

Beleid PANCREASCARCINOMA

1. Inleiding

Incidentie en prognose

Pancreaskanker is de 4^e meest fatale kanker bij mannen na long, colorectaal en prostaatkanker. Ook bij vrouwen is het de 4e meest fatale vorm van kanker, na borst, colorectaal en longkanker.

De levensverwachting is ~ 5% op 5 jaar, en de prognose is de voorbije 20 j niet verbeterd. Ook de incidentie en mortaliteit is vergelijkbaar. In Europa is het aantal overlijdens tgv pancreascarcinoom gestegen met 75 439 in 2009 tot 82 300 deaths in 2014 (+19%).

Pancreaskanker komt meestal bij ouderen voor met gemiddelde leeftijd van 71 jaar bij mannen en 75 jaar bij vrouwen. De meeste mensen met pancreaskanker evolueren naar een metastatisch of lokaal uitgebreid stadium in een asymptomatische fase.

Chirurgische excisie is de enige definitieve behandelingsvorm met een 5 jaar overleving (na resectie) van ~ 20%, maar dit is slechts bij een minderheid van de patiënten mogelijk nl. 15-20 %.

De mogelijkheid tot detectie van pancreaskanker in curatief stadium, hangt af van de kans tot identificatie en screening van high-risk populatie voordat de symptomen verschijnen.

Etiologie

Meer als 80% van de pancreascarcinomen zijn te wijten aan sporadische mutaties, slechts een kleine fractie (<10%) wordt veroorzaakt door aangeboren germline mutatie's. Germline mutatie's in BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2, and DNA mismatch repair genes zijn geassocieerd met wisselende graad van verhoogd risico op pancreaskanker.

Familiaal pancreaskanker, gedefinieerd als minstens 2 eerstelijnsverwanten met pancreaskanker, bevat slechts 5-10% van alle pancreascarcinoma.

Mutatie in BRCA2 is vermoedelijk de meest aangeboren mutatie bij familiale pancreaskanker.

Andere familiale syndromen gelinked aan pancreaskanker zijn:

Hereditaire pancreatitis, hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC of Lynch syndrome of HNPCC), hereditaire borst - en ovarium canker, Peutz-Jeghers syndroom, ataxia telangiectasia, familial atypical multiple mole melanoma syndrome and Li-Fraumeni syndrome:

BRCA2	Borst / ovarium
CDKN2A/p16	Familiaal melanoom syncroom
STK11/LKB1	Peutz-Jeghers syndroom
PRSS1	Erfelijke chronische pancreatitis
MLH1 , MSH2 , MSH3	Lynch syndroom
TP53	Li fraumeni

Indien er twee eerstelijnsverwanten in een familie een pancreascarcinoom hebben, is genetische counseling aangewezen: nazicht CDKN2A/p16 en als negatief dan nazicht BRCA 1 en 2.

Bv. Mutatie BRCA2 , CDKN2/*p16: 5 – 15% verhoogd risico op pancreaskanker.

PRSS1 mutatie life time risico is 40% + tabagisme 80%.

Sommige van de recent ontdekte genetische mutaties, kunnen doelgericht gebruikt worden in de nabije toekomst.

Roken en obesitas (vermoedelijk tgv abnormaal glucose metabolisme) zijn de belangrijkste risicofactoren voor de ontwikkeling van pancreaskanker.

Chronische pancreatitis geldt voor ~5%. De meest frequente oorzaak van chronische pancreatitis is overmatig alcohol gebruik.

2. Staging

Ongeveer 60%–70% van de pancreaskankers ontwikkelen in de pancreaskop,

20%–25% in het lichaam en de staart, en de overige 10%–20% diffuus in de pancreas. Tumoren in het lichaam of de staart worden dikwijls in een meer gevorderd stadium gediagnosticeerd dan deze in de kop, omdat deze in de kop al snel obstructieve icterus kunnen geven.

