

EXOCRIENE PANCREASTUMOREN

1. Definitie, etiologie en anatomie

De meest voorkomende type pancreastumor is een adenocarcinoom (90%). Deze kanker heeft een zeer slechte prognose met een levensverwachting van ~ 5% op 5 jaar. Chirurgische resectie is de enige definitieve behandelingsvorm met een 5 jaar overleving (na resectie) van ~ 20%, maar dit is slechts haalbaar bij 15-20% van de patiënten.

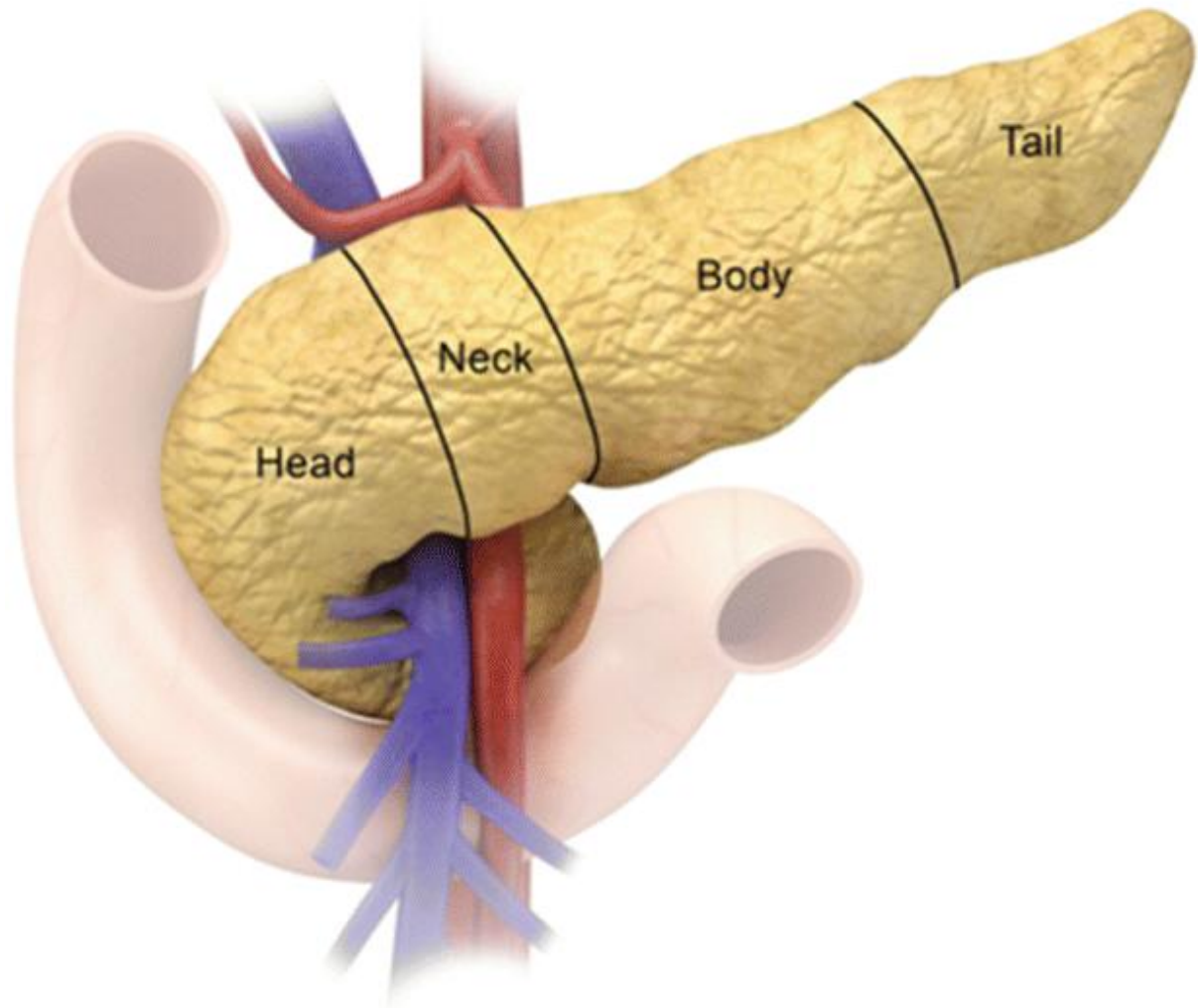
Belangrijke risicofactoren voor ontwikkelen van pancreascarcinoom zijn:

- Roken
- Obesitas
- Alcoholabusus
- Chronische pancreatitis
- Sommige pancreasadenocarcinomata ontstaan uit pre-neoplastische cysten van de pancreas zoals IPMN en mucineuze cysten.

