

Academiejaar 2015 - 2016

**Correlatie tussen echo-endoscopische
bevindingen en chirurgische bevindingen voor
soliede pancreasletsels wat betreft
operabiliteit en anatomopathologisch rapport.**

Nesrin DIREN

Promotor: Prof. Dr. Frederik Berrevoet
Co-promotor: Dr. Ercan Cesmeli

Masterproef voorgedragen in de 2^{de} Master in het kader van de opleiding

MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE

Voorwoord

In dit voorwoord zou ik graag van de gelegenheid gebruikmaken om de mensen te bedanken die mij geholpen hebben bij het realiseren van deze masterproef.

Ik zou graag mijn promotor, Prof. Dr. Frederik Berrevoet, en mijn begeleider, Dr. Ercan Casmeli willen bedanken om mij de kans te geven om aan dit interessante onderzoek mee te werken, voor hun tijd, raad en geduld in het begeleiden van mijn masterproef gedurende 2 jaar. Ik kon steeds met mijn vragen bij hen terecht. Zonder hen was deze masterproef nooit geworden wat ze nu is.

Ten slotte verdienen ook mijn ouders, zussen en broer een bedanking voor hun geduld en motivatie.

Bedankt!

Inhoudstafel

1. Abstract.....	1
1.1. Inleiding.....	1
1.2. Methodologie	1
1.3. Resultaten	2
1.4. Conclusie	2
2. Inleiding.....	3
2.1. Anatomie van de pancreas	3
2.2. Symptomen van pancreaskanker	3
2.3. Epidemiologie van pancreaskanker	3
2.4. Diagnose en staging van pancreaskanker	4
2.4.1. Ultrasonografie (US)	4
2.4.2. Computertomografie (CT).....	4
2.4.3. Magnetische Resonantie beeldvorming (MRI)	5
2.4.4. Endoscopische Retrograde Cholangio-Pancreaticografie (ERCP).....	5
2.4.5. Magnetische Resonantie Cholangio-Pancreaticografie (MRCP).....	6
2.4.6. Positronemissietomografie-CT (PET-CT)	6
2.4.7. Echo-endoscopie (EUS).....	6
2.4.8. Exploratieve laparoscopie	7
2.5. Preoperatieve staging	7
2.6. Histopathologische evaluatie	8
2.7. Therapeutische aanpak	9
2.7.1. Introductie	9
2.7.2. Globale aanpak van pancreaskanker.....	10
2.7.3. Preoperatieve histopathologische evaluatie.....	10
2.7.4. Criteria volgens NCCN-richtlijnen voor de operabiliteit.....	11
2.7.5. CA 19-9.....	11
2.7.6. Doel van een chirurgische ingreep	12
2.7.7. Inoperabele tumoren	12
2.7.8. Borderline operabele tumoren	12
2.7.9. Operatietechnieken.....	13
2.8. Algemene conclusie	15
3. Methodologie.....	16
3.1. Studieopzet	16
3.2. Analyse van de EUS-verslagen	16

3.2.1. Definiëring van de operabiliteit volgens EUS	17
3.2.2. Definiëring van de vasculaire ingroei op EUS	17
3.3. Analyse van de peroperatieve bevindingen	17
3.3.1. Definiëring van de peroperatieve operabiliteit	18
3.4. Analyse van de APD-verslagen.....	18
3.4.1. Definiëring van de operabiliteit volgens het APD-verslag	18
3.5. Selectie van de patiënten	18
3.5.1. Inclusiecriteria van de studie	18
3.6. Statistische analyse	19
4. Resultaten.....	20
4.1. Selectie van de patiënten	20
4.2. Kenmerken van de patiënten.....	21
4.3. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de operabiliteit.....	23
4.3.1. Operabiliteit volgens EUS met peroperatieve evaluatie als gouden standaard.....	23
4.3.2. Operabiliteit volgens EUS met APD als gouden standaard	24
4.4. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de vasculaire ingroei	25
4.4.1. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de arteriële ingroei.....	26
4.4.2. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de veneuze ingroei.....	27
4.5. EUS-predictoren van de vasculaire ingroei	28
4.6. Accuraatheid van EUS voor de staging van T1/2- en T3/4-tumoren.....	29
5. Discussie	30
5.1. Situering van de studie	30
5.2. Bespreking van de resultaten en vergelijking met de literatuur	30
5.3. Zwaktes van de huidige studie	38
5.4. EUS en CT.....	39
5.5. Algemene conclusie	39
6. Referentielijst	41

1. Abstract

1.1. Inleiding

De pancreas is een retroperitoneaal gelegen orgaan, uitgezonderd de tip van de staart die tegen de milt ligt. Het heeft een lengte van 12 à 15 cm. De initiële presentatie van pancreaskanker varieert naargelang de lokalisatie van de tumor. De meest voorkomende symptomen bij patiënten met pancreaskanker zijn pijn, geelzucht en gewichtsverlies. Bij pancreaskanker verloopt de mortaliteit parallel met de incidentie. Het is de 4^{de} frequentste oorzaak van kanker gerelateerde sterfte zowel bij mannen als bij vrouwen in Europa en in de Verenigde Staten. Het grootste deel van de pancreastumoren zijn van ductale origine (90%) en voornamelijk gelokaliseerd t.h.v. de kop (>75%). Voor de diagnose en staging wordt er gebruikgemaakt van beeldvorming. Vaak wordt een combinatie van verschillende beeldvormingstechnieken gebruikt. Tegenwoordig wordt echo-endoscopie (EUS) beschouwd als één van de gouden standaard technieken binnen de diagnostiek van pancreaskanker. Daarnaast kan deze onderzoekstechniek ook belangrijk zijn bij het beoordelen van de operabiliteit. Hierbij speelt staging van de vasculaire ingroei een zeer belangrijke rol. De correlatie van de EUS-bevindingen met de peroperatieve bevindingen en de anatomopathologische snijvlakken is echter minder goed gekend. De doelstelling van dit onderzoek was om na te kijken in hoeverre EUS een sleutelrol speelt bij de bepaling van de operabiliteit van de maligne pancreastumoren.

1.2. Methodologie

In deze retrospectieve studie werden 45 patiënten met pancreaskanker bestudeerd. Deze patiënten hadden een preoperatief EUS-onderzoek en een pancreaticoduodenectomie ondergaan. Alle patiënten hadden een soliede maligne pancreasmassa waarvoor ze tussen 1 januari 2011 en 31 december 2012 behandeld werden in het UZ Gent op de afdeling algemene en hepatobiliaire chirurgie. A.d.h.v. een bestaande databank van chirurgie bij patiënten met benigne en maligne aandoeningen van de pancreas werden de patiënten met pancreaskanker die in aanmerking kwamen voor een pancreaticoduodenectomie retrospectief geselecteerd. Verder werd uit een bestaande databank van EUS de resultaten voor de desbetreffende patiënten teruggezocht en werden deze gecorreleerd aan de peroperatieve bevindingen zoals operabiliteit en vasculaire ingroei. Daarnaast werden ook de anatomopathologische bevindingen geanalyseerd.

1.3. Resultaten

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de positieve predictieve waarde (PPV) en de negatieve predictieve waarde (NPV) van EUS voor het bepalen van de operabiliteit met de peroperatieve evaluatie als gouden standaard waren respectievelijk 97%, 0%, 90%, 92% en 0%. De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor de operabiliteit met APD als gouden standaard waren respectievelijk 96%, 0%, 82%, 76% en 0%. Voor de vasculaire ingroei, met als gouden standaard de peroperatieve evaluatie, waren de sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS respectievelijk 89%, 80%, 82%, 57% en 96%.

1.4. Conclusie

EUS is een accurate techniek voor het voorspellen van operabele letsels. Het is een goede techniek voor het uitsluiten van de arteriële ingroei, wat zeer belangrijk is bij het bepalen van de operabiliteit. Voor de veneuze ingroei was EUS minder accuraat in het voorspellen, er was vaak een overschatting. Dit is een minder groot probleem dan het overschatten of missen van een arteriële ingroei, want tegenwoordig wordt veneuze reconstructie en resectie adequaat uitgevoerd, tenzij er een majeure aantasting is. EUS is wel goed in het uitsluiten van veneuze ingroei. Er kan geconcludeerd worden dat EUS momenteel nog een onvoldoende sterke rol heeft om als enige preoperatieve onderzoekstechniek gebruikt te worden. Het is eerder beter in combinatie met andere beeldvormingstechnieken zoals computertomografie (CT) of magnetische resonantie beeldvorming (MRI).

2. Inleiding

2.1. Anatomie van de pancreas

De pancreas is een retroperitoneaal gelegen orgaan, uitgezonderd de tip van de staart die tegen de milt ligt. Het heeft een lengte van 12 à 15 cm. De pancreas bevindt zich t.h.v. de 1^e en 2^e lumbale wervel. Het wordt macroscopisch onderverdeeld in 3 delen: de kop (caput pancreatis), het lichaam (corpus pancreatis) en de staart (cauda pancreatis). De kop ligt in een c-vorm gevormd door de pars descendens van het duodenum. Dit deel van het parenchym is gelokaliseerd aan de rechterzijde van de vena mesenterica superior. De kop bevat de hoofdgang of de ductus choledochus en een deel van het kanaal van Wirsung of de ductus pancreaticus. Een deel van de kop, namelijk de processus uncinatus, bevindt zich dorso-inferieur en omringt de arteria mesenterica superior en de vena mesenterica superior. Caudaal wordt de processus uncinatus begrensd door de pars horizontalis van het duodenum. De nek van de pancreas of het collum is een vernauwd deel dat de kop met het lichaam verbindt. Het bevindt zich t.h.v. de vena porta, de vena mesenterica superior en de oorsprong van de arteria mesenterica superior uit de aorta. Naar links breidt de pancreas zich uit in het lichaam. Het lichaam ligt achter de maag en voor de wervelzuil. Het bevindt zich aan de linkerzijde van de vena confluens of m.a.w. de overgang van de vena mesenterica superior in de vena porta. Vervolgens zet het lichaam zich voort in de staart. Deze kruist ventraal de linkernier. De staart treedt binnen in het ligamentum splenicorenale en komt zo in contact met de hilus van de milt. Dit deel bevindt zich intraperitoneaal.(1, 2)

2.2. Symptomen van pancreaskanker

De initiële presentatie van pancreaskanker varieert naargelang de lokalisatie van de tumor. De meest voorkomende symptomen bij patiënten met pancreaskanker zijn pijn, geelzucht en gewichtsverlies. Tumoren in de pancreaskop presenteren zich vaker met geelzucht, steatorree en gewichtsverlies.(3) Geelzucht is vaak progressief en wordt meestal veroorzaakt door een obstructie van de hoofdgang door een massa in de kop. Ernstige rugpijn doet het vermoeden van een tumor in het lichaam of de staart sterk stijgen.(4)

2.3. Epidemiologie van pancreaskanker

Er wordt geschat dat jaarlijks 100.000 patiënten sterven aan pancreaskanker in Europa en de Verenigde Staten.(5) Bij pancreaskanker verloopt de mortaliteit parallel met de incidentie.(6, 7) Pancreaskanker wordt 30% meer aangetroffen bij mannen dan bij vrouwen.(8) In 2014 was de totale mortaliteit in België 109.000. 16.600 overlijdens bij de mannen en 13.000 overlijdens bij de

vrouwen waren kanker gerelateerd. Bij de mannen was pancreaskanker verantwoordelijk voor 4.9% van de kanker gerelateerde mortaliteit en bij de vrouwen was dit 6.6%. Het is de 4^{de} frequentste oorzaak van kanker gerelateerde sterfte zowel bij mannen als bij vrouwen in Europa en in de Verenigde Staten.(9, 10) Het grootste deel van de pancreastumoren zijn van ductale origine (90%) en voornamelijk gelokaliseerd t.h.v. de kop (>75%).(11) Ondanks de vooruitgang in de therapie, blijft ductale adenocarcinoom van pancreas één van de meest agressieve tumoren.(10) Pancreaskanker is zeer zeldzaam in de eerste 5 decennia van het leven. Na de leeftijd van 60 jaar stijgt de incidentie exponentieel met een piekmoment tussen het 7^{de} en 8^{ste} decennium. In de Verenigde Staten wordt pancreaskanker het frequentst gediagnosticeerd tussen 65 en 74 jaar. De gemiddelde leeftijd bij de diagnose is in de Verenigde Staten 71 jaar.(12)

2.4. Diagnose en staging van pancreaskanker

Door de afwezigheid van vroegtijdige symptomen en eerder aspecifieke symptomen in een later stadium (o.a. abdominale pijn, rugpijn of gewichtsverlies), worden deze tumoren vaak laat gediagnosticeerd.(13) Voor de diagnose en staging wordt er gebruikgemaakt van beeldvorming. Bij de staging spelen CT, MRI en EUS de belangrijkste rol. Hieronder zullen de volgende beeldvormingstechnieken worden beschreven: Ultrasonografie (US), Computertomografie (CT), Magnetische Resonantie beeldvorming (MRI), Positronemissietomografie-CT (PET-CT), Endoscopische Retrograde Cholangio-Pancreaticografie (ERCP), Magnetische Resonantie Cholangio-Pancreaticografie (MRCP) en Echo-endoscopie (EUS).(14)

2.4.1. Ultrasonografie (US)

US is vaak het initieel onderzoek in context van pijn in het rechter bovenkwadrant of bij geelzucht. De reden hiervoor is de sensitiviteit van dit onderzoek voor galwegobstructie en choledocholithiase.(13) US is nuttig voor de detectie van dilatatie van de galwegen en het karakteriseren van cystische letsels in de pancreas. Factoren zoals de lage kost, grote beschikbaarheid, niet-invasief en geen gebruik van jodiumhoudend contrastmiddel spelen ook een rol bij het gebruik van dit onderzoek.(15, 16)

