase?

Notities

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

1	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.