

Resectie van lokaal gevorderd pancreascarcinoom na inductie-FOLFIRINOX-chemotherapie: nieuwe ontwikkelingen

Resection of locally advanced pancreatic cancer after induction FOLFIRINOX chemotherapy: new developments

E. van Veldhuisen, BSc¹, drs. L.J. Brada^{1,2}, drs. M.S. Walma^{1,2}, prof. dr. I.Q. Molenaar², dr. K.P. van Lienden³, dr. J.W. Wilmink⁴, prof. dr. M.G. Besselink¹, prof. dr. O.R. Busch¹

SAMENVATTING

Lokaal gevorderd pancreascarcinoom (LAPC) wordt gekenmerkt door tumoringroei in vitale omliggende structuren, zonder afstandsmetastasen, waardoor een radicale resectie bij diagnose niet mogelijk is. Sinds het gebruik van FOLFIRINOX is bij ten minste 10% van deze patiënten na de chemotherapie toch een resectie mogelijk. Niet-gerandomiseerde studies tonen een mediane overleving van ongeveer 30 maanden bij deze geselecteerde groep patiënten.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:290-6)

SUMMARY

Locally advanced pancreatic cancer (LAPC) is characterized by local tumor involvement of vital structures, without metastases, prohibiting a potentially radical resection at diagnosis. Since the use of FOLFIRINOX chemotherapy, at least 10% of these patients can still undergo a resection. Previous non-randomized studies have shown a significant survival benefit, with a median survival of about 30 months in these selected patients.

INLEIDING

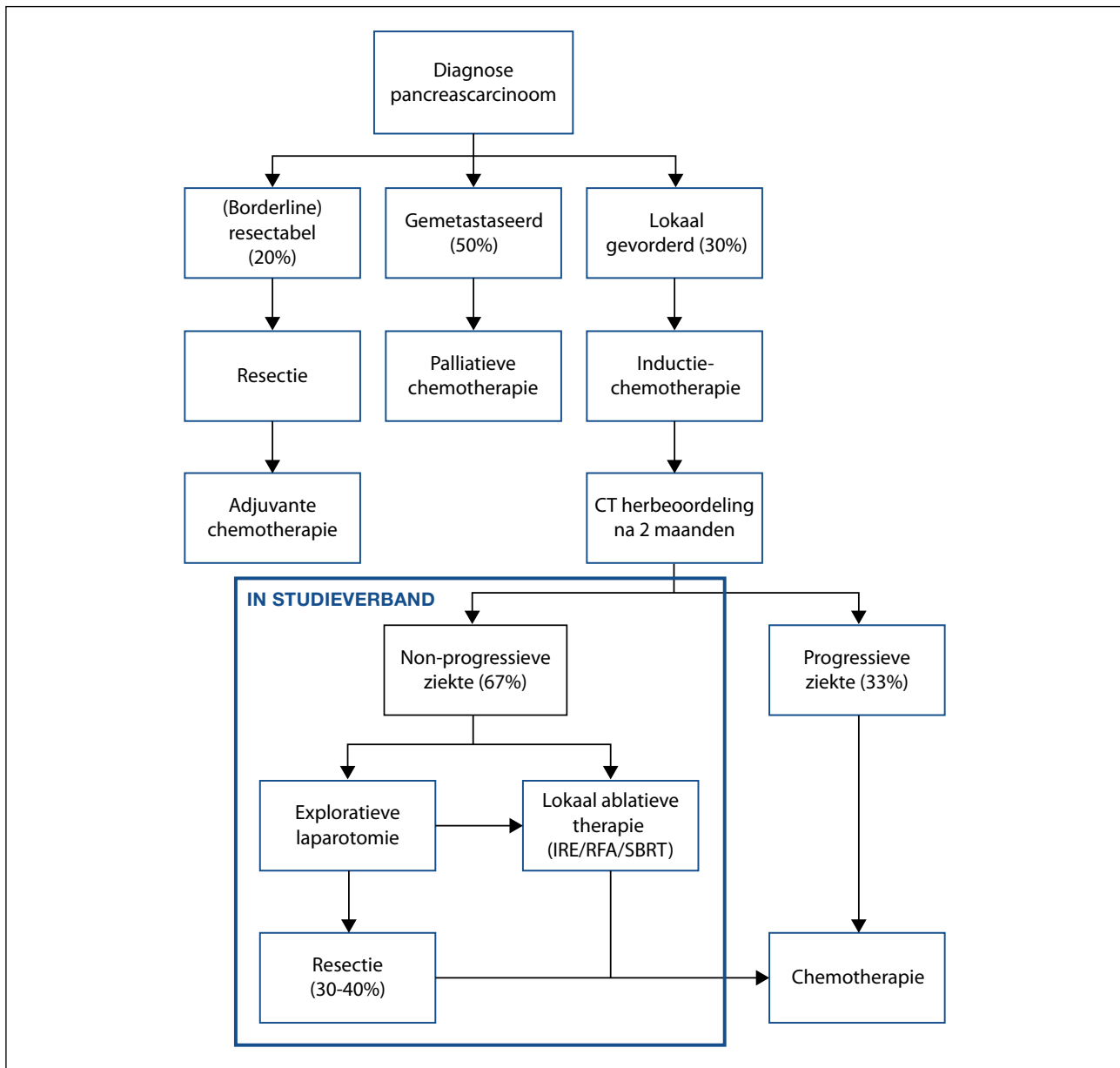
Het pancreascarcinoom is één van de meest agressieve vormen van kanker met slechts een beperkt aantal behandel-mogelijkheden. De huidige vijfjaarsoverleving is hierdoor minder dan 9% en is de afgelopen jaren nauwelijks gestegen.¹ Momenteel is de beste mogelijkheid voor langetermijn-overleving een resectie gecombineerd met (adjuvante) chemotherapie.² Na een resectie is de gemiddelde overleving van deze patiënten in Nederland 18 maanden.⁴ Daarbij komt slechts 10-20% van de patiënten bij diagnose in aanmerking