2.4.2. Computertomografie (CT)

2.4.2.1. Diagnose

De voorkeur voor het initieel onderzoek bij de diagnose en staging van pancreaskanker gaat naar CT. Dit onderzoek is in staat om de lokale, regionale en systemische tekenen te evalueren.(13, 16) Op een contrast CT kleurt het pancreasweefsel veel beter dan een

adenocarcinoom. Een adenocarcinoom zal een lagere densiteit vertonen dan het omliggende pancreasweefsel. Bij de identificatie van een pancreasmassa spelen ook secundaire tekenen een rol zoals verandering van de contouren van de pancreas. Indien de tumor zich lokaliseert t.h.v. de kop, dan kan deze de ductus choledochus en de ductus pancreaticus obstrueren. Het pancreasweefsel distaal van de tumor zal atrofisch zijn.(16, 17) Beide structuren zullen dilateren en aanleiding geven tot de double duct sign. Deze is aanwezig bij 62% tot 77% van de patiënten, maar het is niet diagnostisch voor een pancreaskopkanker.(17) CT heeft een hoge sensitiviteit voor detectie van grote tumoren, maar tumoren <2cm zijn moeilijker te detecteren.(16-18)

2.4.2.2. Preoperatieve staging

De NCCN (National Comprehensive Cancer Network) richtlijnen raden voor staging een 3-fasen CT aan met contrast en dunne axiale sneden. Beeldvorming o.b.v. een 3-fasen CT bestaat uit een arteriële fase, een pancreatische fase en een portaal veneuze fase met dunne axiale sneden van ≤ 3 mm. Daarnaast wordt ook voorkeur gegeven aan een multiplanaire reconstructie. Deze techniek leidt tot detectie van metastasen (3-5 mm) en precieze visualisatie van de relatie van een primaire tumor tot de vasculaire structuren.(19) Tekenend suggestief voor vasculaire ingroei op CT zijn: aanwezigheid van een hypodens neoplastisch weefsel dat de tumor verbindt met het bloedvat, aanwezigheid van encasement (tumor neemt $>180^\circ$ van de circumferentiële omtrek in van het bloedvat), abutment ($<180^\circ$), vernauwing of complete obstructie van het lumen van het bloedvat. Staging van lymfeklieren gebeurt o.b.v. morfologische evaluatie.(20)

2.4.3. Magnetische Resonantie beeldvorming (MRI)

MRI heeft een gelijkaardige diagnostische waarde als CT. Daarom wordt het klassiek uitgevoerd als CT niet kan uitgevoerd worden wegens o.a. renale insufficiëntie of allergie voor de contraststof.(5) Daarnaast kan MRI ook uitgevoerd worden in gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de diagnose o.b.v. andere beeldvormingstechnieken (o.a. CT), maar waarbij er een hoog vermoeden is van een maligniteit. MRI is in staat om structuren en samenstelling van ongekende laesies te karakteriseren.(7, 13, 16, 21) CT is wel superieur t.o.v. MRI voor het beschrijven van de locoregionale uitbreiding van een pancreastumor.(7)

2.4.4. Endoscopische Retrograde Cholangio-Pancreaticografie (ERCP)

In gevallen waarbij noch CT noch EUS leiden tot een zekere diagnose of staging, kan er een ERCP uitgevoerd worden met een biopsie.(7, 13) In andere gevallen speelt ERCP eerder een therapeutische rol.(13) Bij een biliaire obstructie t.g.v. een pancreastumor kan eventueel in de preoperatieve setting een ERCP uitgevoerd worden met plaatsen van een biliaire stent. Dit enkel indien er niet onmiddellijk een chirurgische ingreep kan gebeuren. Niet alle patiënten met een

biliaire obstructie t.g.v. een pancreastumor vereisen een decompressie.(14) Dit onderzoek heeft enkele beperkingen zoals: de noodzaak tot toediening van een transductale contraststof.(13)

2.4.5. Magnetische Resonantie Cholangio-Pancreaticografie (MRCP)

Een alternatief voor ERCP is MRCP. MRCP gebruikt magnetische resonantie technologie om 3D beelden te maken van het pancreaticobiliaire ductale systeem, leverparenchym en vasculaire structuren. MRCP is beter dan CT bij het definiëren van de anatomie van de galwegen en de ductus pancreaticus. Het is in staat om een galwegkanaal zowel boven als onder een strictuur te beoordelen terwijl dit niet mogelijk is met een ERCP. Het is even sensitief als ERCP in de detectie van een pancreastumor, maar in tegenstelling tot de conventionele ERCP, is er geen nood aan een transductale contraststof.(22, 23)

2.4.6. Positronemissietomografie-CT (PET-CT)

Dit onderzoek maakt zelden deel uit van de aanvankelijke beeldvorming. De rol van PET-CT blijft onduidelijk bij pancreaskanker. Soms wordt dit onderzoek toegepast indien er een vermoeden is van extrapancreatische metastasering.(24)

2.4.7. Echo-endoscopie (EUS)

EUS werd in de jaren 80 ontwikkeld als een minimaal invasieve methode voor beeldvorming en weefseldiagnostiek van diepe organen zoals pancreas en galwegen.(16) EUS wordt frequent gebruikt in de preoperatieve staging van pancreaskanker, maar over haar rol (voordelen) t.o.v. CT in de preoperatieve staging is er geen consensus.(25) Het is sensitiever dan CT voor detectie van kleine tumoren en het kan zinvol zijn bij patiënten met geelzucht zonder een massa of een atypische massa op CT.(16, 17) Een voordeel t.o.v. US is dat de beeldvorming bij EUS niet gehinderd wordt door de aanwezigheid van overliggend darmgas en obesitas. Dit omdat de ultrasound transducer via de maag en het duodenum tot dichtbij de pancreas wordt gebracht.(16) De resolutie van EUS is ook veel hoger dan die van US.(13, 26) Dit laat identificatie toe van letsels met een grootte <2-3 mm en hun relatie tot de aanliggende bloedvaten.(26) Een pancreastumor wordt op een EUS-beeld gekenmerkt door een hypoechogene massa typisch met dilatatie van de proximale ductus pancreaticus. Het letsel kan een onregelmatige contour hebben en het echopatroom van de massa kan homogeen of inhomogeen zijn.(16) EUS biedt ook de mogelijkheid voor weefseldiagnostiek dankzij fine needle aspiration (FNA). Indien EUS een twijfeldiagnose geeft of wijst op een inoperabele letsel, dan moet een FNA gebeuren.(7) EUS is invasief, de interpretatie is afhankelijk van de onderzoeker en de evaluatie kan o.a. beïnvloed worden door een stent.(6, 7). Daarnaast vereist de interpretatie van de EUS-beelden een lange leercurve en dit leidt tot een beperkt aantal goed getrainde endoscopisten.(16)

2.4.7.1. Ingroei van vasculaire structuren

De criteria voor vasculaire ingroei op EUS zijn: peripancreatische collaterale vaten rond een pancreasmassa met obliteratie van één van de majeure aangrenzende bloedvaten, een tumor binnen het lumen, vervorming van de bloedvatcontour en het verlies van het hyperechogene oppervlak tussen het bloedvat en de tumor. De diagnostische accuraatheid varieert naargelang het bloedvat. De vena mesenterica superior is het moeilijkste bloedvat om te visualiseren.(25)

2.4.7.2. Aantasting van lymfeklieren

De criteria van EUS voor aantasting van lymfeklieren zijn de volgende factoren: hypoechogeniciteit, ronde vorm, korte as >5mm en gladde randen.(6, 25) De accuraatheid van EUS voor de detectie van de aantasting van lymfeklieren varieert tussen 44-100% met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 69% en 81%.(25)

2.4.7.3. Operabiliteit

Volgens Virtue et al.(27) is de sensitiviteit, de specificiteit, de PPV en de NPV van EUS voor het bepalen van de operabiliteit respectievelijk 100%, 40%, 66.7% en 100%.

2.4.7.4. Versturende factoren bij EUS

Een biliaire stent kan leiden tot een lokale inflammatie en adenopathie en dit kan op zijn beurt leiden tot een verstoring van de evaluatie met EUS en CT.(6) Andere factoren die een invloed hebben op de outcome van EUS zijn de aanwezigheid van chronische pancreatitis of een recente episode van acute pancreatitis. Deerenberg et al.(7) raden aan om geen biliaire stent te plaatsen vooraleer een CT- en/of EUS-analyse is uitgevoerd.

2.4.8. Exploratieve laparoscopie

Laparoscopie is een methode om inoperabele patiënten vóór een laparotomie te identificeren. Het kan helpen bij het detecteren van lever- en peritoneale metastasen, maar het is minder goed in het beoordelen van een lokaal uitgebreide tumor. In geval van twijfel over de staging van een pancreastumor zal een exploratieve laparoscopie toelaten de operabiliteit van een pancreastumor te beoordelen.(6)

2.5. Preoperatieve staging

Een CT, eventueel gevolgd door een EUS, vormt de eerste stap in de klinische staging.(20) DeWitt et al.(28) hebben aangetoond dat een complete resectie met negatieve marges enkel kon verkregen worden bij 50% van de patiënten met een vermoeden van locoregionale pancreaskanker op beeldvorming. Voor staging van pancreaskanker wordt gebruikgemaakt van de TNM-classificatie. Tegenwoordig gebeurt de staging o.b.v. de 7^{de} editie van AJCC's Cancer Staging

Manual. Hieronder zullen de verschillende aspecten van de TNM-classificatie worden beschreven.(13) De T-staging van pancreaskanker is gebaseerd op de grootte en graad van ingroei in de omliggende weefsels en vasculaire structuren: TX (primaire tumor kan niet vastgesteld worden), T0 (geen evidentie voor een primaire tumor), Tis (carcinoma in situ), T1 (tumor beperkt tot pancreas en ≤ 2 cm in grootste diameter), T2 (tumor beperkt tot pancreas en > 2 cm in grootste diameter), T3 (tumoruitbreiding voorbij de pancreas maar zonder ingroei van truncus coeliacus of arteria mesenterica superior) en T4 (ingroei van truncus coeliacus of arteria mesenterica superior door de tumor/inoperabele primaire tumor).(29) De N-staging heeft betrekking op lymfeklieren: NX (regionale lymfeklieren kunnen niet vastgesteld worden), N0 (geen aangetaste regionale lymfeklieren), N1 (regionale lymfeklieren aangetast).(13, 29) De regionale lymfeklieren voor de pancreas bevinden zich t.h.v. de vena porta, de truncus coeliacus, de vena mesenterica superior, de hilus van de milt en peripancreatisch. Aantasting van lymfeklieren boven het diafragma en onder de renale venen, wordt beschouwd als metastasering op afstand.(13) De M-staging omvat de metastasering op afstand: MX (metastasen op afstand kunnen niet vastgesteld worden), M0 (geen metastasen op afstand) en M1 (aanwezigheid van metastasen op afstand).(13, 29) Een adenocarcinoom van de pancreas metastaseert frequent. 55% van de patiënten vertonen metastasen bij de diagnose. De frequentste plaatsen van metastasering zijn de lever, het peritoneum en de longen. Minder frequent treedt er metastasering op naar bot, huid en hersenen.(13, 30, 31)

2.6. Histopathologische evaluatie

Aantasting van de regionale lymfeklieren, een slecht gedifferentieerde tumor en een grote primaire tumor reduceren de overlevingsduur. Perineurale invasie, lymfovasculaire invasie en gestegen carbohydraat antigeen 19.9 waarde (CA 19.9) worden ook geassocieerd met een slechte prognose.(30) De status van de snijvlakken is een andere prognostische factor. O.b.v de evaluatie van de snijvlakken wordt een onderscheid gemaakt tussen R0- (macroscopisch en microscopisch vrije snijvlakken), R1- (macroscopisch vrije, maar microscopisch ingenomen snijvlakken) en R2- (macroscopisch ingenomen snijvlakken) resectie. De uitgebreidheid van de resectie (R0/1/2) maakt geen deel uit van de TNM-staging, maar is wel prognostisch significant belangrijk.(5, 6, 30) Frequent is de arteria mesenterica superior marge (ook retroperitoneale of uncinatus marge genoemd) ingenomen.(31)

Verder wordt bij de histopathologische evaluatie een beschrijving gegeven van de lymfeklieren en bloedvaten. Lymfovasculaire invasie is aanwezig in 50% van de gevallen.(30, 31) Rond de pancreas bevindt zich een rijk lymfatisch netwerk.(31) In het verslag worden de volgende factoren

vermeld omtrent de lymfeklieren: de plaats, het aantal, de grootte, het aantal aangetaste lymfeklieren en de extracapsulaire spreiding.(30, 31) Door de anatomische ligging worden de volgende arteriën dikwijls ingenomen: de arteria hepatica, de truncus coeliacus en de arteria mesenterica superior.(5) De grotere tumoren hebben meer de neiging om omliggende vaten te invaderen. Segmentale occlusie van de vena porta/ vena mesenterica superior zonder ingroei van de arteria mesenterica superior is zeldzaam. De maligniteitsgraad van de tumor bij patiënten met een vasculaire ingroei was hoger en deze patiënten waren ook gevoeliger voor lymfeklieraantasting.(32)

Vervolgens wordt een uitspraak gedaan over de snijvlakken. Bij een pancreaticoduodenectomie moeten de snijvlakken t.h.v. de ductus choledochus, de ductus pancreaticus en de arteria mesenterica superior macroscopisch en microscopisch geëvalueerd worden. De snijvlakken t.h.v. het duodenum (bij een pyloorsparende pancreaticoduodenectomie) of de maag (bij een pancreaticoduodenectomie met antrectomie) moeten geëvalueerd worden naargelang de uitgevoerde techniek. Andere snijvlakken, zoals het dorsale/ posterieure pancreassnijvlak, moeten ook vermeld worden.(31) De frequentste plaats van een lokale recidief van een invasief carcinoom (treedt op in 60-80% van de gevallen) na een pancreaticoduodenectomie is het posterieure pancreassnijvlak. Ten slotte wordt in een pathologieverslag ook de afstand vermeld tussen de tumor en het snijvlak. Door het irregulaire groeipatroon t.h.v. de perifere delen van de tumor is een complete excisie vaak moeilijk vast te stellen.(30)

2.7. Therapeutische aanpak

2.7.1. Introductie

Algemeen wordt aanvaard dat complete tumorresectie met al of niet adjuvante chemotherapie de beste aanpak is voor curatieve behandeling bij patiënten met een gelokaliseerde pancreastumor.(5, 6, 10, 11, 21) Slechts $\leq 20\%$ van de patiënten zijn operabel op het moment van de diagnose.(10, 21, 33) Dit omdat 80% à 90% van de patiënten bij de diagnose een lokaal uitgebreide tumor of metastasering op afstand vertoont. De verklaring hiervoor is o.a. de diepe lokalisatie van de pancreas in het abdomen dichtbij de vitale vasculaire structuren, met vroegtijdige invasie zonder specifieke symptomen. De gemiddelde tijd tussen het optreden van vaak aspecifieke symptomen en de diagnose is 6 maanden.(5, 10, 21, 33, 34)

Patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan voor een gelokaliseerd niet-gemetastaseerd adenocarcinoom hebben een lange termijn overlevingsratio van ongeveer 20% en een mediane overlevingsduur van 12 à 20 maanden. Patiënten met een lokaal uitgebreid en

niet-gemetastaseerd adenocarcinoom hebben een mediane overlevingsduur van 6 à 10 maanden. Patiënten met metastasen op afstand hebben een overleving van 3 à 6 maanden. De overlevingsduur is afhankelijk van de ziekte-uitbreiding, performancestatus van de patiënt en respons op systemische therapie.(31)

Naast vooruitgang in de therapeutische aanpak speelt een betere patiëntselectie ook een rol. De betere patiëntselectie is een gevolg van de aangepaste operabiliteitscriteria.(10) Tamburrino et al.(10) vermelden dat van de patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan, tot 30% binnen het jaar stierven wegens een vroegtijdige recidief. Dit omwille van een inadequate preoperatieve radiologische staging, onvolledige resectie bij de radicale chirurgie en verschillen in tumoragressiviteit. Patiënten met een tumor gekenmerkt door een meer agressief biologisch gedrag, zullen sneller een recidief ontwikkelen. Bij de selectie van de patiënten voor een curatieve ingreep is naast operabiliteit, ook de biologische natuur van de tumor belangrijk. Naast beeldvorming spelen de volgende parameters ook een rol bij de selectie van de patiënten: symptomen, risico op mortaliteit gerelateerd aan de mogelijke comorbiditeiten en waarden van CA 19.9.(10)

2.7.2. Globale aanpak van pancreaskanker

Bij een patiënt met een vermoeden van pancreaskanker o.b.v. kliniek of dilatatie van de ductus pancreaticus of de ductus choledochus wordt een CT of MRI (eerder een alternatief voor CT) uitgevoerd. Indien er een massa wordt ontdekt in de pancreas, moet worden nagegaan of er metastasen aanwezig zijn. Bij afwezigheid van metastasen kan overwogen worden om een EUS uit te voeren.(19)

2.7.3. Preoperatieve histopathologische evaluatie

Histologische bevestiging van een maligniteit is enkel nodig bij inoperabele letsels of wanneer een neoadjuvante therapie toegepast zal worden. Patiënten die kandidaat zijn voor een curatieve ingreep, moeten geen weefseldiagnostiek ondergaan. Het wordt wel gedaan in gevallen waarbij de resultaten van de beeldvorming dubbelzinnig zijn. EUS geleide FNA geniet de voorkeur wegens het lagere risico op tumorverspreiding in vergelijking met de percutane biopsie.(13, 14) EUS-FNA wordt ook gebruikt bij kleine pancreasletsels die percutaan niet te prikken zijn wegens de aanliggende vasculaire structuren.(13) Diagnostische en therapeutische algoritmes variëren naargelang de instelling.(16) EUS-FNA procedure is veilig met een complicatieratio van <1%.(26)

2.7.4. Criteria volgens NCCN-richtlijnen voor de operabiliteit

Tumoren die beschouwd worden als *gelokaliseerd en duidelijk operabel* worden gekenmerkt door de volgende factoren: geen metastasen op afstand, geen vervorming van de vena mesenterica superior en de vena porta en ten slotte een duidelijke vetlaag rond de truncus coeliacus, de arteria hepatica en de arteria mesenterica superior.(19)

Tumoren die beschouwd worden als *borderline operabel* worden gekenmerkt door o.a. afwezigheid van metastasen op afstand en veneuze ingroei van de vena mesenterica superior of de vena porta met vervorming/ vernauwing/ occlusie van de vene waarbij het proximale en distale deel van het bloedvat t.o.v. de tumor nog geschikt is voor een reconstructie na resectie van de tumor. Vervolgens behoren encasement van de arteria gastroduodenalis tot de arteria hepatica met ofwel encasement van een korte segment ofwel een directe abutment van de arteria hepatica (zonder uitbreiding naar de truncus coeliacus) en abutment van de arteria mesenterica superior ook tot de borderline operabele tumoren.(19)

Tumoren beschouwd als *inoperabel* worden gekenmerkt door welbepaalde factoren afhankelijk van de lokalisatie van de tumor in de pancreas. Tumoren gelokaliseerd in de kop worden gekenmerkt door: metastasen op afstand, encasement van de arteria mesenterica superior, abutment van de truncus coeliacus, niet-reconstrueerbare occlusie van de vena mesenterica superior/ vena porta en ingroei of encasement van de aorta of de vena cava inferior. Indien de lokalisatie de corpus is: metastasen op afstand, encasement van de arteria mesenterica superior of de truncus coeliacus, niet-reconstrueerbare occlusie van de vena mesenterica superior/ vena porta of ingroei van de aorta. Ten slotte indien de lokalisatie de staart is: metastasen op afstand, encasement van de arteria mesenterica superior of de truncus coeliacus. Patiënten met metastasering naar de lymfeklieren op afstand worden ook inoperabel beschouwd.(19)

De huidige indeling volgens operabiliteit gebeurt enkel o.b.v. radiologische parameters. Er wordt dus geen rekening gehouden met de biologie (o.a. CA 19.9-spiegels en immunohistochemie) van de kanker.(10)

2.7.5. CA 19-9

Een belangrijke parameter gerelateerd aan de agressiviteit van de tumor is de CA 19.9-waarde. Het wordt o.a. gebruikt voor de bepaling van de prognose en bij de follow-up van de patiënten. De preoperatieve CA 19.9-waarde is sterk geassocieerd met het tumorstadium. Lagere preoperatieve CA 19.9-waarden correleren met een lager tumorstadium en een grotere kans op postoperatieve overleving. Een daling van CA 19.9-spiegels na de resectie is een aanwijzing voor een betere prognose. In tegenstelling tot dit vertonen patiënten met oplopende CA 19.9-spiegels na een

resectie een significant kortere mediane overlevingsduur.(10, 32) Gestegen CA 19.9-waarden wijzen niet noodzakelijk op kanker of gevorderde kanker. Deze waarde kan ook gestegen zijn bij een biliaire infectie (cholangitis), inflammatie of obstructie (goed- of kwaadaardig).(19)

2.7.6. Doel van een chirurgische ingreep

Het doel van een curatieve resectie is het bereiken van een R0-resectie met minimale postoperatieve complicaties.(6) Preoperatieve chemo- en chemoradiotherapie kunnen leiden tot een downstaging met verbetering van de operabiliteit.(10) De prognose na resectie wordt beïnvloed door het bereiken van R0-resectie, aantasting van lymfeklieren, histologische graad, gestegen CA 19.9-spiegels, hoge BMI en operatief bloedverlies.(11) Patiënten die een resectie ondergaan in een hoge-volume centrum hebben vaak een betere prognose. In de NCCN-richtlijnen wordt vermeld dat de resecties zouden moeten gebeuren in centra met >15-20 pancreasresecties per jaar. Hierbij wordt de nadruk gelegd op het belang van de ervaring van de chirurg voor de outcome van de operatie.(19) In de studie van Cheng et al.(35) was de outcome van de ingrepen uitgevoerd door chirurgen in een algemene ziekenhuis met een multidisciplinair team, gelijkaardig aan de outcome in hoge-volume centra. Dit betekent dat naast de ervaring van de chirurgen, een multidisciplinair aanpak ook een bepalende rol speelt in de outcome.(35) Hieronder zullen de verschillende mogelijkheden van aanpak beschreven worden.

2.7.7. Inoperabele tumoren

Hierbij wordt er een onderscheid gemaakt tussen gemetastaseerde tumoren en lokaal uitgebreide niet-gemetastaseerde tumoren.(21) Patiënten die zich presenteren met een inoperabele lokaal uitgebreide pancreastumor vertonen dikwijls encasement van de arteria mesenterica superior, abutment van de truncus coeliacus, niet-reconstrueerbare occlusie van de vena mesenterica superior/ vena porta en ingroei/ encasement van de vena cava inferior of de aorta.(11, 21, 33) Bij inoperabele patiënten wordt een biopsie uitgevoerd voor bevestiging van de aanwezigheid van een adenocarcinoom. Afhankelijk van de performancestatus van de patiënt wordt er chemo- of chemoradiotherapie gegeven.(19)

2.7.8. Borderline operabele tumoren

Bij een borderline operabele tumor wordt een weefseldiagnose uitgevoerd met EUS-FNA. Bij een positieve biopsie wordt een neoadjuvante therapie toegepast. In de literatuur wordt er niet verwezen naar een specifieke neoadjuvante therapie, omdat er in de praktijk heel wat variatie is m.b.t. de keuze van chemo- en chemoradiotherapie. Na het toepassen van een neoadjuvante

therapie gebeurt er beeldvorming van het abdomen, de pelvis en de thorax. Indien er geen ziekteprogressie is die een curatieve resectie onmogelijk maakt, moet een exploratieve laparoscopie overwogen worden. Hierna kan dan naargelang het resultaat, een curatieve resectie gebeuren.(19) Er is discussie over de behandelingsstrategie bij borderline resecabele tumoren. Verschillende onderzoekers stellen neoadjuvante therapie (o.a. chemo- of chemoradiotherapie) voor, terwijl andere voorstander zijn van een agressieve chirurgische behandeling met veneuze en/of arteriële resectie en reconstructie.(21)

2.7.9. Operatietechnieken

De mogelijke chirurgische ingrepen voor een pancreastumor zijn de standaard pancreaticoduodenectomie (Whipple procedure), pyloorsparende pancreaticoduodenectomie, totale pancreatectomie en distale pancreatectomie.(11)

In 1912 rapporteerde Walter Kausch de eerste succesvolle resectie van het duodenum en een deel van de pancreas voor een periampullaire tumor. In 1935 herdefinieerde Whipple de procedure. Hij sprak over een procedure bestaande uit twee stadia. Het eerste stadium bestond uit gastrische en biliaire bypass, gevolgd door het tweede stadium bestaande uit pancreaticoduodenectomie. In 1978 introduceerden Traverso en Longmire de pyloorsparende pancreaticoduodenectomie.(11)

2.7.9.1. Pancreaticoduodenectomie of Whipple

De standaard pancreaticoduodenectomie bestaat uit resectie van de pancreaskop, de duodenum, de distale hoofdgalweg, de galblaas en het antrum van de maag. De resectie wordt gevolgd door een herstel van de gastro-intestinale continuïteit. Deze techniek wordt uitgevoerd voor tumoren gelokaliseerd t.h.v. de kop of periampullair.(11)

2.7.9.2. Pyloorsparende pancreaticoduodenectomie

Dit is een variant van de standaard pancreaticoduodenectomie waarbij de pylorus en het antrum worden bewaard. Deze ingreep reduceert het dumpingsyndroom, diarree en gastritis t.g.v. galreflux na gastrectomie. De patiënten die deze ingreep hebben ondergaan, hebben een betere nutritionele status in vergelijking met deze die een standaard pancreaticoduodenectomie hebben ondergaan. Een complicatie van deze techniek is vertraagde maaglediging, deze is niet levensbedreigend, maar heeft wel een negatief effect op de hospitalisatieduur, kostprijs en levenskwaliteit.(36)

Criteria voor pylorusresectie of behoud zijn primair afhankelijk van de grootte van de tumor geobserveerd met het blote oog en de ervaring van de chirurg.(32)

2.7.9.3. Totale pancreatectomie

Deze techniek wordt voornamelijk gebruikt voor de behandeling van de multifocale tumoren zoals multifocale neuro-endocriene tumoren en intraductale papillaire neoplasma. Totale pancreatectomie elimineert het risico op een postoperatieve pancreasfistel.(37)

2.7.9.4. Distale pancreatectomie

Deze ingreep is een standaardprocedure voor een tumor in de pancreascorpus of de pancreasstaart. Het omvat de resectie van het distale deel van de pancreas vanaf de linkerkant van de as van de vena mesenterica superior/ vena porta tot de staart van de pancreas met en bloc resectie van de omliggende lymfeklieren. De milt wordt conventioneel ook verwijderd.(11)

2.7.9.5. Bloedvatresectie en -reconstructie

Door de mogelijkheid van vasculaire resectie en reconstructie, is de ratio van de curatieve resecties sterk gestegen.(32)

Veneuze resectie en reconstructie

De resectie van de vena mesenterica superior/ vena porta is geïndiceerd indien het niet mogelijk is om de tumor te scheiden van de bloedvaten.(30) Beperkte ingroei van deze bloedvaten kan aangepakt worden door een tangentiële wigresectie en sutuur. Indien er een segmentele resectie plaatsvindt, gebeurt de reconstructie met een primaire end-to-end anastomose of veneuze graft.(21) Er werd geen significant verschil ontdekt in de overlevingsduur tussen de patiënten met een pancreaticoduodenectomie gepaard met vasculaire resectie en reconstructie en deze zonder.(32, 38) Resectie van de vena mesenterica superior/ vena porta mag enkel gebeuren bij patiënten zonder arteriële abutment op preoperatieve beeldvorming.(21).

Arteriële resectie en reconstructie

Er bestaan twee verschillende hypothesen. De eerste hypothese is dat ingroei van arteriën door de tumor geassocieerd is met een agressief tumorgedrag. De kans op aanwezigheid van micrometastase werkt hier als een limiterende factor op een arteriële resectie en reconstructie.(5, 32) De tweede hypothese gaat ervan uit dat arteriële ingroei niet leidt tot een slechtere prognose zoals aantasting van lymfeklieren en perineurale infiltratie. In deze optiek kan er dan wel een arteriële resectie en reconstructie uitgevoerd worden maar alleen bij geselecteerde patiënten en omwille van het grote risico op bloeding enkel door ervaren chirurgen.(5, 32)

2.8. Algemene conclusie

Tegenwoordig wordt EUS beschouwd als één van de gouden standaard technieken binnen de diagnostiek van pancreaskanker. Daarnaast kan deze onderzoekstechniek ook belangrijk zijn bij het beoordelen van de operabiliteit. Hierbij speelt staging van vasculaire ingroei een zeer belangrijke rol. De correlatie met de intra-operatieve bevindingen en de pathologische snijvlakken is echter minder goed gekend. In de literatuur bestaan er een beperkt aantal studies waarbij enkel EUS wordt bestudeerd. In de meeste studies wordt EUS vergeleken met de andere technieken (o.a. CT, MRI, ERCP, enz.). De doelstelling van dit onderzoek was om na te kijken in hoeverre EUS een sleutelrol speelt bij de bepaling van de operabiliteit van de maligne pancreastumoren.