Frequentste symptomen bij diagnose-stelling zijn: geelzucht, abdominale pijn, gewichtsverlies, steatorree, en nieuwe diagnose van diabetes.

- 95% van de pancreas kankers zijn adenocarcinomas
- Mucineuse letsels van de pancreas kunnen maligne ontaarden.

Meeste frequente precursoren zijn microscopische PanIN, gevolgd door IPMN en mucineus cystisch neoplasma.

TNM classificatie

Exocrine pancreatic cancer TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> . This includes high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIn-3), intraductal papillary mucinous neoplasm with high-grade dysplasia, intraductal tubulopapillary neoplasm with high-grade dysplasia, and mucinous cystic neoplasm with high-grade dysplasia.
T1	Tumor ≤2 cm in greatest dimension
T1a	Tumor ≤0.5 cm in greatest dimension
T1b	Tumor >0.5 and <1 cm in greatest dimension
T1c	Tumor 1 to 2 cm in greatest dimension
T2	Tumor >2 and ≤4 cm in greatest dimension
T3	Tumor >4 cm in greatest dimension
T4	Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery, regardless of size

Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one to three regional lymph nodes
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes

Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Any N	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Deze stadiëring is van toepassing op de exocriene pancreastumoren, niet op de endocriene of carcinoïed tumoren.

3. Diagnostiek

Bloedname met CA 19-9 bepaling

Goed als prognostische factor (vb. preoperatief serum CA 19.9 van ≥ 500 UI/ml toont duidelijk slechte prognose na heekunde). Geen diagnostische test, gezien ook gestegen bij andere oorzaken van cholestase

CT scan (thorax-abdomen)

EUS +/- FNAC: minder sensitief voor beoordeling van lymfeklieraantasting, maar zeer waardevol voor detectie van vasculair invasie (sensitivity 85%, specificity 91%), en het bepalen van resecabiliteit (Se 90%, Sp 86%). + voordeel van mogelijkheid tot punctie via fine-needle aspiration (FNA).

MRI scan en cholangiografie

Zelfde waarde als CT scan (tenzij voor differentiatie leverletels), maar voorkeur onderzoek voor cystische letsels van de pancreas en nazicht van de biliare anatomie.