voor een resectie.^{3,4} Dit komt doordat symptomen doorgaans pas laat optreden, waarbij de ziekte vaak al in een gevorderd stadium aanwezig is. Bij 40-50% van de patiënten is al sprake van gemetastaseerde ziekte bij diagnose en de overige 30% wordt gediagnosticeerd met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom (LAPC).³ Er is volgens de Dutch Pancreatic Cancer Group-criteria (www.dpcg.nl) bij diagnose sprake van LAPC wanneer er geen afstandsmetastasen zijn, maar de tumor niet-resectabel is vanwege >90° betrokkenheid van de truncus coeliacus, arteria hepatica of arteria mesenterica su-

¹afdeling Chirurgie, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, ²afdeling Chirurgie, Regionaal Academisch Kankercentrum Utrecht, Universitair Medisch Centrum Utrecht en St Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, ³afdeling Radiologie, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam, ⁴afdeling Medische Oncologie, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. O.R. Busch, hepato-pancreato-biliair chirurg, afdeling Chirurgie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel.: 020 732 27 70, e-mailadres: o.r.busch@amc.nl
Belangenconflict en financiële ondersteuning: E. van Veldhuisen, M.S. Walma, I.Q. Molenaar, K.P. van Lienden, J.W. Wilmink, M.G. Besselink en O.R. Busch: research grant(s) van KWF Kankerbestrijding.

Trefwoorden: inductietherapie, FOLFIRINOX, LAPC, resectie

Keywords: induction therapy, FOLFIRINOX, LAPC, resection



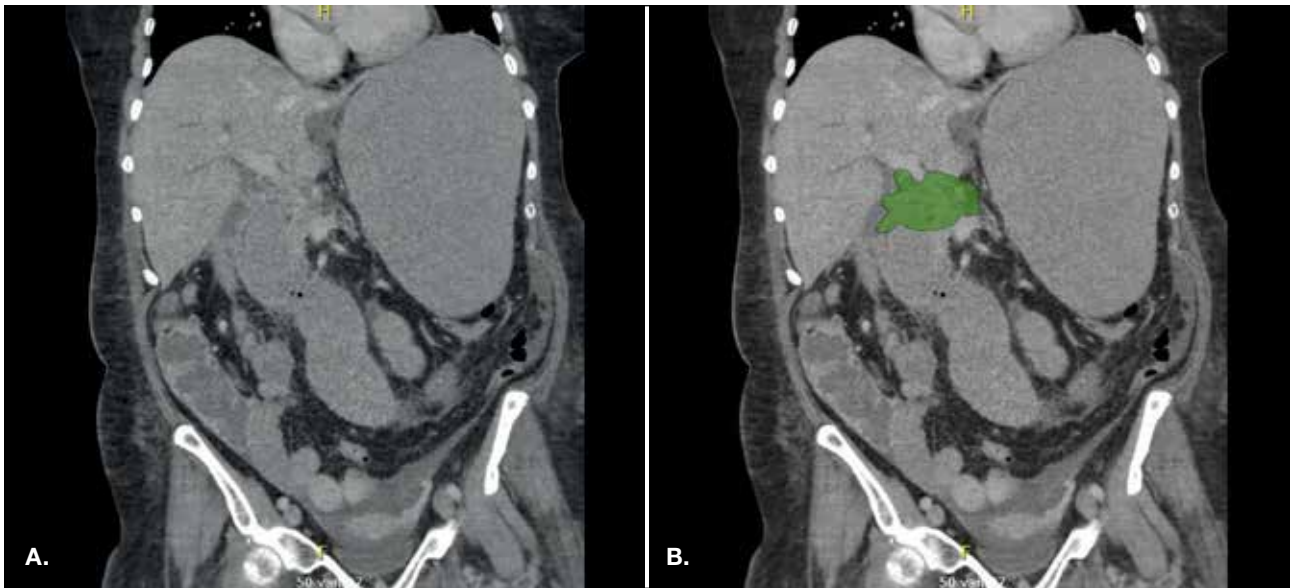
FIGUUR 1. Behandeling van pancreascarcinoom in Nederland.