3. Methodologie

3.1. Studieopzet

In deze retrospectieve studie werden 45 patiënten met pancreaskanker bestudeerd. Deze patiënten hadden een preoperatief EUS-onderzoek en een pancreaticoduodenectomie ondergaan. Alle patiënten hadden een soliede maligne pancreasmassa waarvoor ze tussen 1 januari 2011 en 31 december 2012 behandeld werden in het UZ Gent op de afdeling algemene en hepatobiliaire chirurgie. A.d.h.v. een bestaande databank van chirurgie bij patiënten met benigne en maligne aandoeningen van de pancreas werden de patiënten met een pancreaskopcarcinoom die in aanmerking kwamen voor een pancreaticoduodenectomie retrospectief geselecteerd. Verder werd uit een bestaande databank van EUS de resultaten voor de desbetreffende patiënten teruggezocht en werden deze gecorreleerd aan de peroperatieve bevindingen zoals operabiliteit en vasculaire ingroei. Daarnaast werden ook de anatomopathologische bevindingen geanalyseerd.

3.2. Analyse van de EUS-verslagen

Bij 39 patiënten werd het EUS-onderzoek uitgevoerd in het UZ Gent en bij de overige 6 patiënten werden de EUS-verslagen opgevraagd uit de andere ziekenhuizen. De EUS-onderzoeken in het UZ Gent werden uitgevoerd met lineaire echo-endoscopen en de meeste onderzoeken werden uitgevoerd door 1 gastro-enteroloog. Deze gastro-enteroloog voerde ongeveer 500 EUS-onderzoeken per jaar uit. Deze arts had de preoperatieve CT-onderzoeken niet bekeken om de mogelijke invloed ervan op de interpretatie van de EUS-beelden te voorkomen.

Tussen 2011 en 2012 had het UZ Gent geen gestandaardiseerd CT-protocol voor de diagnose en de staging van pancreaskanker. Soms ontbraken er gegevens in het CT-verslag. In die gevallen werd gebruikgemaakt van een combinatie van beeldvormingstechnieken. EUS trad in deze gevallen op als een aanvullende techniek bij CT of MRI. In sommige gevallen werden letsels < 2-3 mm gemist op CT of MRI, maar wel aangetoond met EUS.

De volgende parameters uit de EUS-verslagen werden geanalyseerd in deze studie: de operabiliteit, de lokalisatie van de tumor, de afmeting van de tumor, de T- en N-stadia en de vasculaire ingroei. De volgende bloedvaten werden bestudeerd: de arteria hepatica, de truncus coeliacus, de arteria mesenterica superior, de vena mesenterica superior, de vena porta en de vena confluens. Met de vena confluens wordt hier de overgang van de vena mesenterica

superior en de vena lienalis in de vena porta bedoeld. Dus dit wordt als een aparte parameter beschouwd.

Vervolgens ontbraken in de EUS-verslagen vaak gegevens en dit was voornamelijk het geval bij de verslagen uit de andere ziekenhuizen. De gegevens omtrent de vasculaire ingroei vertoonden regelmatig tekorten. Er werd afgesproken om in de verslagen van het UZ Gent de bloedvaten waarover niets wordt vermeld te beschouwen als niet ingegroeid door de tumor. Bij de verslagen uit de andere ziekenhuizen werd dit niet gedaan.

3.2.1. Definiëring van de operabiliteit volgens EUS

De definiëring van operabiliteit varieert matig naargelang de centra en de gastro-enteroloog die het EUS-onderzoek uitvoert. Ook speelt de communicatie tussen de gastro-enteroloog en de chirurg een rol. In onze studie was er een goede communicatie tussen de gastro-enteroloog van het UZ Gent en de chirurg. Daarom kon de gastro-enteroloog rekening houden met de expertise van de chirurg bij de beslissingen omtrent operabiliteit.

De gastro-enteroloog, die de meeste EUS-onderzoeken heeft uitgevoerd, hanteerde de volgende criteria voor inoperabiliteit: ingroei van de arteria hepatica en/of de truncus coeliacus en/of de arteria mesenterica superior en/of de vena mesenterica superior en/of de vena porta en/of de vena confluens. Een ingroei van de confluens t.h.v. de vena mesenterica superior en vena lienalis kan gereseceerd en gereconstrueerd worden waardoor dergelijke tumoren toch operabel kunnen zijn. Dit geldt niet voor de ingroei van de confluens t.h.v. de takken van de vena mesenterica superior.

3.2.2. Definiëring van de vasculaire ingroei op EUS

De volgende beschrijvingen voor de vasculaire ingroei werden gehanteerd in de EUS-verslagen van het UZ Gent: ingroei van het bloedvat, mof rond het bloedvat, contact met het bloedvat, verdwijnen van het scheidingsvlak tussen de tumor en het bloedvat, partiële encasement, overtuigende ingroei van het bloedvat en onscherpe begrenzing tussen de tumor en het bloedvat.

3.3. Analyse van de peroperatieve bevindingen

De parameters waren vasculaire ingroei en operabiliteit. De volgende bloedvaten werden geanalyseerd: de arteria hepatica, de truncus coeliacus, de arteria mesenterica superior, de vena mesenterica superior, de vena porta en de vena confluens. Met de vena confluens wordt ook hier de overgang van de vena mesenterica superior en de vena lienalis in de vena porta bedoeld.

3.3.1. Definiëring van de peroperatieve operabiliteit

De definiëring van de operabiliteit varieert matig naargelang de centra en de expertise van de chirurg die de pancreaticoduodenectomie uitvoert. Alle resecties in deze studie werden uitgevoerd in het UZ Gent. De resecties werden hoofdzakelijk door 1 chirurg uitgevoerd en slechts 4 patiënten werden geopereerd door andere chirurgen. De tumoren met één of meer van de volgende kenmerken waren peroperatief inoperabel: ingroei van de arteria hepatica en/of de truncus coeliacus en/of de arteria mesenterica superior en/of de vena mesenterica superior en/of de vena porta en/of de vena confluens. Een ingroei van de confluens t.h.v. de vena mesenterica superior en de vena lienalis kan geresecteerd en gereconstrueerd worden waardoor dergelijke tumoren toch operabel kunnen zijn. Dit geldt niet voor de ingroei van de confluens t.h.v. de takken van de vena mesenterica superior.

3.4. Analyse van de APD-verslagen

De parameters zijn de T- en N-stadia en de evaluatie van de snijvlakken (R0-, R1- of R2-resectie). Het aantal patiënten met een R1- of R2-resectie was zeer beperkt en daarom werden deze patiënten beschouwd als 1 groep.

3.4.1. Definiëring van de operabiliteit volgens het APD-verslag

In de APD-verslagen van het UZ Gent worden de volgende beschrijvingen gehanteerd voor de operabiliteit: R0-, R1- en R2-resectie. Een R0-resectie wordt gekenmerkt door afwezigheid van macroscopische en microscopische ingroei van de snijvlakken door de tumorale cellen. Een R1-resectie wordt gedefinieerd door microscopische ingroei van de snijvlakken. Ten slotte wordt een R2-resectie gekenmerkt door macroscopische ingroei van de snijvlakken.

3.5. Selectie van de patiënten

3.5.1. Inclusiecriteria van de studie

Enkel patiënten met de volgende kenmerken werden geïncludeerd in de studie:

- Patiënten die een pancreaticoduodenectomie hebben ondergaan.
- Patiënten met een maligne letsel in de pancreaskop (maligne letsels t.h.v. de ampulla werden ook geïncludeerd).
- Patiënten met een EUS-verslag.
- Patiënten met een APD-verslag.

De studie werd oorspronkelijk gestart met 144 patiënten die behandeld werden in de periode 2011-2012 in het UZ Gent. Na selectie en eliminatie resteerden 45 patiënten.

3.6. Statistische analyse

De gepaarde McNemartest werd gebruikt als een statistisch significantie test. Hiermee werd nagegaan of de verschillen tussen de evaluaties statistisch significant waren. Deze test kan gebruikt worden voor de analyse van dichotome variabelen bij dezelfde individuen in 2 verschillende omstandigheden. Het significantieniveau lag bij $p < 0,05$. Voor de statistische analyse werd gebruikgemaakt van SPSS Statistics 22. Voor de beschrijvende statistiek werd gebruikgemaakt van de sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV. De categorische variabelen werden weergegeven als percentages. Bij de analyse van de operabiliteit werd zowel de peroperatieve evaluatie als APD beschouwd als gouden standaard. Bij de bestudering van de vasculaire ingroei was de peroperatieve evaluatie de gouden standaard.

4. Resultaten

4.1. Selectie van de patiënten

De studie werd gestart met een bestaande databank van 144 patiënten met benigne en maligne aandoeningen van de pancreas. Deze patiënten werden behandeld in het UZ Gent in de periode tussen 2011 en 2012. De verschillende stappen van de selectie hebben geresulteerd in 45 patiënten. Hieronder volgt een gedetailleerde beschrijving van de selectie van de patiënten. Er waren 8 patiënten met een cyste en 12 patiënten met pancreatitis. Deze patiënten werden geëlimineerd uit de patiëntenpopulatie. Hierna werden de huisartsen van de 124 resterende patiënten opgebeld. Dit gaf aanleiding tot drie patiëntengroepen: overleden (68 patiënten), in leven (43 patiënten) en onzeker (13 patiënten). In de groep ‘onzeker’ was de huisarts ofwel niet bereikbaar ofwel was hij/zij niet zeker van het antwoord. Na advies van het ethisch comité werd naar de patiënten die nog zeker in leven zijn een opting-out brief gestuurd. 2 patiënten weigerden deel te nemen aan de studie. Dit resulteerde in 122 patiënten.

De patiënten met een totale pancreatectomie (5 patiënten), een corporocaudale resectie (8 patiënten) en een pancreasstaartresectie (4 patiënten) werden geëlimineerd. Hierna resteerden nog 105 patiënten.

Bij 19 patiënten was het EUS-verslag niet beschikbaar. Deze patiënten werden geëlimineerd uit de studiepulatie. Uit deze groep hadden 17 patiënten een pancreaticoduodenectomie ondergaan, 1 patiënt had een corporocaudale resectie en 1 patiënt had een totale pancreatectomie. Deze eliminatie gaf aanleiding tot 86 patiënten.

Verder waren er 7 patiënten waarbij anatomopathologisch geen maligniteit werd geconstateerd. Deze patiënten werden niet toegevoegd aan de studiepulatie. 5 patiënten hiervan hadden een pancreaticoduodenectomie, 1 patiënt had een pancreascorpusresectie en 1 patiënt had een totale pancreatectomie. Deze patiënten hadden de volgende letsels: actieve pancreatitis, uitgesproken chronische pancreatitis met uitgebreide fibrose en een dominant plasmocytair infiltraat, intraductale papillaire mucineuze tumor (IPMT) zonder maligniteit, branch duct-type IPMT met een laaggradige dysplasie, IPMT van intestinaal en gastrisch type met een hooggradige dysplasie, ampulloom zonder invasie van de pancreas en panIN 1B. Na deze eliminatie resteerden er nog 79 patiënten.

Vervolgens werden 34 patiënten waarbij geen pancreaticoduodenectomie werd uitgevoerd geëlimineerd uit de studie. Een deel van de patiënten hadden een andere ingreep ondergaan en

bij een andere deel werd de operatie gestaakt. In de onderstaande tabel wordt de reden van de eliminatie vermeld (Tabel 1).

Tabel 1. Oorzaak van de eliminatie van 34 patiënten.

Oorzaak	Totaal
Ampullectomie	5 (15%)
Duodenotomie	1 (3%)
Biopsie (leverletsel, klier)	12 (34%)
Cholecystectomie	1 (3%)
Laparoscopische enucleatie pancreasnodule	3 (9%)
Galwegcarcinoom met levermetastase	1 (3%)
Infiltratie dunne darmlissen	1 (3%)
Peritoneale metastase	5 (15%)
Uitgebreide vasculaire ingroei	5 (15%)
Totaal	34 (100%)

4.2. Kenmerken van de patiënten

In deze studie werden 45 (100%) patiënten bestudeerd. Deze patiënten hadden een pancreaticoduodenectomie ondergaan. Bij 44 (98%) patiënten werd een pyloorsparende pancreaticoduodenectomie uitgevoerd en bij 1 (2%) patiënt werd een pancreaticoduodenectomie met antrectomie uitgevoerd. Preoperatief hebben deze patiënten een EUS-onderzoek ondergaan. De studiepoulatie bestond uit 24 (53%) mannen (gemiddelde leeftijd: 72 jaar; range: 55-84 jaar) en 21 (47%) vrouwen (gemiddelde leeftijd: 74 jaar; range: 53-90 jaar). De gemiddelde leeftijd van de studiepoulatie was 73 jaar (range: 53-90 jaar). Bij 6 (13%) patiënten was de tumor gelokaliseerd t.h.v. de ampulla en bij 39 (87%) patiënten zat de tumor in de pancreaskop. Van de 6 (13%) patiënten met een ampullaire tumor, had 1 (2%) patiënt een R1-resectie en de overige patiënten hadden een R0-resectie. Van de 39 (87%) patiënten met een tumor in de pancreaskop hadden 32 (71%) patiënten een R0-, 4 (9%) patiënten een R1- en 3 (7%) patiënten een R2-resectie. Ampullaire tumoren kunnen invaderen in de pancreas en de tumoren in de pancreaskop kunnen invaderen in de ampulla. Onderscheid

tussen de beide vormen van maligniteit is soms moeilijk, zelfs soms bij de histopathologische evaluatie van de gereceerde weefselfragmenten.(39) Rekening houdend hiermee en wegens het kleine aantal ampullair gelokaliseerde tumoren werden beide groepen samen beschouwd in de analyse om de power van de studie te vergroten. Het gemiddelde tijdsinterval tussen het EUS-onderzoek en de ingreep was 22 dagen (range: 1-118 dagen). Voor de APD-, EUS- en peroperatieve kenmerken van de patiënten wordt verwezen naar tabel 2 en 3.