PET scan

zo twijfel over meta's op afstand

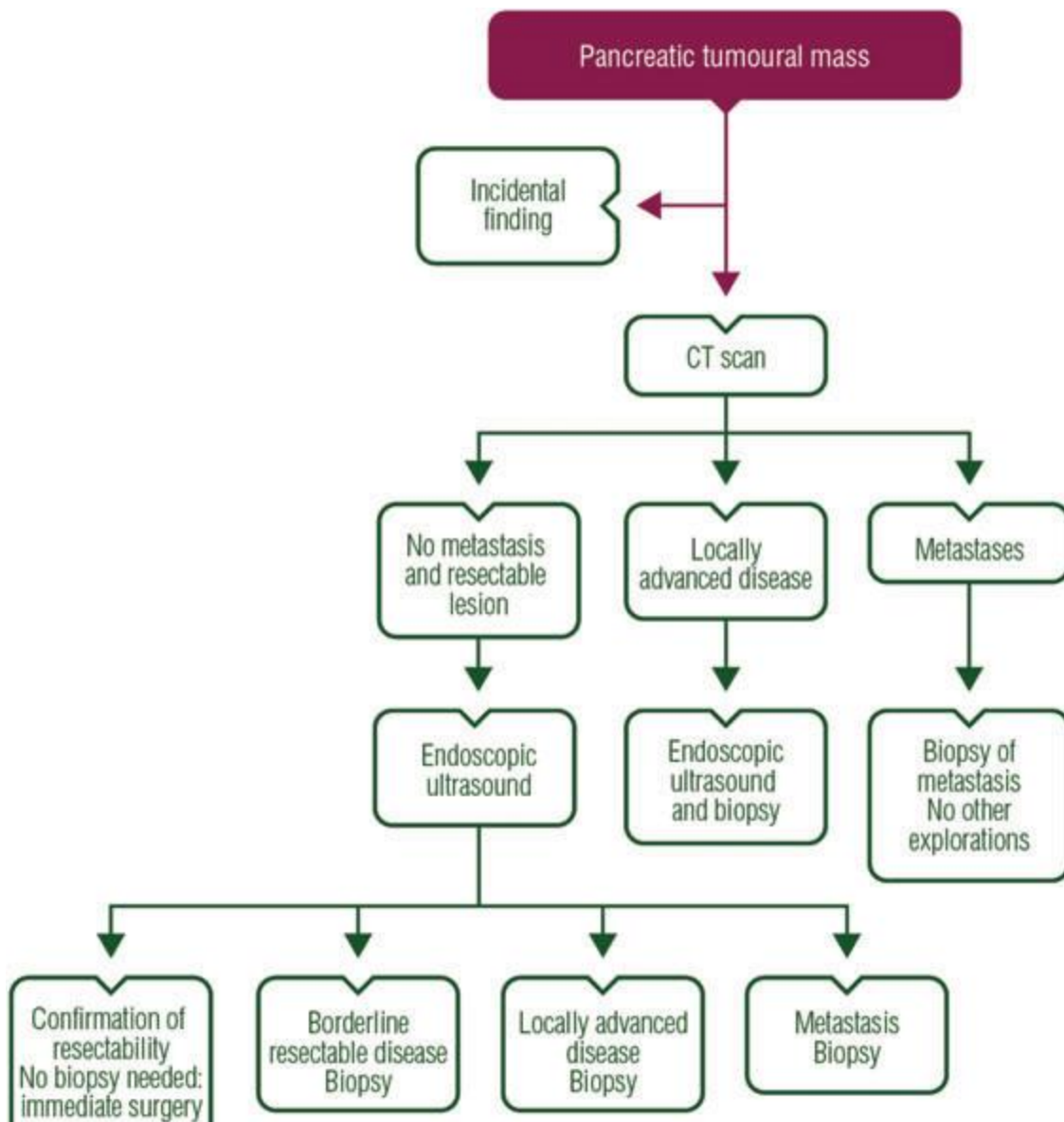
Preoperatieve laparoscopie

bij twijfel (oa over peritoneale ziekte)

Biomarker testing

In geselecteerde groepen immunohistochemistry IHC, polymerase chain reaction PCR en next-generation sequencing NGS om volgende zaken te detecteren :

- Gen fusions : ALK, NRG1, NTKR en ROS1
- Vooral gen mutaties : BRAF, BRCA1, BRCA2, HER2, KRAS, PALB2 en mismatch repair MMR



Na de staging kunnen de tumoren opgedeeld worden in 4 groepen:

- Resectable
- Borderline resectable
- Locally advanced
- Gemetastaseerd

Bij diagnosestelling, is slechts 15-20% van de patiënten resectabel.

Voor de arteriële vaatstructuren:

Vessel-tumour contact < 180° zonder deformatie van de vaten

Vessel-tumour contact > 180° zonder deformatie van de vaten

Vessel-tumour contact > 180° met deformatie van de vaten

Voor de veneuze vaatstructuren:

1 extra situatie: 'tear drop' deformatie thv tumor contact (distortion).

Elke vaatstructuur (AMS/arteria mesenterica superior-truncus coeliacus-common arteria hepatica) moet afzonderlijk en grondig bestudeerd worden gezien het chirurgisch belang.

De vena porta en de vena mesenterica superior zijn 2 belangrijke grote vaatstructuren en ook hier moet elke deformatie/thombus of invasie beschreven worden.

Andere criteria van belang voor de beslissing tot heekunde:

- Performance status
- Voedingsstatus
- Medische comorbiditeit
- Gevorderde leeftijd is geen contra-indicatie voor elke behandeling (chemo, heekunde, RT) !