perior en/of $>270^\circ$ betrokkenheid van de vena mesenterica superior of vena portae.⁵ In een ongeselecteerde populatie is de gemiddelde overleving van patiënten gediagnosticeerd met LAPC ongeveer 11 maanden.⁶

De huidige standaardbehandeling bij LAPC bestaat uit chemotherapie en is gericht op kwaliteit van leven en het verbeteren van de overleving. Er wordt daarbij vaak een keuze gemaakt tussen FOLFIRINOX, gemcitabine met nab-paclitaxel of gemcitabine-monotherapie. Een deel van deze patiënten zal, in studieverband, na 2-4 maanden chemotherapie alsnog in aanmerking komen voor een exploratieve laparotomie met intentie tot resectie van de tumor.⁶ Vooral na FOLFIRINOX-chemotherapie zijn de resultaten veelbelovend en vond een recente systematische review bij LAPC een resec-

tiepercentage van ongeveer 25%.⁷ Indien er na 2-4 maanden chemotherapie sprake is van stabiele ziekte, maar een resectie toch niet mogelijk is gebleken, komt een deel van deze patiënten mogelijk in aanmerking voor experimentele lokaal ablatieve behandeling. Dit zijn onder andere radiofrequente ablatie (RFA), irreversibele elektroporatie (IRE, nanoknife®) en stereotactische radiotherapie (SBRT), zie Figuur 1.⁸ Momenteel wordt de effectiviteit van deze lokale behandelingen in (gerandomiseerde) studies onderzocht.

Het effect van FOLFIRINOX-inductiechemotherapie blijkt helaas met conventionele beeldvorming niet goed meetbaar.^{9,10} Dit komt doordat op een CT-scan geen onderscheid kan worden gemaakt tussen vitaal tumorweefsel en fibrose na chemotherapie. Het selecteren van patiënten voor chirurgische ex-



FIGUUR 2. CT-scan bij diagnose.

CT-scan voor start van chemotherapie. Er wordt een grote inhomogene massa herkend in de pancreaskopregio, met uitgebreide betrokkenheid van het vena portae-vena mesenterica superior confluens-gebied. Derhalve werd de tumor niet-resectabel geacht.

ploratie en/of lokale behandeling is hierdoor niet eenvoudig. Dit overzichtsartikel beschrijft de huidige literatuur met betrekking tot LAPC en FOLFIRINOX-chemotherapie en deelt de ervaring vanuit enkele ervaren pancreascentra in Nederland.

CASUÏSTIEK

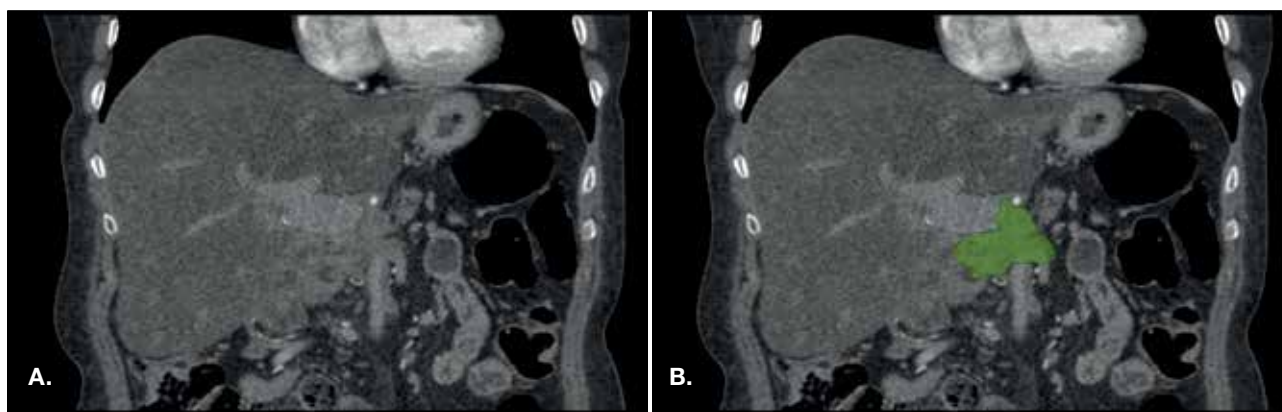
Een 64-jarige vrouw presenteert zich met stille icterus op basis van een pancreaskopcarcinoom. De CT-scan toont een hypodense massa in de pancreaskopregio met veneuze tumorbetrokkenheid (zie *Figuur 2*). Er wordt elders besloten tot chirurgische exploratie. Tijdens de exploratie worden vriescoupes afgenomen van het weefsel rondom de vena portae, die ductaal adenocarcinoom tonen. Er wordt vastgesteld dat de tumoringroei te uitgebreid is om technisch te kunnen reconstrueren, derhalve wordt de diagnose niet-resectabel pancreascarcinoom gesteld. Er wordt een palliatieve biliaire bypass aangelegd. Hoewel patiënte tot tweemaal toe een re-laparotomie ondergaat in verband met complicaties, herstelt zij uiteindelijk goed. Na herstel start patiënte met FOLFIRINOX-chemotherapie. Wegens forse maag-darmklachten wordt de dosis FOLFIRINOX na de eerste kuur verlaagd met 25%. Na vijf kuren FOLFIRINOX wordt zij geëvalueerd voor mogelijk lokale behandeling in studieverband in het Amsterdam UMC (locatie AMC).