Tabel 2. APD-kenmerken van de patiënten.

APD	Totaal	Peroperatief operabel
Adenocarcinoom	44 (98%)	41 (93%)
Neuro-endocriene carcinoom	1 (2%)	1 (100%)
R0	37 (82%)	
R1	5 (11%)	
R2	3 (7%)	
<i>T-stadium:</i>		
T4	2 (4%)	2 (100%)
T3	34 (76%)	31 (91%)
T2	7 (16%)	7 (100%)
T1	1 (2%)	1 (100%)
Missing value	1 (2%)	1 (100%)
<i>N-stadium:</i>		
N1	23 (51%)	23 (100%)
N0	21 (47%)	18 (86%)
Missing value	1 (2%)	1 (100%)

Tabel 3. EUS- en peroperatieve kenmerken van de patiënten.

EUS	Totaal	Peroperatief operabel
<i>Tumorgrootte:</i>		
<2cm	10 (22%)	10 (100%)
2-3cm	25 (56%)	23 (92%)
>3cm	8 (18%)	7 (88%)
Missing value	2 (4%)	2 (100%)
<i>T-stadium:</i>		
T4	2 (4%)	2 (100%)
T3	29 (65%)	26 (90%)
T2	4 (9%)	4 (100%)
T1	8 (18%)	8 (100%)
Missing value	2 (4%)	2 (100%)
<i>N-stadium:</i>		
N1	27 (60%)	25 (93%)
N0	16 (36%)	15 (94%)
Missing value	2 (4%)	2 (100%)
<i>Operabiliteit:</i>		
Operabel	38 (85%)	35 (92%)
Inoperabel	1 (2%)	1 (100%)
Missing value	6 (13%)	100 (100%)

4.3. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de operabiliteit

In de analyse werden de peroperatieve evaluatie en APD beschouwd als gouden standaard. 37 (82%) patiënten hadden een R0-resectie, hiervan was 1 (2%) patiënt inoperabel volgens EUS. Peroperatief waren deze patiënten operabel. 5 (11%) patiënten hadden een R1-resectie, 3 (7%) patiënten hiervan waren volgens EUS en de peroperatieve evaluatie operabel. Bij de overige 2 (4%) patiënten was het EUS-oordeel niet beschikbaar, maar deze patiënten waren peroperatief operabel. 3 (7%) patiënten hadden een R2-resectie. Deze patiënten waren operabel volgens EUS en inoperabel volgens de peroperatieve evaluatie.

4.3.1. Operabiliteit volgens EUS met peroperatieve evaluatie als gouden standaard

Bij 6 (13%) patiënten was er in het EUS-verslag over operabiliteit geen duidelijk oordeel beschikbaar. Deze patiënten waren peroperatief operabel. Bijgevolg werd enkel een analyse

uitgevoerd voor 39 (87%) patiënten. Van de 38 (84%) operabele patiënten volgens EUS, waren 3 (7%) patiënten peroperatief inoperabel. Bij 1 (2%) patiënt werd een R2-resectie uitgevoerd t.h.v. de arteria mesenterica superior. Daarnaast was er ook een ingroei van de vena porta, maar gezien de overlevingskansen bij een neuro-endocrien letsel relatief goed zijn, werd besloten om een debulkingresectie te doen. Bij de tweede patiënt was de vena porta op niveau van de confluens ingenomen door tumoraal weefsel. Gezien de rechter arteria hepatica dextra en media vervat waren in het proces, werd geen resectie van de vena porta uitgevoerd en werd het letsel afgepeld. Bij de derde patiënt was er peroperatief een inoperabele ingroei van de mesenterium.

Vervolgens was 1 (2%) patiënt volgens EUS inoperabel, maar dit werd peroperatief niet bevestigd. Bij deze patiënt werd op EUS een grote pancreastumor gedetecteerd met belangrijke lokale vasculaire ingroei. De tumor vormde een mof rond de vena confluens en een deel van de vena porta met doorgroei naar de mesenterische vaten. Er was ingroei in de vena mesenterica superior en ook was het scheidingsvlak met de arteria mesenterica superior afwezig.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor het bepalen van de operabiliteit waren respectievelijk: 97%, 0%, 90%, 92% en 0%. Volgens de McNemartest is er een statistisch niet-significant verschil ($p=0.625$; 95% CI=[-0.062;0.18]) tussen de proporties van de operabele patiënten volgens EUS en de peroperatieve evaluatie. Er was een overschatting van de operabele patiënten.

4.3.2. Operabiliteit volgens EUS met APD als gouden standaard

6 (13%) patiënten hadden geen duidelijk oordeel in de EUS-verslagen. Deze patiënten hadden een R0-resectie. 38 (84%) patiënten waren volgens EUS operabel. Hiervan waren 8 patiënten anatomopathologisch inoperabel, 5 (11%) patiënten hadden een R1-resectie en 3 (7%) patiënten een R2-resectie. 1 (2%) patiënt was volgens EUS inoperabel, maar anatomopathologisch werd toch een R0-resectie geconstateerd. Bij de 3 (7%) patiënten met een R2-resectie werd hierboven de reden gegeven voor de inoperabiliteit.

Hierna volgt voor de 5 (11%) patiënten met een R1-resectie een beschrijving van de anatomopathologische conclusie. 1 (2%) patiënt had een tumor tegen de arteria hepatica en er was een vermoeden van microscopische ingroei. Vervolgens werd bij 1 (2%) patiënt de tumor peroperatief verwijderd over het geheel verloop van de arteria mesenterica superior in de richting van de truncus coeliacus en bijgevolg was er hier een vermoeden van microscopische ingroei. Daarnaast was er bij deze patiënt ook een transsectie van het dorsale snijvlak t.h.v. de pancreaskop. Hierdoor concludeerde de anatomopatholoog dat er sprake is van een R1-resectie. Bij de derde patiënt waren de vries- en paraffinecoupes van het pancreas-, duodenum- en

galwegsnijvlak vrij, maar naderhand bleken de circumferentiële snijvlakken ingenomen te zijn. Verder was bij 1 (2%) patiënt op de vriescoupe het pancreassnijvlak vrij van carcinoom en werd er geen recoupe uitgevoerd, maar postoperatief bewees de paraffinecoupe dat er toch een ingroei was. Ten slotte was er bij de laatste patiënt doorgroei naar een lymfeklier t.h.v. de nek van de pancreas.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor de operabiliteit met APD als gouden standaard waren respectievelijk 96%, 0%, 82%, 76% en 0%. De McNemartest wijst op een statistisch sterk significant verschil ($p < 0.001$, 95% CI=[-0.28;0.006]) tussen de beoordeling van EUS en APD wat betreft operabiliteit. Er was een overschatting van operabele patiënten.

4.4. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de vasculaire ingroei

Bij de statistische analyse van de vasculaire ingroei werden verschillende vergelijkingen uitgevoerd. Er werd eerst een algemene analyse gedaan o.b.v. al of niet ingroei van een bloedvat. Hierna werden de bloedvaten van de portal confluence (vena porta, vena mesenterica superior en vena confluens) en de arteriën apart bestudeerd. Ten slotte werden de bloedvat-specifieke analyses uitgevoerd. De peroperatieve evaluatie was de gouden standaard. Volgens EUS was het frequentst ingenomen bloedvat de vena confluens (16%) en het minst ingenomen bloedvat de arteria hepatica (0%). Peroperatief was het frequentst ingenomen bloedvat de vena porta (22%) en de minst ingenomen bloedvaten waren de vena mesenterica superior (0%) en de truncus coeliacus (0%). Bij 10 (22%) patiënten was er peroperatief vasculaire ingroei en bij 14 (31%) patiënten was er ingroei op EUS. De volgende bloedvaten waren peroperatief ingegroeid: arteria hepatica (1 patiënt), vena porta (10 patiënten) en vena confluens (3 patiënten).

Slechts bij 39 (87%) patiënten was een vasculaire staging door EUS beschikbaar. Van de 6 (13%) patiënten zonder een EUS-oordeel, had 1 (2%) patiënt peroperatief een vasculaire ingroei. Er waren 14 (31%) patiënten met een vasculaire ingroei op EUS en slechts 8 (18%) patiënten hiervan hadden peroperatief een vasculaire ingroei. 1 (2%) patiënt had peroperatief een vasculaire ingroei, maar dit werd niet aangetoond door EUS.

Vervolgens werd enkel bij 7 (16%) patiënten een vasculaire resectie en reconstructie uitgevoerd, namelijk van de vena porta. Bij deze patiënten werd in de APD-verslagen gezocht naar een bevestiging van de vasculaire ingroei. De beschrijving van de anatomopathologische ingroei was niet altijd duidelijk, slechts bij 1 (2%) patiënt werd in het verslag duidelijk vermeld dat er een ingroei was van de vaatwand van de vena porta.

Voor de vasculaire ingroei waren de sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS respectievelijk 89%, 80%, 82%, 57% en 96%. De McNemartest wijst hier op een niet-significant verschil ($p=0.125$, 95% CI=[-0,006;0,278]). Er was een overschatting van de vasculaire ingroei.

4.4.1. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de arteriële ingroei

De volgende arteriën werden gezamenlijk onderzocht: de arteria hepatica, de truncus coeliacus en de arteria mesenterica superior. Enkel patiënten met gegevens over deze 3 bloedvaten werden toegevoegd in deze analyse.

Bij 10 (22%) patiënten ontbraken er gegevens in het EUS-verslag, daarom werden deze niet toegevoegd in de analyse. Er was slechts 1 (3%) patiënt met ingroei volgens EUS. Dit werd peroperatief niet bevestigd. Peroperatief werd bij 2 (6%) patiënten een ingroei gevonden, maar deze werd gemist op EUS.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor de detectie van arteriële ingroei waren respectievelijk 0%, 97%, 91%, 0% en 94%. De McNemartest wijst op geen statistisch verschil ($p=1.00$; 95% CI=[-0,099;0,16]).

4.4.1.1. Analyse van de ingroei van de arteria hepatica

Bij 9 (20%) patiënten was het EUS-verslag niet volledig. Deze patiënten hadden peroperatief geen ingroei van de arteria hepatica. 36 (100%) patiënten hadden geen ingroei op EUS en slechts bij 1 (3%) patiënt werd dit peroperatief niet bevestigd.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor de ingroei van de arteria hepatica waren respectievelijk 0%, 100%, 97%, 0% en 97%. Hier kon de McNemartest niet berekend worden, omdat geen enkele patiënt een ingroei had op EUS. Er was een onderschatting van de ingroei.

4.4.1.2. Analyse van de ingroei van de truncus coeliacus

In de EUS-verslagen van 9 (20%) patiënten ontbraken er gegevens over de truncus coeliacus. Van deze groep patiënten had geen enkele patiënt peroperatief een ingroei. EUS had bij 1 (3%) patiënt een ingroei gedetecteerd, maar dit werd peroperatief niet bevestigd. Bij de overige 35 (97%) patiënten werd er geen ingroei gevonden en dit werd peroperatief ook bevestigd.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV waren respectievelijk: 0%, 97%, 97%, 0% en 100%. Ook hier kon de McNemartest niet berekend worden omdat geen enkele patiënt peroperatief een vasculaire ingroei had. Er was een overschatting van de ingroei.

4.4.1.3. Analyse van de ingroei van de arteria mesenterica superior

Bij 7 (16%) patiënten werd in de EUS-verslagen geen evaluatie gevonden van dit bloedvat. Peroperatief had geen enkele patiënt uit deze groep een ingroei. EUS detecteerde bij 1 (3%) patiënt een ingroei, maar dit werd peroperatief niet bevestigd. Bij 37 (97%) patiënten werd tijdens EUS geen ingroei gevonden. Hiervan had 1 (3%) patiënt peroperatief toch een ingroei. De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor de detectie van ingroei waren respectievelijk 0%, 97%, 95%, 0% en 97%. De McNemartest toont dat er statistisch geen verschil is tussen de EUS- en de peroperatieve evaluatie ($p=1.00$; 95% CI=[-0.11;0.11]).

4.4.2. Accuraatheid van EUS voor het bepalen van de veneuze ingroei

4.4.2.1. Analyse van de ingroei van de portal confluence vaten (vena porta, vena mesenterica superior en vena confluens)

De volgende bloedvaten werden gezamenlijk geanalyseerd: de vena porta, de vena mesenterica superior en de vena confluens. Omdat er bij 8 (18%) patiënten gegevens ontbraken in het EUS-verslag, werden deze niet toegevoegd in de analyse. Deze venen waren frequenter ingegroeid dan de arteriën. EUS had bij 12 (32%) patiënten een ingroei gedetecteerd, maar dit werd slechts bij 6 (16%) patiënten peroperatief bevestigd. Bij 25 (68%) patiënten vermeldde EUS dat er geen ingroei was, maar bij 1 (3%) patiënt was er peroperatief toch een ingroei.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor de ingroei van de portal confluence vaten zijn respectievelijk 86%, 80%, 81%, 50% en 96%. De McNemartest wijst op een niet-significant verschil ($p=0.125$; 95% CI=[-0.006;0.291]). Er was een duidelijke overschatting van ingroei.

4.4.2.2. Analyse van de ingroei van de vena porta

Bij 7 (16%) patiënten was het EUS-verslag niet volledig. 2 patiënten hiervan hadden peroperatief een ingroei. EUS detecteerde bij 5 (13%) patiënten een ingroei. Dit werd peroperatief bij 4 (11%) patiënten bevestigd. Bij 4 (11%) patiënten heeft EUS de ingroei gemist.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV waren respectievelijk: 50%, 97%, 87%, 80% en 88%. De McNemartest wijst op een niet-significant verschil ($p=0.375$; 95% CI=[-0.221;0.0488]). Er was een onderschatting van ingroei.

4.4.2.3. Analyse van de ingroei van de vena mesenterica superior

6 (13%) patiënten hadden geen EUS-evaluatie over dit bloedvat. Deze patiënten hadden peroperatief geen ingroei. EUS detecteerde bij 6 (13%) patiënten een ingroei, dit werd bij

geen enkele patiënt peroperatief bevestigd. 33 (85%) patiënten hadden volgens de EUS- en peroperatieve evaluatie geen ingroei.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV waren respectievelijk 0%, 85%, 85%, 0% en 100%. De McNemartest kon niet berekend worden, omdat geen enkele patiënt peroperatief een vasculaire ingroei had. Er was een duidelijke overschatting van ingroei.