Meer dan 80% van de pancreascarcinomen zijn te wijten aan sporadische mutaties, slechts een kleine fractie (<10%) wordt veroorzaakt door aangeboren germline mutaties (BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2, and DNA mismatch repair genes).

Familiale 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:



-Tumoren van de kop (= head, 75%): rechts van de linkerrand van de v. mesenterica superior, processus uncinatus is deel van de kop.

-Tumoren van het lichaam (= body, 17%-26%): tussen de linkerrand van de v. mesenterica superior en de linkerrand van de aorta.

-Tumoren van de staart (= tail, 17%-26%): tussen de linkerrand van de aorta en de milthilus.

2. Staging/bilan

Oncologisch bilan

- Anamnese en klinisch onderzoek (inclusief familiale anamnese)
- Labo: standaard, CEA + CA 19.9, TSH, virale serologie, DPYD genotypering. Eventueel chromogranine A zo mogelijkheid van neuro-endocriene tumor.
- Echo-endoscopie ter evaluatie van de relatie met de grote vaten en de aanwezigheid van pathologische adenopathieën. Eventueel punctie zo diagnostisch probleem.
- CT thorax/abdomen met specifieke aandacht voor relatie van de tumor met vaatstructuren
- MRI lever/pancreas: exclusie micrometastasen lever en uitgebreidheid primaire tumor

3. TNM-classificatie (8^e editie)

TNM eighth edition

T (primary tumour)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> ^a
T1	Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T1a	Tumour 0.5 cm or less in greatest dimension
T1b	Tumour greater than 0.5 cm and no more than 1 cm in greatest dimension
T1c	Tumour greater than 1 cm but no more than 2 cm in greatest dimension
T2	Tumour more than 2 cm but no more than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 4 cm in greatest dimension
T4	Tumour involves coeliac axis, superior mesenteric artery and/or common hepatic artery
N (regional lymph nodes)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastases in 1 to 3 regional lymph node(s)
N2	Metastases in 4 or more regional lymph nodes
M (distant metastasis)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

PC, pancreatic cancer; TNM, tumour–node–metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

^aTis also includes the 'PanIN-III' classification.

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2, T3	N1	M0
III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Any N	M0
IV	Any T	Any N	M1

PC, pancreatic cancer; TNM, tumour–node–metastasis; UICC, Union for International Cancer Control.

4. Behandeling

Het beleid wordt steeds besloten op basis van de volledige oppuntstelling op het MOC-overleg. Eventuele operabiliteit wordt ingeschat a.h.v. onderstaande criteria (zie tabel).

Resectability Status	Arterial	Venous
Resectable	• No arterial tumor contact (celiac axis [CA], superior mesenteric artery [SMA], or common hepatic artery [CHA]).	• No tumor contact with the superior mesenteric vein (SMV) or portal vein (PV) or $\leq 180^\circ$ contact without vein contour irregularity.
Borderline Resectable ^b	Pancreatic head/uncinate process: • Solid tumor contact with CHA without extension to CA or hepatic artery bifurcation allowing for safe and complete resection and reconstruction. • Solid tumor contact with the SMA of $\leq 180^\circ$. • Solid tumor contact with variant arterial anatomy (ex: accessory right hepatic artery, replaced right hepatic artery, replaced CHA, and the origin of replaced or accessory artery) and the presence and degree of tumor contact should be noted if present, as it may affect surgical planning. Pancreatic body/tail: • Solid tumor contact with the CA of $\leq 180^\circ$.	• Solid tumor 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 vessel proximal and distal to the site of involvement allowing for safe and complete resection and vein reconstruction. • Solid tumor contact with the inferior vena cava (IVC).
Locally Advanced ^{b,c}	Head/uncinate process: • Solid tumor contact $>180^\circ$ with the SMA or CA. Pancreatic body/tail: • Solid tumor contact of $>180^\circ$ with the SMA or CA. • Solid tumor contact with the CA and aortic involvement.	• Unreconstructible SMV/PV due to tumor involvement or occlusion (can be due to tumor or bland thrombus).