Een evaluatie-CT-scan toont een matig afgrensbare tumor in de pancreaskop, die in omvang minimaal is afgenomen vergeleken met de uitgangsscan (zie *Figuur 3*). Tevens worden nog tumoruitlopers langs de arteria hepatica propria gezien met volledige omvatting van deze arterie zoals vastgesteld bij

eerdere exploratie, maar zonder aanwijzingen voor een significante stenosering. Er wordt besloten tot chirurgische exploratie voor eventueel lokale behandeling met IRE in studieverband. Peroperatief worden meerdere bipten ingestuurd van het weefsel rondom de arteria hepatica, die alle negatief blijken voor maligniteit. Er wordt derhalve besloten tot resectie door middel van een pancreatoduodenectomie (Whipple-operatie) met een partiële venaportae-resectie en reconstructie. Postoperatief herstelt patiënte zonder complicaties. Histopathologisch onderzoek toont een radicale (R0) resectie zonder lymfekliermetastasen (0 van de 11). Het resectiepreparaat toont een goede respons op de chemotherapie. Het pancreasweefsel is grotendeels ingenomen door een celarm, fibreus weefsel waarin enkele eilandjes van Langerhans. Hierin op grote afstand van elkaar gelegen groepjes van vitale buisvormende atypische epitheliale cellen, omgeven door desmoplastisch stroma.

Adjuvant wordt patiënte behandeld met nog eens zeven kuren FOLFIRINOX in gereduceerde dosis (75%). Na de eerste kuur wordt zij opgenomen wegens neutropenie en koorts op basis van een urineweginfectie (graad 3-toxiciteit). Verdere dosisreductie van kuur 2 tot 6 tot 50% was noodzakelijk wegens leukopenie en trombopenie. De zesde kuur wordt tevens uitgesteld wegens leukopenie.

Ruim twee jaar na de initiële resectie blijkt sprake van een recidief of nieuw pancreascarcinoom in de resterende pancreasstaart, waarvoor patiënte opnieuw wordt behandeld met acht kuren FOLFIRINOX. Een evaluatie-CT-scan toont volgens de RECIST-criteria stabiele ziekte, waarna wordt be-



FIGUUR 3. CT-scan na twee maanden FOLFIRINOX.

CT-scan na twee maanden FOLFIRINOX toont RECIST-stabiele ziekte. De vaatbetrokkenheid is conform de CT-scan bij diagnose. Er werd een exploratieve laparotomie verricht voor eventuele lokale ablatie in studieverband. Peroperatief bleek de tumor resectabel en werd een pancreatoduodenectomie verricht.

sloten tot re-exploratie, waarbij een completerende pancreasstaartresectie wordt verricht. Postoperatief herstelt patiënte goed en histopathologisch onderzoek toont een R0-resectie. Momenteel vertoont zij, bijna vier jaar na diagnose, geen tekenen van een recidief, heeft zij een goede kwaliteit van leven met diabeteszorg, is sociaal zeer actief en tevreden met de uitkomst van haar behandeling.