4.4.2.4. Analyse van de ingroei van de vena confluens

Bij 8 (18%) patiënten was het EUS-verslag niet volledig. Hiervan had 1 (3%) patiënt peroperatief een ingroei. EUS constateerde bij 8 (22%) patiënten een ingroei en dit werd slechts bij 1 (3%) patiënt peroperatief bevestigd. Bij 29 (78%) patiënten werd door EUS geen ingroei gedetecteerd en dit werd bij 28 (76%) patiënten bevestigd.

De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV waren respectievelijk: 50%, 80%, 78%, 13% en 97%. De McNemartest wijst op een niet-significant verschil ($p=0.070$; 95% CI=[0.0155;0.322]). Er was een duidelijke overschatting van ingroei.

4.5. EUS-predictoren van de vasculaire ingroei

In de EUS-verslagen werden voor vasculaire ingroei de volgende beschrijvingen gebruikt: ingroei van het bloedvat, mof rond het bloedvat, contact met het bloedvat, verdwijnen van het scheidingsvlak tussen de tumor en het bloedvat, partiële encasement, overtuigende ingroei van het bloedvat en onscherpe begrenzing tussen de tumor en het bloedvat.

Er werd een analyse uitgevoerd naar de waarde van de bevindingen op EUS. In de verslagen van EUS werden bij 9 (20%) bloedvatinvaties de bevinding *'ingroei van het bloedvat'* gebruikt, hiervan hadden 2 (4%) patiënten peroperatief een ingroei (vena mesenterica superior en vena porta). De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van deze EUS-evaluatie waren respectievelijk: 13%, 76%, 53%, 22% en 61%. Vervolgens hadden 4 (9%) patiënten de bevinding *'mof rond het bloedvat'*, 2 (4%) patiënten hiervan hadden peroperatief een ingroei (vena porta). De waarden waren respectievelijk: 13%, 93%, 67%, 50% en 68%. De beoordeling *'contact met het bloedvat'* werd gebruikt bij 3 (7%) patiënten, maar deze werden peroperatief niet bevestigd. Voor deze beoordeling werden de volgende waarden gevonden: 0%, 90%, 60%, 0% en 64%. Verder werd de evaluatie *'verdwijnen van het scheidingsvlak'* bij 6 (13%) patiënten gebruikt, slechts bij 2 (4%) patiënten werd peroperatief een aantasting van het bloedvat gevonden (vena confluens en vena porta). Deze evaluatie had de volgende waarden: 13%, 86%, 60%, 33% en 64%. Ten slotte was er 1 (2%) patiënt met de bevinding

'onscherpe begrenzing tussen de tumor en het bloedvat', 1 (2%) patiënt met *'partiële*

encasement' en 1 (2%) patiënt met *'overtuigende ingroei van het bloedvat'*, maar bij deze 3 patiënten was er peroperatief geen bevestiging van de vasculaire ingroei.

4.6. Accuraatheid van EUS voor de staging van T1/2- en T3/4-tumoren

Er werd nagegaan of er een verschil kon aangetoond worden in de sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV van EUS voor de vasculaire ingroei naargelang de grootte van de tumor (T-stadium). Er werd een aparte analyse gedaan voor T1/2- en T3/4-tumoren. De T-stadia die hier gebruikt worden, werden bepaald op APD. Er was 1 (2%) patiënt met een T1-, 7 (16%) patiënten met een T2-, 34 (76%) patiënten met een T3- en 2 (4%) patiënten met een T4-stadium. Bij 1 (2%) patiënt ontbrak in het APD-verslag de TNM-classificatie. Voor de T1-en T2-tumoren waren de sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV respectievelijk: 0%, 75%, 75%, 0% en 100%. Er was een overschatting van ingroei.

Bij de analyse van de patiënten met de T3- en T4-tumoren ontbraken bij 6 (13%) patiënten gegevens in de EUS-verslagen. Daarom werden deze patiënten weggelaten uit de analyse. Voor de T3- en T4-tumoren werden respectievelijk de volgende waarden verkregen: 89%, 81%, 83%, 67% en 94%. Er was een overschatting van ingroei.

5. Discussie

5.1. Situering van de studie

Patiënten met pancreaskanker hebben een slechte prognose. Het doel van preoperatieve beeldvorming is om op een accurate manier de operabiliteit van het letsel te voorspellen. Dus een accurate preoperatieve staging is van kritisch belang om de prognose van de patiënten te optimaliseren en onnodige onderzoeken en ingrepen te voorkomen. In de studie van Buchs et al.(40) wordt vermeld dat er nog steeds een consensus ontbreekt omtrent de betrouwbaarheid van CT, US, EUS en angiografie in de preoperatieve staging.(40) In de literatuur wordt de accuraatheid van EUS vaak vergeleken met de accuraatheid van de andere beeldvormingstechnieken zoals CT, MRI, US en angiografie.(39-44)

Verder verschillen de studies onderling voor wat betreft de gouden standaard. In onze studie werd bij het bepalen van de accuraatheid van EUS voor de operabiliteit gewerkt met 2 gouden standaarden, namelijk de peroperatieve evaluatie en APD. Bij het bepalen van de accuraatheid voor de vasculaire ingroei was de peroperatieve evaluatie de gouden standaard. In de literatuur zijn er studies die peroperatieve evaluatie en APD als gouden standaard nemen voor de operabiliteit en vasculaire ingroei. Hierbij wordt dan vaak vermeld dat bij een discrepantie tussen de 2 evaluaties, APD als gouden standaard wordt beschouwd.(40-43) Verder zijn er ook studies die de peroperatieve evaluatie als gouden standaard nemen.(27, 39, 44, 45)

In de literatuur zijn er retrospectieve studies zoals onze studie.(27, 40, 45, 46) Ook zijn er prospectieve studies die de accuraatheid van EUS nagaan.(39, 41-44) Vervolgens werd in onze studie tijdens de meeste EUS-onderzoeken een lineaire echo-endoscoop gebruikt. Er zijn in de literatuur studies die ook een lineaire echo-endoscoop hebben gehanteerd.(27, 41) Daarnaast zijn er studies die gebruikgemaakt hebben van een radiaire echo-endoscoop.(39, 43-45) In sommige studies werden beide technieken gebruikt.(42, 46) Ten slotte waren in onze studie de tumoren gelokaliseerd t.h.v. de ampulla en de pancreaskop. In de literatuur werden soms ook pancreascorpus- en pancreasstaarttumoren geïncludeerd, maar meestal vormden de pancreaskoptumoren de grootste groep.(27, 39-41, 45)

5.2. Bespreking van de resultaten en vergelijking met de literatuur

In onze studie werd de accuraatheid van EUS voor het bepalen van de operabiliteit nagegaan. Volgens onze resultaten is EUS, indien de peroperatieve evaluatie als gouden standaard wordt beschouwd, zeer accuraat in het voorspellen van operabele letsels (sensitiviteit: 97% en PPV: 92%). In tegenstelling tot onze studie wordt in de literatuur voor de PPV lagere waarden

vermeld.(27, 45) Virtue et al.(27) en Yusoff et al.(45) verkregen voor de PPV respectievelijk 66.7% en 62%. Voor dit verschil zijn er meerdere verklaringen mogelijk. Volgens Virtue et al.(27) blijven de gastro-enterologen conservatief met de diagnose inoperabel wegens hun bezorgdheid voor een onterechte uitsluiting van een curatieve resectie. Dit weerspiegelt zich in een lage PPV. Een andere mogelijke reden kan zijn dat in de studie van Virtue et al.(27) de interpretatie van de EUS-beelden beïnvloed werd door het resultaat van het preoperatief CT-onderzoek. Alle patiënten waren volgens dit preoperatief CT-onderzoek operabel. Doordat de gastro-enterologen op de hoogte waren van de resultaten, kan het zijn dat ze eerder hebben gekozen voor de conclusie operabel. De gastro-enteroloog die de meeste EUS-onderzoeken heeft uitgevoerd in onze studie was niet op de hoogte van de resultaten van het preoperatief CT-onderzoek.

Vervolgens kan een andere verklarende factor de relatie tussen de gastro-enteroloog en de chirurg zijn. In onze studie was de gastro-enteroloog goed op de hoogte van de deskundigheid van de chirurg die de meeste operaties heeft uitgevoerd. Daarom had de gastro-enteroloog ook een idee over hoe ver de chirurg preoperatief kon gaan voor het bereiken van een curatieve resectie. In de studie van Virtue et al.(27) en Yusoff et al.(45) wordt hierover niets vermeld.

De hogere waarde voor de PPV in onze studie is ook een gevolg van het inclusie criterium dat enkel mensen met een pancreaticoduodenectomie werden geïncludeerd. Hierdoor was de kans op inoperabiliteit op EUS en preoperatief klein. In de studie van Virtue et al.(27) en Yusoff et al.(45) werd dit inclusie criterium niet gebruikt en waren er relatief meer inoperabele patiënten.

Bovendien werden in beide studies (27, 45) naast pancreaskoptumoren en ampullaire tumoren ook pancreascorpus- en pancreasstaarttumoren bestudeerd. In de studie van Yusoff et al.(45) waren er slechts 2 patiënten met een tumor t.h.v. de corpus of staart en het aantal in de studie van Virtue et al.(27) werd niet vermeld. Het verschil in de lokalisatie van de tumoren kan mogelijk een verklaring geven voor de verschillen in de waarden. Maar omdat wij de accuraatheid van EUS voor de evaluatie van de pancreascorpus- en pancreasstaarttumoren niet hebben onderzocht, kunnen we daarover geen uitspraak doen. Dus we weten niet of dit verschil een reden is voor de hogere PPV in onze studie.

Daarnaast werd in de studie van Yusoff et al.(45) gebruikgemaakt van een radiaire echo-endoscoop en dit kan eventueel ook een verklaring zijn voor het verschil. In de literatuur wordt vermeld dat een lineaire echo-endoscoop beter is in het onderzoek van de pancreaskop, pancreascorpus en de vasculaire ingroei (vooral bij grote tumoren). Terwijl een radiaire echo-endoscoop beter is in het onderzoek van de ampulla en galblaas.(47, 48)

In onze studie werd voor de sensitiviteit, indien de peroperatieve evaluatie als gouden standaard werd beschouwd, een hoge waarde verkregen (97%). Hoge sensitiviteit is zeer belangrijk, omdat de gevolgen van het onterecht uitsluiten van een curatieve resectie zeer ernstig zijn. In onze studie werd door EUS slechts bij 1 (2%) patiënt een operabel letsel gemist. In de literatuur wordt voor de sensitiviteit in enkele studies een lagere waarde verkregen.(39, 43) Arabul et al.(43) en Soriano et al.(39) hadden voor de sensitiviteit respectievelijk de volgende waarden: 50% en 23%. In deze studies (39, 43) was er geen duidelijke beschrijving van de gevallen waarbij er een discrepantie was tussen het oordeel van de EUS en de gouden standaard. Hierdoor werd het vinden van de oorzaak van het verschil bemoeilijkt. Beide studies (39, 43) hadden een radiare echo-endoscoop gebruikt en dit kan een mogelijk verklaring zijn. Verder was in de studie van Arabul et al.(43) de gastro-enteroloog i.t.t. onze studie wel op de hoogte van de resultaten van de andere beeldvormingstechnieken. Dit kan ook een oorzaak zijn voor de verschillen met onze waarde. Daarnaast werd in de studie van Soriano et al.(39) naast pancreaskoptumoren en ampullaire tumoren ook pancreascorpus- en pancreasstaarttumoren bestudeerd.

In de studie van Arabul et al.(43) en Soriano et al.(39) werden alle EUS-onderzoeken uitgevoerd door 1 gastro-enteroloog. Een lage sensitiviteit wijst erop dat heel wat patiënten met een operabele letsel toch inoperabel werden beschouwd door de gastro-enteroloog. Dit kan mogelijk een gevolg zijn van een onderschatting van de expertise van het chirurgisch team in deze studies. Deze onderschatting kan verschillende redenen hebben. De belangrijkste is de onvoldoende kennis van de gastro-enteroloog van de interpretatie van operabiliteit door de chirurg en vice versa. Verder benadrukt Soriano et al.(39) dat er een significante discrepantie is onder de verschillende chirurgische teams wat het definiëren van de operabiliteit betreft. Er is een overeenkomst omtrent metastasen en majeure arteriële ingroei, maar dit geldt niet voor de ingroei van de venen en de uitbreiding naar retroperitoneum ongeacht de vasculaire ingroei. In onze studie was de gastro-enteroloog voldoende op de hoogte van de deskundigheid van de chirurg en kende hij de grenzen van de mogelijke curatieve chirurgie.

Vervolgens is een hoge NPV belangrijker dan een hoge PPV om de kans op het onterecht uitsluiten van een curatieve resectie te minimaliseren.(39) Volgens onze studie is EUS geen goede techniek voor het voorspellen van inoperabiliteit (specificiteit: 0% en NPV: 0%). Dit is waarschijnlijk een gevolg van het inclusie criterium dat geresulteerd heeft in een selectiebias. Omdat enkel de patiënten met een pancreaticoduodenectomie geïnccludeerd werden, was de a priori kans op inoperabiliteit volgens EUS en peroperatief zeer laag. Om die reden waren er

relatief lage percentages van inoperabele patiënten zowel peroperatief als op EUS en dit resulteerde in een lage specificiteit en NPV. In de literatuur hebben de studies hogere waarden voor de specificiteit en NPV.(27, 39, 42, 43, 45) De reden voor dit verschil is dus het beperkte aantal inoperabele patiënten in onze studie, namelijk 3 patiënten.

Vervolgens is één van de grootste problemen de inter-waarnemersvariabiliteit bij de interpretatie van de EUS-beelden. In de studies werden de meeste of alle EUS-onderzoeken vaak door 1 gastro-enteroloog uitgevoerd. Dus binnen één studie zal er vaak geen grote inter-waarnemersvariabiliteit zijn, maar een intra-waarnemersvariabiliteit kan niet uitgesloten worden. Bij het vergelijken van de studies kan het verschil in de deskundigheid van de gastro-enterologen een mogelijke verklaring zijn voor de verschillen in de accuraatheid van EUS.