4. Behandeling

Behandeling van gelokaliseerde ziekte

Heelkundige resectie is enige curatieve behandeling (bij < 20% mogelijk).

Doel: R0 resectie (negatieve snedevlakken).

Enkel patiënten met preoperatief hoge waarschijnlijkheid op R0 resectie zijn de echt goede kandidaten.

Resectie criteria (tabl 3, NCCN guidelines):

Contactvlak van de tumor en vasculaire structuren is van belang.

Resectability status	Arterial	Venous
Resectable	No arterial tumour contact [coeliac axis (CA), superior mesenteric artery (SMA), or common hepatic artery (CHA)]	No tumour contact with the superior mesenteric vein (SMV), or portal vein (PV) or <math><180^\circ</math> contact without vein contour irregularity
Borderline resectable	<p>Pancreatic head/uncinate process</p> <ul style="list-style-type: none">• Solid tumour with CHA without extension to coeliac axis or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction• Solid tumour contact with the SMA $\leq 180^\circ$• Presence of variant arterial anatomy (e.g. accessory right hepatic artery) and the presence and degree of tumour contact should be noted if present as it may affect surgical planning <p>Pancreatic body/tail</p> <ul style="list-style-type: none">• Solid tumour contact with the CA of $\leq 180^\circ$• Solid tumour contact with the CA of $>180^\circ$ without involvement of the aorta and with intact and uninvolved gastroduodenal artery (some members prefer these criteria to be in the unresectable category)	<ul style="list-style-type: none">• Solid tumour contact with the SMV or PV of $>180^\circ$, contact of $\leq 180^\circ$ with contour irregularity of the vein or thrombosis of the vein but with suitable vessels proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction• Solid tumour contact with the inferior vena cava (IVC)
Unresectable	<ul style="list-style-type: none">• Distant metastases <p>Pancreatic head/uncinate process</p> <ul style="list-style-type: none">• Solid tumour contact with SMA $>180^\circ$• Solid tumour contact with the CA $>180^\circ$• Solid tumour contact with the first jejunal SMA branch <p>Body and tail</p> <ul style="list-style-type: none">• Solid tumour contact with the SMA and CA• Solid tumour contact with the CA and aorta	<p>Pancreatic head/uncinate process</p> <ul style="list-style-type: none">• Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus)• Contact with most proximal draining jejunal branch into SMV <p>Body and tail</p> <ul style="list-style-type: none">• Unreconstructible SMV/PV due to tumour involvement or occlusion (can be due to tumour or bland thrombus)

Heelkundige principes:

1. Beslissingen over de diagnostische onderzoeken en resecteerbaarheid worden multidisciplinair genomen.
2. Resecties worden uitgevoerd door teams die jaarlijks een belangrijk aantal pancreasresecties uitvoeren.

Nieuwe NCCN guidelines 2/2021 :

Pancreasresecties moeten uitgevoerd worden in zogenaamde high-volume centers; dwz ziekenhuizen die minstens 15-20 procedures per jaar uitvoeren.

Daarom is er een samenwerkingsovereenkomst tussen ZOL Genk en Jessa Hasselt zodat aan dit criterium kan worden voldaan.

Type heekkunde hangt af van de locatie en grootte van de tumor:

- Kop → pancreatoduodenectomy (whipple procedure)

Dissectie van de rechter hemi-circumference van de SMA rechts op de truncus coeliacus wordt aanbevolen voor verbetering van R0 resectie.

Bij veneuze invasie: compleet veneuze resectie (PV of SMV) gevolgd door reconstructie voor R0 resectie is mogelijk, doch frequent minder R0 resectie en slechtere prognose, zo dit nodig is.

Arteriële resecties tijdens whipple zorgen voor meer morbiditeit en mortaliteit, en worden niet aanbevolen.