FOLFIRINOX-CHEMOTHERAPIE

FOLFIRINOX is voorbehouden aan patiënten in goede klinische conditie (WHO 0-1) met een ongestoorde nier-, beenmerg- en leverfunctie. Voorafgaand aan de behandeling dient de diagnose pancreascarcinoom pathologisch te worden bevestigd. Doorgaans wordt dit verricht door middel van endoscopische echo met punctie of via een percutane punctie met CT-geleiding. Het protocol voor toediening van FOLFIRINOX is als eerste beschreven in een gerandomiseerde studie van Conroy et al., die de werkzaamheid van FOLFIRINOX versus gemcitabine evalueerde bij 342 patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom.¹¹ FOLFIRINOX bleek superieur ten opzichte van gemcitabine, met een verschil in mediane overleving van ruim vier maanden (11,1 versus 6,8 maanden). Hoewel gerandomiseerde studies naar FOLFIRINOX bij LAPC ontbreken, hebben diverse observationele studies inmiddels een verbeterde overleving laten zien.¹² Hierdoor wordt FOLFIRINOX door velen gezien als de standaardbehandeling voor LAPC. Andere lokale behandelmogelijkheden, zoals RFA, IRE en SBRT voor patiënten die ondanks FOLFIRINOX niet-resectabel blijven, zijn nog experimenteel en worden als alternatieven momenteel in studieverband onderzocht.

De toediening van FOLFIRINOX bestaat uit tweewekelijkse cycli van oxaliplatine, leucovorine, irinotecan en fluorouracil.

Bij ongeveer 50% van de patiënten wordt graad 3- en 4-toxiciteit gezien.¹³ Veelal betreft dit hematologische toxiciteit (neutropenie), maag-darmklachten of ernstige vermoeidheid. De praktijk leert dat in de loop van de behandeling vaak dosisreducties worden toegepast om de bijwerkingen zo veel mogelijk te beperken. Een eerdere studie suggereerde dat de werkzaamheid van FOLFIRINOX ondanks nagenoeg routinematige dosisreductie behouden blijft.¹³ Wanneer FOLFIRINOX na dosisreductie goed wordt verdragen, kan in principe een schema van in totaal 12 kuren worden gevolgd. Indien preoperatief vier kuren FOLFIRINOX zijn gegeven, zullen er nog acht postoperatief volgen. Toekomstige studies zullen de effectiviteit en timing van een eventuele exploratie evenals de duur van de chemotherapie en de waarde van adjuvante therapie in deze setting moeten aantonen.

RESECTIES NA FOLFIRINOX

Sinds het gebruik van FOLFIRINOX voor LAPC neemt het aantal resecties bij patiënten met LAPC na inductiechemotherapie gestaag toe. Een onlangs verschenen systematische review van Suker et al. analyseerde het aantal patiënten met LAPC die na FOLFIRINOX-chemotherapie een resectie konden ondergaan. Een gepoolde analyse van voornamelijk observationele studies bij 392 patiënten toonde een gemiddeld resectiepercentage aan van 26%, variërend van 0-43%, met bij 74% microscopisch radicale (R0) resecties.¹² De eerste Nederlandse studie met FOLFIRINOX bij LAPC was de prospectieve IMPALA-studie waarbij 132 opeenvolgende patiënten met LAPC zo mogelijk werden behandeld met chemotherapie om vervolgens te worden geëvalueerd voor IRE-behandeling. In totaal werden 93 patiënten (70%) behandeld met chemotherapie, van wie 61 patiënten (46% van alle patiënten met LAPC, 66% van patiënten gestart met

chemotherapie) FOLFIRINOX. Bij herstadiëring hadden 59 patiënten (64%) non-progressieve ziekte. Uiteindelijk ondergingen 14 patiënten (11% van alle 132 patiënten) een resectie met een mediane overleving van 34 maanden.⁶ Inmiddels ondergingen 41 patiënten met LAPC een resectie na FOLFIRINOX in het Amsterdam UMC, locatie AMC, en het Regionaal Academisch Kankercentrum Utrecht met een mediane overleving van 29 maanden. Vergelijkbare resultaten worden gerapporteerd in twee Amerikaanse series.^{10,14} Een studie van Gemenetzi et al. suggereerde daarnaast dat het toevoegen van stereotactische radiotherapie (SBRT) aan de FOLFIRINOX-inductietherapie de kans op een resectie kan doen verbeteren.¹⁴ In Nederland is onlangs de multicenter LAPC-I-studie afgerond (inductie-FOLFIRINOX-chemotherapie gevolgd door SBRT en chirurgische exploratie) om deze bevindingen te valideren, maar deze gegevens zijn nog niet beschikbaar. Bij een klein deel van de patiënten wordt na FOLFIRINOX zelfs complete pathologische remissie bereikt, hetgeen een belangrijke voorspeller is voor een gunstige prognose. In een recente serie van het Johns Hopkins Hospital (Baltimore, Verenigde Staten) bij 186 patiënten met lokaal gevorderd en borderline resectabel pancreascarcinoom had 10% van de patiënten na acht kuren FOLFIRINOX en neoadjuvante radiotherapie complete remissie van ziekte met een gemiddelde overleving van >60 maanden.¹⁵