Operabele ziekte

Zo geen metastasen, geen invasie van a. hepatica en/of a. mesenterica superior en geen trombus in v. porta

Het type chirurgie wordt bepaald door de localisatie en de uitbreiding van de tumor.

Doel= R0 resectie

- Tumor in de kop: Whipple- procedure met uitruiming van de klierstations ter hoogte van de pyloor, a. mesenterica superior rechts, de leverhilus en aortocavaal wordt beoogd.
- Tumor in lichaam en staart: radicaal anterograde modulaire pancreatosplenectomie met uitruiming van de klierstations langs de arteria lienalis en pancreasstaart.

Adjuvante therapie met

- mFOLFIRINOX gedurende (3-)6 maanden.
- gemcitabine–capecitabine (alternatief voor meer fraile patiënten (> 75j, ECOG 2)) gedurende (3-)6 maanden
- Gemcitabine mono (enkel bij erg fraile patiënten) gedurende 3-6 maanden

Borderline resecabele ziekte

Neoadjuvante chemotherapie met

- mFOLFIRINOX
- (Gemcitabine +/- capecitabine)

Zeldzaam: neoadjuvante chemoradiotherapie

Full-dose bestraling gecombineerd met

- Capecitabine
- 5-FU
- Gemcitabine

Herevaluatie m.b.v. CT abdomen/ MRI bovenbuik ten vroegste 4-6 weken na einde (radio)chemotherapie

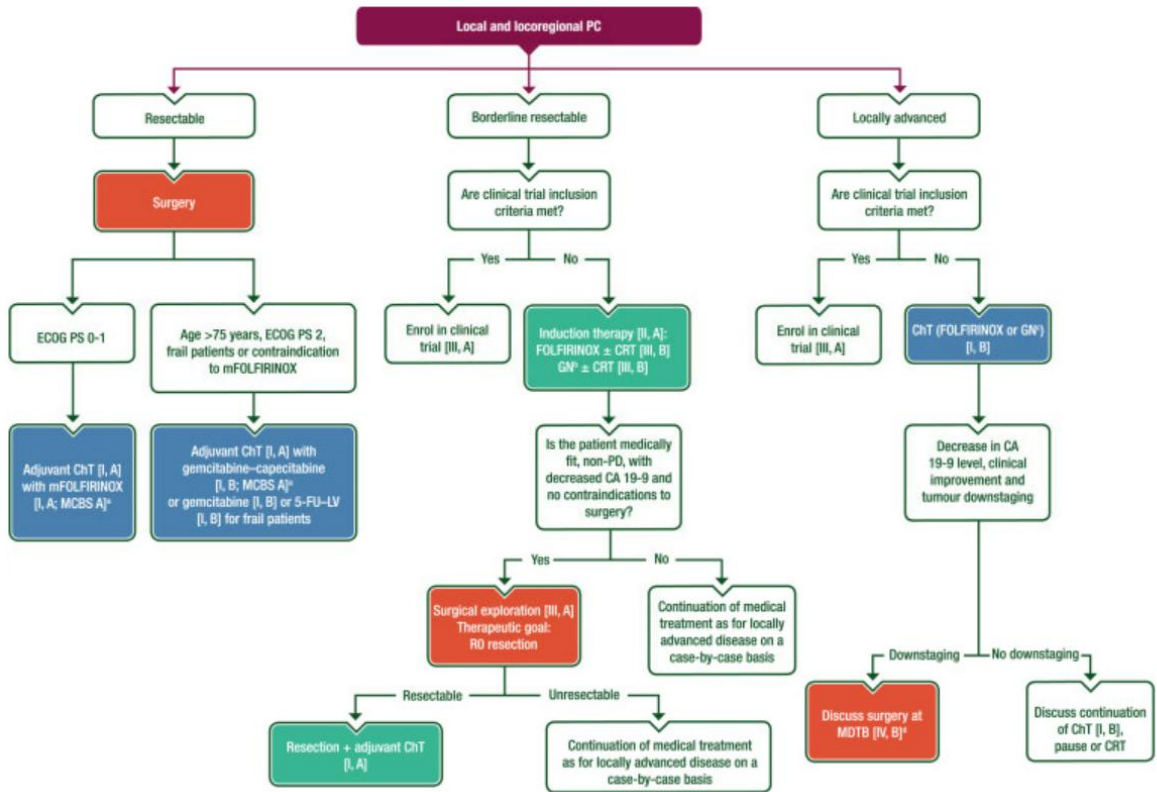
Nadien chirurgische resectie met doel R= 0