Vriescoupes van snedevlakken, van pancreasnek en ductus choledochus, worden aanbevolen.

7 randen dienen gedetecteerd en tumorvrij te zijn voor R0 resectie (identificatie door chirurg): anterior, posterior, medial, superior mesenteric groove, SMA, pancreas snedevlak, galweg, en enterisch (duodenaal).

- Staart of lichaam → distale pancreatectomie (lichaam + staart) en miltresectie.

Radicale anterograde modulaire pancreatosplenectomy met dissectie van de linker hemi-circumference van SMA, tot de linker zijde van truncus coeliacus, wordt aanbevolen voor bekomen van R0 resectie.

Sommige recente studies toonden aan de minimaal invasieve technieken (zoals laparoscopie) de morbiditeit na pancreatectomies kunnen reduceren zonder negatieve impact op de outcome..

Lymfadenectomie

Extended lymfadenectomie wordt niet aanbevolen.

Wel een standaard lymfadenectomie, met resectie volgens meerdere klierstreken (5,6,8a, 12b, 12c, 13a, 14a en 14b, 17a en 17b).

≥ 15 lymfeklieren dienen geresecteerd te worden voor correcte pathologische staging.

Preoperatieve galdrainage:

Routine stenting wordt niet aanbevolen gezien vaststelling van verhoogd aantal complicaties.

Enkel ERCP met stenting preoperatief, zo icterus met actieve cholangitis, of bij patiënten waarbij de heilkunde niet binnen de twee weken kan gepland worden.

Adjuvante therapie na heilkundige resectie:

Voorkeur voor adjuvant modified Folfirinox (voor personen met PS 0 of 1) gedurende 6 maanden

Alternatief Gemcitabine

Behandeling van borderline resectable – locally advanced tumoren.

30-40% van de patiënten met tumor enkel thv de pancreas, zijn toch niet resecabel meestal tgv vasculaire invasie = borderline resectabele tumoren.

Behandeling van niet-resectabele ziekte/(truly) locally advanced pancreastumor.

Neo-adjuvante therapie met nadien MOC herevaluatie ter bespreking operabiliteit

Chemotherapie opties :

- Folfirinox (modified Folfirinox) voor personen met PS 0 of 1
- Alternatief Gemcitabine – albumine bound paclitaxel (Abraxane)
- Bij personen met BRAC 1 of 2 mutatie : reageren goed op platinum-gebaseerde schema's : Folfirinox of gemcitabine met cisplatinum

Ev kunnen deze opties gevolgd worden door chemoradiotherapie

Behandeling van gemetastaseerde ziekte.

Frequent nood aan andere interventies vooraleer opstarten van chemotherapie:

- biliaire obstructie → metalen stent via ERCP
- duodenale obstructie → expandable metalen stent (voorkeur boven heelkunde).
- malnutritie
- pijn (coeliacus pijn → coeliacus plexus block/CPB, radiotherapie). CPB enkel zo persisterende pijnklachten onder systemische analgesie of nood aan te hoge dosissen én zo relatief nog goede algemene toestand.

1ste lijn chemotherapie

Voor personen met goede PS 0 of 1

- Folfirinox
- Gemcitabine abraxane
- Evt Cisplatinum-Gemcitabine bij BRAC1, BRAC2 of PALB2 mutaties

Bij minder goede algemene toestand/hogere leeftijd

- Gemcitabine monotherapie
- Folfox

In geselecteerde gevallen

- Pembroluzimab (voor MSI-H tumoren)
- Larotrectinib of Entrectinib (bij NTKR gen fusie positiviteit)

2de lijn chemotherapie

Na schema met 5-FU :

- Gemcitabine (+/- Abraxane)
- 5FU met liposomal irinotecan (Naliri), indien geen irinotecan voorafgaandelijk

Na schema met Gemcitabine

- Folfirinox
- Folfox
- 5FU met liposomal irinotecan