RESPONSEEVALUATIE

Alvorens te starten met FOLFIRINOX wordt een twee-fasen-CT thorax-abdomen verricht en serum CA19.9 bepaald om de uitgangssituatie in beeld te brengen. Belangrijk is dat er ten minste een laat-arteriële en een porto-veneuze fase wordt verricht, om de relatie van de tumor ten opzichte van de mesenteriale vaten goed te kunnen beoordelen. In enkele centra in Nederland wordt bij de diagnose LAPC standaard een diagnostische laparoscopie verricht, ter uitsluiting van eventuele peritoneaal- of levermetastasen. Aangezien in beide gevallen patiënten zouden worden behandeld met chemotherapie en het vaststellen van eventuele metastasen daardoor initieel geen behandelconsequenties heeft, zijn de meningen hierover verdeeld. Na twee maanden (vier kuren FOLFIRINOX) worden de CT-scan en het serum-CA19.9 herhaald ter evaluatie van tumorrespons. De CT-scan wordt doorgaans beoordeeld volgens de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST).¹⁶ Volgens RECIST-definities is sprake van partiële respons wanneer de tumor ten minste 30% slinkt in diameter en is er progressie wanneer de tumor ten minste 20% groeit in diameter of wanneer nieuwe laesies ontstaan. Er is sprake van stabiele ziekte wanneer er geen significante respons of progressie is. Het probleem van RECIST bij pancreascarcinoom is dat een

partiële respons slechts bij een klein deel (10-15%) van de patiënten met LAPC na FOLFIRINOX wordt gezien, terwijl deze respons blijkens vriescoupe-onderzoek intra-operatief veel vaker wordt vastgesteld.⁶ De kans op een resectie bij patiënten met ten minste stabiele ziekte na FOLFIRINOX betreft ongeveer 30-40%.⁶ Dit maakt dat RECIST op zichzelf geen betrouwbare voorspeller is voor respons en zeker niet voor de kans op een resectie. Hoewel de specificiteit voor een resectie van RECIST partiële respons hoog is (87%), is de sensitiviteit slechts 40%.¹⁷ Sommige internationale experts pleiten daarom voor een laagdrempelige chirurgische exploratie bij patiënten met ten minste stabiele ziekte.^{10,18} Als gevolg van deze benadering zal een groot deel van de patiënten echter onnodig een chirurgische exploratie ondergaan. Het is hierom belangrijk dat responsevaluatie na FOLFIRINOX-chemotherapie wordt verricht in een ervaren pancreascentrum. Recentelijk heeft de 'Dutch Pancreatic Cancer Group' (DPCG) een landelijk expertpanel (zie www.dpcg.nl) opgericht, om centra bij twijfel over een casus laagdrempelig advies te kunnen bieden. Dit multidisciplinaire expertpanel, bestaande uit medisch oncologen, HPB-chirurgen en abdominaal radiologen met uitgebreide ervaring op het gebied van (de behandeling van) pancreascarcinoom geeft daarnaast advies over mogelijke behandelingen in studieverband.

Naast de beeldvorming is de CA19.9-respons na FOLFIRINOX-chemotherapie een belangrijke graadmeter gebleken. Een recent gepubliceerde sub-studie van IMPALA toonde 91% sensitiviteit aan bij een daling van $\geq 30\%$ van CA19.9 als respons op inductiechemotherapie.¹⁷ Deze resultaten zijn in overeenstemming met een eerder gepubliceerde serie, die tevens aantoonde dat alle patiënten die een resectie ondergingen na neoadjuvante chemotherapie een daling lieten zien in CA19.9 van 20-50%.¹⁹ Daarnaast toonde deze studie aan dat een stijging in CA19.9 waarschijnlijk een contra-indicatie is voor chirurgische exploratie, omdat resectie onwaarschijnlijk is. Grootschalige series hierover ontbreken echter nog en validatie van deze bevindingen is noodzakelijk. Eerdere studies hebben tevens aangetoond dat de respons in CA19.9 op chemotherapie voorspellend is voor een verbeterde overleving en dat patiënten met lage preoperatieve CA19.9-waarden een hogere kans hebben op resectabiliteit.²⁰⁻²²

In Nederland worden patiënten met pancreascarcinoom ten aanzien van resectabiliteit bij diagnose geclassificeerd aan de hand van de 'Dutch Pancreatic Cancer Group'-criteria (zie *Tabel 1*). Chemotherapie (al dan niet als palliatieve of inductietherapie) is geïndiceerd bij patiënten met $>90^\circ$ arteriële en/of $>270^\circ$ veneuze tumorbetrokkenheid zonder reconstructieve mogelijkheden. Na twee maanden chemotherapie wordt de respons geëvalueerd volgens de RECIST-criteria. Patiënten met $<180^\circ$ arteriële betrokkenheid of reconstrueerbare

TABEL 1. Criteria voor lokaal gevorderd pancreascarcinoom in Nederland bij diagnose en na inductiechemotherapie.