Locally advanced ziekte

Chemotherapie met

- mFOLFIRINOX
- Gemcitabine + nab-paclitaxel (of capecitabine)

Evaluatie na 3-6 maanden via MOC of er sprake is van downstaging met mogelijkheid tot chirurgisch resectie. Cave aanzienlijk risico op recidief.



Geavanceerde ziekte

Eerstelijns chemotherapie met

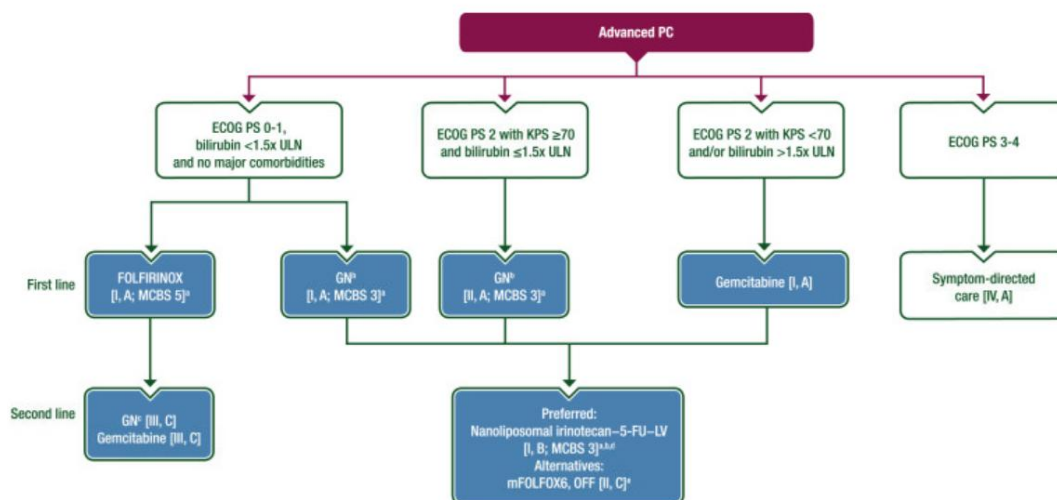
- mFOLIRINOX of gemcitabine + nab-paclitaxel bij ECOG 0-1 en bilirubine < 1,5 mg/dl.
- Gemcitabine + nab-paclitaxel geselecteerde ECOG 2 met forse tumor load.
- Gemcitabine mono vanaf ECOG 2

Tweede lijn chemotherapie

- mFOLFOX of nal-IRI/5FU bij patiënten met progressie onder gemcitabine gebaseerde chemotherapie. (ECOG 0-2)
- Gemcitabine (+/- nab-paclitaxel) bij patiënten met progressie onder mFOLFIRINOX.

Derde lijn therapie

- Best supportive care



Supportief

- Biliaire obstructie → metalen stent via ERCP
- Duodenale obstructie → expandable metalen stent (voorkeur boven heelkunde).
- Pijn (coeliacus pijn → coeliacus plexus block/CPB, radiotherapie).

Targeted therapie bij metastatische ziekte

Bij aanwezigheid van metastasen altijd moleculaire analyse (NGS en TRK analyse) aanvragen.

BRCA-mutatie (via germline panel)

- Platinum-gebaseerde chemotherapie: zo respons/stabilisatie na 4 maanden switch naar onderhoudstherapie met PARP inhibitor (olaparib).

MSI-H/dMMR tumoren

- Pembrolizumab in 2de of 3de lijn.

NTRK fusie-gen

- larotrectinib or entrectinib