Daarnaast werd in onze studie ook de accuraatheid van EUS voor het bepalen van de vasculaire ingroei nagegaan. Hierbij was de peroperatieve evaluatie de gouden standaard. De preoperatieve diagnose van vasculaire ingroei is belangrijk voor het bepalen van de operabiliteit en de planning van de ingreep. Naast metastasen op afstand, is de ingroei van de grote bloedvaten de belangrijkste parameter voor het bepalen van operabiliteit. Een definitieve preoperatieve diagnose van de vasculaire ingroei is moeilijk en daarom blijft de exploratieve chirurgie verder bestaan.(40, 44, 46) Oude studies vermelden een hoge sensitiviteit en specificiteit van EUS voor de vasculaire ingroei, maar deze studies gebruikten peroperatieve palpatie als diagnostische standaard.(49-51) De accuraatheid van deze methode voor de diagnose van vasculaire ingroei is ongekend en kan vatbaar zijn voor een inter-waarnemersvariabiliteit en kan leiden tot een bias.(46) In onze studie vond tijdens de peroperatieve evaluatie naast palpatie ook een nauwkeurige dissectie en visuele evaluatie plaats. Maar desondanks kan er in onze studie ook sprake zijn van een bias.

Volgens onze studie is EUS een goede techniek voor het uitsluiten van vasculaire ingroei. Dit weerspiegelt zich in een hoge NPV (96%) en specificiteit (80%). In de literatuur zijn er een aantal studies die ook wijzen op een hoge accuraatheid van EUS in het uitsluiten van vasculaire ingroei.(40, 41, 43, 45, 46)

In de literatuur werd in enkele studies een lagere waarde verkregen voor de sensitiviteit voor vasculaire ingroei.(40, 41, 45) Yusoff et al.(45) hadden 69%, Buchs et al.(40) 55% en Tellez-Avilla et al.(41) 61.1%. In deze studies werden naast pancreaskoptumoren en ampullaire tumoren ook pancreascorpus- en pancreasstaarttumoren bestudeerd en dit kan een reden zijn voor de verschillen in de accuraatheid.(40, 41, 45) Maar omdat in onze studie enkel pancreaskoptumoren en ampullaire tumoren werden bestudeerd, kan er geen uitspraak gedaan

worden over de accuraatheid van EUS voor het voorspellen van vasculaire ingroei bij pancreascorpus- en pancreasstaarttumoren. In de studie van Tellez-Avilla et al.(41) was de gouden standaard de APD-evaluatie en dit kan dan ook een reden zijn voor de hogere sensitiviteit in onze studie. In de studie van Buchs et al.(40) waren de peroperatieve evaluatie en APD de gouden standaard. Bij een discrepantie tussen de twee gouden standaarden werd de eindconclusie gebaseerd op de APD-evaluatie. Omdat het aandeel van de gevallen waarbij de peroperatieve evaluatie als gouden standaard werd genomen niet gekend is, kan er niet worden nagegaan of het verschil in de gouden standaard een verklaring is voor het verschil in de sensitiviteit.

Vervolgens werd in de studie van Yusoff et al.(45) een radiare echo-endoscoop gebruikt en dit kan ook een oorzaak zijn van het verschil. Verder waren er in de studie van Buchs et al.(40) 32 patiënten met pancreatitis. Pancreatitis en peritumorale inflammatie kan de beoordeling van de vasculaire ingroei verstoren en dit kan geleid hebben tot een lagere sensitiviteit in deze studie. In deze studie (40) verschillen het type en het aantal aangetaste bloedvaten van onze studie. In onze studie waren er veel minder patiënten met vasculaire ingroei en werd arteria splenica niet bestudeerd. Dit kan wellicht een verklaring zijn voor de verschillen in de resultaten. Nawaz et al.(25) vermeldden dat evaluatie van de vena mesenterica superior het moeilijkste is en in de studie van Buchs et al.(40) werd dit bloedvat het frequentst ingenomen. Dit kan ook een reden zijn voor de lagere sensitiviteit voor vasculaire ingroei in deze studie. Omdat het aantal foute voorspellingen van ingroei per type bloedvat niet werd vermeld, kan de mogelijke verklaringen niet worden nagegaan.

In de literatuur werd voor de NPV voor vasculaire ingroei in twee studies lagere waarden gevonden dan in onze studie (96%).(44, 45) Ahmad et al.(44) en Yusoff et al.(45) hadden respectievelijk 71% en 76%. In beide studies (44, 45) werd gebruikgemaakt van een radiare echo-endoscoop en dit kan een verklaring zijn voor het verschil. Verder werd in onze studie t.o.v. de studie van Ahmad et al.(44) en Yusoff et al.(45) relatief meer predictoren gebruikt voor vasculaire ingroei. Daarom was onze NPV waarschijnlijk hoger omdat de afwezigheid van de verschillende predictoren met een hogere zekerheid duidde op de afwezigheid van ingroei.

Verder werd in onze studie bij 6 (43%) van de 14 patiënten met ingroei op EUS dit peroperatief niet bevestigd. Dit resulteerde in een lage PPV (57%). In de literatuur wordt voor de PPV hogere waarden vermeld.(41, 43-45) In de studie van Yusoff et al.(45) en Tellez-Avilla et al.(41) werden naast pancreaskoptumoren en ampullaire tumoren ook pancreascorpus- en pancreasstaarttumoren gebruikt. Verder was in de studie van Arabul et al.(43) en Tellez-Avilla et al.(41) de gouden

standaard de peroperatieve evaluatie en APD en bij een discrepantie tussen beide gouden standaarden werd gekeken naar APD. In onze studie was de gouden standaard de peroperatieve evaluatie. Dus dit kan een verklaring zijn voor het verschil. Ten slotte kan een verschil in de gehanteerde predictoren voor vasculaire ingroei ook een verklaring vormen. In onze studie werden t.o.v. de studies (41, 43-45) in de literatuur een hoger aantal predictoren gebruikt. Een mogelijke verklaring kan zijn dat het gebruik van meerdere predictoren in onze studie geresulteerd heeft in een overschatting van ingroei (lagere PPV in onze studie). In de studies wordt niet vermeld bij welke type bloedvat en hoe frequent er een discrepantie was tussen de EUS-evaluatie en de gouden standaard. De frequentie van het optreden van de predictoren van vasculaire ingroei worden ook niet vermeld. Met deze informatie zou het verschil eventueel verder kunnen verklaard worden.(41, 43-45)

In onze studie waren de arteriën minder frequent ingegroeid. Dit is een gevolg van de selectiecriteria. Omdat er enkel patiënten werden geïncludeerd met pancreaticoduodenectomie en aangezien arteriële ingroei een contra-indicatie is voor curatieve resectie, was bijgevolg de a priori kans op arteriële ingroei in onze studiepopulatie laag. Hierdoor waren de waarden voor de sensitiviteit en PPV zeer laag (0%). Het is belangrijk om een arteriële ingroei te detecteren, want dit leidt tot peroperatieve inoperabiliteit. Vals-negatieve gevallen moeten geminimaliseerd worden. Daarom moeten de sensitiviteit en NPV voor de detectie van arteriële ingroei een hoge waarde hebben.

Volgens onze analyse gebaseerd op niet-bloedvat-specifieke arteriële ingroei is EUS een goede techniek in het uitsluiten van arteriële ingroei (specificiteit: 97% en NPV: 94%). In de studie van Tellez-Avila et al.(41) waren de sensitiviteit, de specificiteit, de PPV en de NPV voor arteriële ingroei: 66.7%, 100%, 100% en 93.2%. Er is geen groot verschil met de specificiteit (97%) en de NPV (94%) van in onze studie. Er is wel een groot verschil voor de sensitiviteit (0%) en de PPV (0%), maar dit is een gevolg van het zeer lage aantal patiënten met arteriële ingroei in onze studie.

Verder is EUS volgens onze studie accuraat voor het uitsluiten van de ingroei van de arteria hepatica, de truncus coeliacus en de arteria mesenterica superior. EUS had enkel 1 (2%) patiënt met een ingroei van de arteria hepatica gemist. Vervolgens was er 1 (2%) patiënt die op EUS een ingroei had van de truncus coeliacus, maar waarbij dit peroperatief niet bevestigd kon worden. De specificiteit en de NPV voor de arteria hepatica en de truncus coeliacus waren respectievelijk 100% en 97% en 97% en 100%. In de literatuur waren er geen studies die de accuraatheid voor deze 2 arteriën hebben geanalyseerd. Vervolgens werd in onze studie voor de arteria mesenterica

superior voor de specificiteit en NPV lagere waarden verkregen, namelijk respectievelijk 97% en 97%. Dus voor de arteria mesenterica superior is EUS relatief minder goed in het uitsluiten van ingroei. Bij 1 (2%) patiënt heeft EUS een ingroei van de arteria mesenterica superior gemist en bij 1 (2%) patiënt werd een ingroei gedetecteerd, maar dit werd peroperatief niet bevestigd. In de studie van Mansfield et al.(42) waren de sensitiviteit, de specificiteit, de PPV en de NPV voor arteria mesenterica superior respectievelijk 0%, 95%, 0% en 80%. De resultaten stemmen overeen met de waarden in onze studie. Mansfield et al.(42) vermeldt dat de lage waarden voor sensitiviteit en PPV een gevolg zijn van het beperkte aantal patiënten met een ingroei van de arteria mesenterica superior die een peroperatieve evaluatie ondergaan. Dit is ook het geval in onze studie. Algemeen waren er weinig studies beschikbaar die een specifieke analyse hebben gedaan voor arteriën. Daarom konden de waarden niet vergeleken worden met de resultaten in de literatuur.

De accuraatheid van EUS voor de preoperatieve staging van veneuze ingroei is belangrijk, want dit zal de chirurgische planning en de beslissing tot opereren van patiënten beïnvloeden.(46) Tegenwoordig is een veneuze resectie en reconstructie, rekening houdend met de uitgebreidheid van de ingroei, mogelijk. Daarom is hier accuraat voorspellen relatief belangrijker dan uitsluiten. In onze studie waren er 7 patiënten met een resectie en reconstructie van de vena porta. De veneuze ingroei trad frequenter op dan de arteriële ingroei.

In onze studie waren de specificiteit, de sensitiviteit, de PPV en de NPV van EUS voor de ingroei van de portal confluence vaten, m.a.w. de venen in onze studie: 86%, 80%, 50% en 96%. Dus EUS is zoals bij de arteriële ingroei goed in het uitsluiten van ingroei (specificiteit: 80% en NPV: 96%), maar er is wel een overschatting (PPV: 50%). Er waren geen grote verschillen met de waarden in de studie van Tellez-Avila et al.(41) die de volgende waarden hadden voor de sensitiviteit, de specificiteit, de PPV en de NPV: 80%, 87.5%, 61.5% en 94.6%. In deze studie werd niet vermeld welke venen geanalyseerd werden. Ook deze studie wijst erop dat EUS accuraat is in het uitsluiten van veneuze ingroei. In de studie van Mansfield et al.(42) werd de ingroei van de vena porta en de vena mesenterica superior samen geanalyseerd. Er is enkel een duidelijk verschil te vinden voor de sensitiviteit (50%) en de NPV (83%). In onze studie werd de vena confluens als een aparte parameter beschouwd en dit kan geleid hebben tot de hogere waarden. Het verschil in de gouden standaard en de lokalisatie van de tumoren kan ook een verklaring zijn. In de studie van Aslanian et al.(46) werd een analyse uitgevoerd voor de portal confluence vaten (vena porta, vena splenica en vena mesenterica superior) met de peroperatieve evaluatie als gouden standaard. Er was enkel een duidelijk verschil met de specificiteit in onze

studie (80% versus 67%). Dit kan eventueel een gevolg zijn van de inclusie van de vena splenica als parameter in deze studie, maar dit kan niet worden nagegaan omdat de frequentie van ingroei van dit bloedvat niet wordt vermeld. In onze studie werd vena splenica niet bestudeerd.

De vena porta was het frequentst ingenomen bloedvat in onze studiepopulatie. Bij 1 (2%) patiënt heeft EUS de ingroei overschat en bij 4 (9%) patiënten werd de ingroei gemist. Dus volgens onze studie is EUS minder goed in het detecteren van de ingroei van de vena porta. Dit weerspiegelt zich in een lage sensitiviteit van 50%. EUS is beter in het uitsluiten van ingroei (NPV: 88%).

Vervolgens is EUS volgens onze studie geen goede techniek voor het voorspellen van ingroei van de vena mesenterica superior, want het heeft een zeer lage PPV (0%). Er is een grote overschatting van de patiënten met ingroei. 6 (13%) patiënten hadden een ingroei op EUS en bij geen enkele patiënt werd dit peroperatief bevestigd.

In onze studie scoort EUS minder goed in de detectie van de ingroei van de vena confluens. Er is 50% kans op missen van ingroei (sensitiviteit: 50%). Er is ook een grote overschatting van ingroei (PPV: 13%). 7 (16%) patiënten hadden op EUS een ingroei die niet werd bevestigd door de peroperatieve evaluatie. Zoals bij de voorafgaande bloedvaten is EUS ook hier een goede techniek voor het uitsluiten van ingroei (NPV: 97%).

In de literatuur werden geen bloedvat-specifieke analyses gedaan zoals in onze studie. Algemeen geldt voor de vasculaire ingroei dat EUS goed is in het uitsluiten.(40, 41, 43, 45, 46) Er geldt ook dat in de literatuur sprake is van overschatting van vasculaire ingroei.(40, 43, 46) Dit zou in praktijk kunnen leiden tot onterecht uitsluiten van patiënten voor een curatieve resectie. In de besproken studies was dit niet het geval omdat enkel o.b.v. de conclusie van EUS een resectie niet werd uitgesloten.