		AMS	truncus coeliacus	AHC	VMS-VP
Bij diagnose	Niet-resectabel (minimaal één vereist)	contact >90°	contact >90°	contact >90°	contact >270° of occlusie
Na chemotherapie*	Niet-resectabel (minimaal één vereist)	contact >180°	contact >180°	contact >180°	niet reconstrueerbaar

AMS=arteria mesenterica superior, AHC=arteria hepatica communis, VMS-VP=vena mesenterica superior-vena portae.
*Te gebruiken in studieverband in ervaren pancreascentra na inductiechemotherapie.

veneuze betrokkenheid komen in aanmerking voor exploratieve chirurgie, binnen studieverband, in ervaren pancreascentra. Deze exploraties starten met een stagerings-laparoscopie, gevolgd door laparotomie en een intra-operatieve echografie om lokale tumoruitbreiding vast te stellen. De initiële resultaten van een prospectieve Nederlandse studie (IMAGE-echo) tonen de meerwaarde van intra-operatieve echografie in het vaststellen van de vaatbetrokkenheid na FOLFIRINOX-inductiechemotherapie. Bij ongeveer 30% van de patiënten wordt hierdoor de peroperatieve resectabiliteit anders beoordeeld, met doorgaans minder vaatbetrokkenheid dan de preoperatieve CT-scan suggereert.²³

LOKAAL ABLATIEVE BEHANDELING

Hoewel de resultaten van FOLFIRINOX veelbelovend zijn, zal een groot deel van de patiënten met LAPC toch niet-resectabel blijken. Voor patiënten die ten minste stabiele ziekte hebben, maar bij wie een resectie toch niet mogelijk is, worden lokaal ablatieve therapieën momenteel in studieverband onderzocht. De drie technieken die momenteel in Nederland in studieverband worden uitgevoerd zijn radiofrequente ablatie (RFA), irreversibele elektroporatie (IRE) en stereotactische radiotherapie (SBRT).

Er zijn aanwijzingen dat deze ablatieve technieken een mogelijke additionele overlevingswinst kunnen bieden wanneer deze behandelingen worden gecombineerd met systemische therapie.⁸ Gerandomiseerde gecontroleerde studies die de aanvullende waarde van deze therapieën ten opzichte van behandeling met uitsluitend chemotherapie vergelijken zijn tot op heden echter nog niet afgerond. In Nederland loopt momenteel de PELICAN-studie vanuit het Regionaal Academisch Kankercentrum Utrecht en het Amsterdam UMC (locatie AMC) in 15 ziekenhuizen. Dit is wereldwijd de enige gerandomiseerde studie die RFA plus chemotherapie vergelijkt met een behandeling bestaande uit uitsluitend chemo-

therapie en derhalve daadwerkelijk de waarde van lokaal ablatieve therapie in aanvulling op chemotherapie vast zal stellen. Patiënten die niet voor chirurgische exploratie in aanmerking komen door te uitgebreide vaatbetrokkenheid kunnen worden gerandomiseerd binnen de studie. Ook indien gedurende chirurgische exploratie de tumor niet-resectabel wordt geacht, kan peroperatief worden gerandomiseerd en tijdens dezelfde operatie RFA worden gegeven. De gerandomiseerde ANTILOPE-studie vanuit het Amsterdam UMC en Radboudumc vergelijkt twee schema's voor CT-geleide IRE bij patiënten bij wie RFA pancreas niet mogelijk is. In het Amsterdam UMC (locatie VUmc) loopt daarnaast de CROSSFIRE-studie, die percutane IRE-behandeling vergelijkt met MRI-geleide SBRT. Indien patiënten percutane IRE of SBRT ondergaan, kan een diagnostische laparoscopie voorafgaande aan deze behandelingen zinvol zijn om de aanwezigheid van occulte metastasen uit te sluiten. Overkoepelend registreert de 'Dutch Pancreatic Cancer Group' momenteel alle patiënten met LAPC om een overzicht te krijgen van de behandelingen in Nederland.

CONCLUSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEF

Bij ongeveer 25% van de patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom is na FOLFIRINOX-chemotherapie toch een resectie mogelijk. Na een resectie is de overleving van deze geselecteerde groep patiënten veelbelovend. Selectie van patiënten voor chirurgische exploratie blijft erg moeilijk, mede doordat de huidige beeldvorming na FOLFIRINOX niet langer betrouwbaar is in het voorspellen van de resectabiliteit. Hierdoor dient responsevaluatie na FOLFIRINOX in ervaren pancreascentra te gebeuren in combinatie met CA19.9-respons, diagnostische laparoscopie en intra-operatieve echografie. Indien patiënten toch niet voor een resectie in aanmerking komen, kan in studieverband lokaal ablatieve therapie worden overwogen.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Bespreek elke patiënt met lokaal gevorderd pancreascarcinoom met een ervaren pancreascentrum. Patiënten in relatief goede conditie starten met twee maanden chemotherapie, bij voorkeur FOLFIRINOX, met vooraf en na afloop een 2-fasen-CT thorax-abdomen en bepaling van CA19.9.

Na twee maanden herbeoordeling in ervaren pancreascentrum of door het DPCG-Expertpanel:

- a. Indien sprake is van maximaal 180° arteriële betrokkenheid of reconstrueerbare veneuze betrokkenheid: in studieverband diagnostische laparoscopie met aansluitend exploratie voor resectie.**
- b. Indien niet-resectabel: behandeling in studieverband in DPCG-centrum participierend in de PELICAN-studie. Als inclusie in de PELICAN-studie niet mogelijk blijkt, dan eventueel behandeling door middel van Nanoknife (ANTILope- of CROSSFIRE-studie) en daarna continueren palliatieve systeemtherapie.**
- c. Indien progressie onder FOLFIRINOX: start tweedelijnschemotherapie.**

REFERENTIES

1. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL): cijfersoverkanker.nl. Te raadplegen via <https://www.kanker.nl/bibliotheek/alveesklierkanker/wat-is/1374-overlevingscijfers-alveesklierkanker>.
2. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v56-68.
3. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378(9791):607-20.
4. Gooiker GA, Lemmens VE, Besselink MG, et al. Impact of centralization of pancreatic cancer surgery on resection rates and survival. *Br J Surg* 2014;101(8):1000-5.
5. Dutch Pancreatic Cancer Group Resectability Criteria for Pancreatic Cancer 2012. Te raadplegen via http://dpcg.nl/images/Criteria_resectabiliteit.pdf.
6. Vogel JA, Rombouts SJ, De Rooij T, et al. Induction chemotherapy followed by resection or irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer (IMPALA): a prospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2734-43.
7. Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, et al. Systematic review of resection rates and clinical outcomes after FOLFIRINOX-based treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(13):4352-60.
8. Rombouts SJ, Vogel JA, Van Santvoort HC, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2015;102(3):182-93.
9. Donahue TR, Isacoff WH, Hines OJ, et al. Downstaging chemotherapy and alteration in the classic computed tomography/magnetic resonance imaging signs of vascular involvement in patients with pancreaticobiliary malignant tumors: influence on patient selection for surgery. *Arch Surg* 2011;146(7):836-43.
10. Ferrone CR, Marchegiani G, Hong TS, et al. Radiological and surgical implications of neoadjuvant treatment with FOLFIRINOX for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2015;261(1):12-7.
11. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
12. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17(6):801-10.
13. Rombouts SJ, Mungruop TH, Heilmann MN, et al. FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a single centre cohort study. *J Cancer* 2016;7(13):1861-6.
14. Gemenetzis G, Groot VP, Blair AB, et al. Survival in locally advanced pancreatic cancer after neoadjuvant therapy and surgical resection. *Ann Surg* 2018 Jun 18 [Epub ahead of print].
15. He J, Blair AB, Groot VP, et al. Is a pathological complete response following neoadjuvant chemoradiation associated with prolonged survival in patients with pancreatic cancer? *Ann Surg* 2018;268(1):1-8.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
17. Van Veldhuisen E, Vogel JA, Klomp maker S, et al. Added value of CA19-9 response in predicting resectability of locally advanced pancreatic cancer following induction chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2018;20(7):605-11.
18. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally advanced pancreatic cancer: neoadjuvant therapy with folfoxir results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg* 2016;264(3):457-63.
19. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: an evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(2):105-19.
20. Halloran CM, Ghaneh P, Connor S, et al. Carbohydrate antigen 19.9 accurately selects patients for laparoscopic assessment to determine resectability of pancreatic malignancy. *Br J Surg* 2008;95(4):453-9.
21. Kilic M, Gocmen E, Tez M, et al. Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg* 2006;49(4):241-4.
22. Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;93(2):195-9.
23. Walma M, Van Veldhuisen E, Van Rijssen B, et al. Intra-operative ultrasound to determine resectability during surgical exploration of primary non-resectable pancreatic cancer following induction chemotherapy. *Ann Pancreat Cancer* 2018;10.21037/apc.2018.AB084.

ONTVANGEN 10 JULI 2018, GEACCEPTTEERD 3 AUGUSTUS 2018.