Bovendien werd in onze studie ook een analyse gedaan naar de predictoren van vasculaire ingroei. Mof rond het bloedvat was de accuraatste bevinding om ingroei te voorspellen (sensitiviteit: 13% en PPV: 50%). De verschillende bevindingen hebben individueel een lage sensitiviteit en een hoge specificiteit. Volgens Aslanian et al.(46) zou EUS accurater zijn voor de diagnose van vasculaire ingroei wanneer verschillende predictoren tegelijk aanwezig zijn. In de studie van Aslanian et al.(46) was verlies van het scheidingsvlak een slechte predictor voor vasculaire ingroei. Enkel 29% van de patiënten met verlies van het scheidingsvlak hadden peroperatief een ingroei en bij geen enkele hiervan werd dit op APD bevestigd. In deze studie werden de waarden

voor de accuraatheid van de predictoren niet berekend.⁽⁴⁶⁾ In onze studie hadden 2 (33%) van 6 patiënten met ‘verlies van het scheidingsvlak op EUS’ een ingroei. De sensitiviteit, de specificiteit, de accuraatheid, de PPV en de NPV in onze studie waren respectievelijk 13%, 86%, 60%, 33% en 64%.

Vervolgens werd ook gezocht naar de accuraatheid van EUS voor de staging van T1/2-tumoren en T3/4-tumoren. EUS is bij kleine tumoren (T1-2) goed in het uitsluiten van vasculaire ingroei (NPV: 100%), maar wel zijn er een zeer lage sensitiviteit en PPV. De verklaring voor deze lage waarden is het beperkte aantal patiënten met T1- en T2-tumoren in onze studie. Volgens Yusoff et al.⁽⁴⁵⁾ heeft EUS een hoge sensitiviteit en specificiteit voor de detectie en de staging van de kleine tumoren. Er was onvoldoende informatie om de reden voor dit verschil te kunnen nagaan. EUS is volgens studie minder goed in het voorspellen van ingroei (PPV: 67%) bij T3-4 tumoren. Er is sprake van overschatting. Het is wel accuraat in het uitsluiten van ingroei (NPV: 94%).

5.3. Zwaktes van de huidige studie

Deze studie was een retrospectieve studie en dit maakt de kans op een selectiebias groter. Zo was er in onze studie mogelijk een selectiebias aanwezig, omdat enkel patiënten geïnccludeerd werden met een pancreaticoduodenectomie. Hierdoor was er een relatief lage a priori kans op inoperabiliteit zowel op EUS als peroperatief. Ook was het aantal patiënten met vasculaire ingroei beperkt waardoor de bekomen accuraatheid van EUS in deze studie niet onmiddellijk veralgemeend kan worden.

Verder waren er problemen bij de evaluatie van de verslagen. In deze studie werd zoals hierboven vermeld, gebruikgemaakt van 3 soorten verslagen, namelijk het EUS-verslag, het operatieverslag en het APD-verslag. Bij 6 (13%) patiënten werd het EUS-verslag opgevraagd uit andere ziekenhuizen en dit leidde tot afwezigheid van standaardisatie. De verslagen uit de andere ziekenhuizen waren zeer beknopt. Er ontbraken verschillende gegevens omtrent de parameters, waardoor er missing values ontstonden en dit deed het aantal patiënten in de analyse verder dalen. De verslagen van het UZ Gent waren uitgebreider en hieruit konden er meer gegevens verkregen worden.

Vervolgens was in deze studie de peroperatieve evaluatie de gouden standaard voor de vasculaire ingroei. Bij de peroperatieve evaluatie kan er een inter- en intra-waarnemersvariabiliteit zijn, waardoor deze minder accuraat is dan een APD-evaluatie van de vasculaire ingroei. Maar omdat niet alle ingegroeide bloedvaten geresecteerd werden, hadden we niet altijd een APD-bevestiging van ingroei. Bovendien was er in de APD-verslagen vaak

geen duidelijke beschrijving van de vasculaire ingroei van de geresecteerde bloedvaten. Slechts bij 1 (14%) van de 7 patiënten met een vena porta resectie was er een duidelijke beschrijving.

De staging van pancreaskanker is technisch één van de moeilijkste aspecten van EUS en het vereist een lange leercurve. Daarom kunnen de resultaten verkregen in instellingen met hoge expertise niet veralgemeend worden.(42, 45)

Ten slotte werd in deze studie niet gekeken naar de invloed van preoperatieve onderzoekstechnieken, uitgevoerd vóór EUS, op de interpretatie van de gastro-enterologen. De gastro-enteroloog van het UZ Gent, die de meeste EUS-onderzoeken heeft uitgevoerd, was niet op de hoogte van de resultaten van de preoperatieve CT-onderzoeken. Over de andere gastro-enterologen kan er geen uitspraak gedaan worden.

5.4. EUS en CT

Ondanks een significante verbetering in de technieken, heeft nog steeds geen enkele individuele onderzoekstechniek een voldoende accuraatheid bereikt voor de staging. Daarom bestaat de preoperatieve staging uit een combinatie van verschillende onderzoekstechnieken.(39) Ook is het zo dat er geen individuele techniek beschikbaar is met een maximale PPV en NPV voor het bepalen van de operabiliteit. De beste combinatie o.b.v. individuele accuraatheid is CT en EUS. Dit is ook de meest kosten-effectieve manier voor de preoperatieve staging en het bepalen van de operabiliteit. Hierbij wordt CT bij alle patiënten uitgevoerd en EUS enkel bij patiënten waarbij CT twijfelachtig is of wijst op een operabel letsel.(27, 39, 42, 45) EUS heeft een kleine of geen impact wanneer CT een definitieve conclusie heeft omtrent de operabiliteit.(42)

In onze studie waren er geen gegevens beschikbaar omtrent het preoperatief CT-onderzoek. Voor toepassingen in de praktijk van preoperatieve staging moeten beide onderzoekstechnieken samen bekeken worden. Voor een correcte inschatting van de rol van EUS in de preoperatieve staging, moet o.a. gekeken worden welke zwaktes van CT gecompenseerd kunnen worden door EUS. Een belangrijke analyse zou kunnen zijn om bij de patiënten, die een preoperatief CT-onderzoek hebben ondergaan, na te gaan in welke mate de therapiekeuze werd veranderd n.a.v. EUS.

5.5. Algemene conclusie

EUS is een accurate techniek voor het voorspellen van operabele letsels. Het is een goede techniek voor het uitsluiten van arteriële ingroei, wat zeer belangrijk is bij het bepalen van de operabiliteit. Voor de veneuze ingroei was EUS minder accuraat in het voorspellen, er was namelijk vaak een overschatting. Dit is een minder groot probleem dan het overschatten of

missen van arteriële ingroei, want tegenwoordig wordt veneuze reconstructie en resectie adequaat uitgevoerd, tenzij er een majeure aantasting is. EUS is wel goed in het uitsluiten van veneuze ingroei. Er kan geconcludeerd worden dat EUS momenteel nog een onvoldoende sterke rol heeft om als enige preoperatieve onderzoekstechniek gebruikt te worden. Het is eerder beter in combinatie met CT of MRI.

6. Referentielijst

1. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy: Internal Organs. Urban & Fischer, München, 2011.
2. Kerckaert I. Pancreas: uit CURSUS GASTRO-INTESTINAAL STELSEL EN ENDOCRINE KLIJEREN. Universiteit Gent, 2013; 87-90
3. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, de Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: Symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clin Transl Oncol.* 2005;7(5):189-97.
4. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas.* 2000;21(4):329-32.
5. Vincente E, Quijano Y, Ielpo B. Arterial resection for pancreatic cancer: a modern surgeon should change its behavior according to the new therapeutic options. *G Chir.* 2014;35(1-2):5-14.
6. Bao PQ, Johnson JC, Lindsey EH, Schwartz DA, Arildsen RC, Grzeszczak E, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography predictors of pancreatic cancer resectability. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(1):10-6; discussion 6.
7. Deerenberg EB, Poley JW, Hermans JJ, Ganesh S, van der Harst E, van Eijck CH. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. *Dig Surg.* 2011;28(5-6):398-403.
8. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Seminars in oncology.* 2015;42(1):8-18.
9. World Health Organisation: Cancer Country Profiles 2014 Belgium. Online 2014. Available from: http://www.who.int/cancer/country-profiles/bel_en.pdf?ua=1.
10. Tamburrino D, Partelli S, Crippa S, Manzoni A, Maurizi A, Falconi M. Selection criteria in resectable pancreatic cancer: a biological and morphological approach. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11210-5.
11. Kim CB, Ahmed S, Hsueh EC. Current surgical management of pancreatic cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2(3):126-35.
12. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
13. Rosenthal MH, Lee A, Jajoo K. Imaging and Endoscopic Approaches to Pancreatic Cancer. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2015;29(4):675-99.
14. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii33-40.
15. Tanaka S, Kitamra T, Yamamoto K, Fujikawa S, Imaoka T, Nishikawa S, et al. Evaluation of routine sonography for early detection of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1996;26(6):422-7.
16. Kinney T. Evidence-based imaging of pancreatic malignancies. *The Surgical clinics of North America.* 2010;90(2):235-49.
17. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1727-33.
18. Nino-Murcia M, Jeffrey RB, Jr., Beaulieu CF, Li KC, Rubin GD. Multidetector CT of the pancreas and bile duct system: value of curved planar reformations. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(3):689-93.
19. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [March 1, 2014]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
20. Siquini W. *Surgical Treatment of Pancreatic Diseases (Updates in Surgery)*. Italia: Springer 2009.
21. Murakami Y, Satoi S, Motoi F, Sho M, Kawai M, Matsumoto I, et al. Portal or superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Br J Surg.* 2015;102(7):837-46.
22. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet.* 2000;356(9225):190-3.
23. Fernandez-del Castillo C. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of exocrine pancreatic cancer [updated 2015 may 11]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-exocrine-pancreatic-cancer>.
24. Peeters M VJ, Stordeur S, Mambourg F, Boterberg T, de Hemptinne B, et al. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van pancreaskanker. Brussel: 2009 Feb. Report No.: 105A.
25. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, Khalid A, McGrath K, Landsittel D, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP.* 2013;14(5):484-97.

26. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. The role of endoscopic ultrasonography in the evaluation of pancreatico-biliary cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005;15(3):497-511, viii-ix.
27. Virtue MA, Mallery S, Li R, Sielaff TD. Clinical utility of endoscopic ultrasound in solid pancreatic mass lesions deemed resectable by computer tomography. *JOP.* 2008;9(2):167-71.
28. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, McGreevy K, Howard T, Imperiale TF, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):753-63.
29. Cancer AJCo. *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook.* Second ed: Springer; 2012.
30. Allen DC. Ampulla of Vater and Head of Pancreas Carcinomas. *Histopathology Reporting.* 3 ed. London: Springer-Verlag London; 2013. p. 29-39.
31. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, editors. *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook.* 2 ed. New York: Springer-Verlag New York; 2012.
32. Gong Y, Zhang L, He T, Ding J, Zhang H, Chen G, et al. Pancreaticoduodenectomy combined with vascular resection and reconstruction for patients with locally advanced pancreatic cancer: a multicenter, retrospective analysis. *PLoS One.* 2013;8(8):e70340.
33. Hsueh CT. Pancreatic cancer: current standards, research updates and future directions. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2(3):123-5.
34. Tamm EP, Bhosale PR, Vikram R, de Almeida Marcal LP, Balachandran A. Imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: State of the art. *World J Radiol.* 2013;5(3):98-105.
35. Cheng C, Duppler D, Jaremko BK. Can pancreaticoduodenectomy performed at a comprehensive community cancer center have comparable results as major tertiary center? *J Gastrointest Oncol.* 2011;2(3):143-50.
36. Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Uchiyama K, et al. Pylorus ring resection reduces delayed gastric emptying in patients undergoing pancreatoduodenectomy: a prospective, randomized, controlled trial of pylorus-resecting versus pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 2011;253(3):495-501.
37. Bhayani NH, Miller JL, Ortenzi G, Kaifi JT, Kimchi ET, Staveley-O'Carroll KF, et al. Perioperative outcomes of pancreaticoduodenectomy compared to total pancreatectomy for neoplasia. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(3):549-54.
38. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg.* 2008;247(2):300-9.
39. Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Caralt MT, Gines MA, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *The American journal of gastroenterology.* 2004;99(3):492-501.
40. Buchs NC, Frossard JL, Rosset A, Chilcott M, Koutny-Fong P, Chassot G, et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: evaluation of endoscopic ultrasonography, computed tomography, ultrasonography, and angiography. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(19-20):286-91.
41. Tellez-Avila FI, Chavez-Tapia NC, Lopez-Arce G, Franco-Guzman AM, Sosa-Lozano LA, Alfaro-Lara R, et al. Vascular invasion in pancreatic cancer: predictive values for endoscopic ultrasound and computed tomography imaging. *Pancreas.* 2012;41(4):636-8.
42. Mansfield SD, Scott J, Oppong K, Richardson DL, Sen G, Jaques BC, et al. Comparison of multislice computed tomography and endoscopic ultrasonography with operative and histological findings in suspected pancreatic and periampullary malignancy. *Br J Surg.* 2008;95(12):1512-20.
43. Arabul M, Karakus F, Alper E, Kandemir A, Celik M, Karakus V, et al. Comparison of multidetector CT and endoscopic ultrasonography in malignant pancreatic mass lesions. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(117):1599-603.
44. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Kadish S, Morris JB, Rosato EF, et al. Endosonography is superior to angiography in the preoperative assessment of vascular involvement among patients with pancreatic carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(1):54-8.
45. Yusoff IF, Mendelson RM, Edmunds SE, Ramsay D, Cullingford GL, Fletcher DR, et al. Preoperative assessment of pancreatic malignancy using endoscopic ultrasound. *Abdom Imaging.* 2003;28(4):556-62.
46. Aslanian H, Salem R, Lee J, Andersen D, Robert M, Topazian M. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. *The American journal of gastroenterology.* 2005;100(6):1381-5.
47. Palazzo L, Godchaux JM. EUS: state of the art in Europe. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(2 Suppl):S220-5.

48. Kaneko M, Katanuma A, Maguchi H, Takahashi K, Osanai M, Yane K, et al. Prospective, randomized, comparative study of delineation capability of radial scanning and curved linear array endoscopic ultrasound for the pancreaticobiliary region. *Endosc Int Open*. 2014;2(3):E160-70.
49. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Cummings O, Kopecky K, et al. Role of EUS in the preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(6):786-91.
50. Rosch T, Braig C, Gain T, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *Gastroenterology*. 1992;102(1):188-99.
51. Tio TL, Tytgat GN, Cikot RJ, Houthoff HJ, Sars PR. Ampullopapillary carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology*. 1990;175(2):455-61.