

Otto van Delden

Het pancreaskopcarcinoom: wat is belangrijk voor de radioloog?

Inleiding

Het pancreascarcinoom is een relatief frequent voorkomende tumor, met een incidentie van 7,6 per 100.000 inwoners per jaar in West-Europa. Daarmee neemt deze tumor 2,5 % van alle nieuw gediagnosticeerde carcinomen en 5% van de totale sterfte aan kanker voor zijn rekening. Het pancreascarcinoom berust histologisch in de overgrote meerderheid der gevallen (85%) op een ductaal adenocarcinoom en komt vooral voor bij mannen (man:vrouw 1,5:1) tussen de 60 en 70 jaar [1-4]. De meest voorkomende locatie van het pancreascarcinoom is de pancreaskop (75%). Een minderheid wordt gevonden in corpus (15%) en staart (10%).

Behalve het ductaal adenocarcinoom uitgaande van de kop van het pancreas, kunnen tumoren uitgaande van de distale ductus choledochus of de papil van Vater ook in de pancreaskop groeien. Tezamen worden deze verschillende tumoren vaak aangeduid als periampullaire tumoren, hetgeen praktisch is omdat diagnostiek, stadiëring en behandeling van al deze periampullaire tumoren in grote lijnen hetzelfde zijn.

Het meest opvallende symptoom dat tot het inzetten van beeldvormende diagnostiek leidt is pijnloze obstructie-icterus door ingroei in of compressie van de ductus choledochus. Ten tijde van het stellen van de diagnose is de pancreaskoptumor gemiddeld iets groter dan 3 cm.

De enige in opzet curatieve therapie is chirurgische resectie, bestaande uit de operatie volgens Whipple (partiële pancreaticoduodenectomie) of de modernere variant hiervan, de zogenaamde 'pylorus-preserving' pancreaticoduodenectomie. Wanneer tijdens een proeflaparotomie blijkt dat de tumor niet resectabel is, wordt meestal een zogenaamde 'dubbele bypass' (gastro-enterostomie en hepaticojejunostomie) aangelegd.

Ondanks de beperkte tumorgrootte komt de meerderheid (ongeveer 80%) van de pancreaskopcarcinomen ten tijde van de ontdekking helaas al niet meer voor een resectie in aanmerking. Dit komt door reeds te ver voortgeschreden lokale tumoruitbreiding (40%) of door de aanwezigheid van metastasen op afstand (levermetastasen of para-aortale klieren) (40%).

Wanneer op grond van preoperatieve diagnostiek de kans op een curatieve resectie uitgesloten wordt geacht, bestaat de palliatie voornamelijk uit het opheffen van de obstructie-icterus met endoscopische (of percutane) galwegstenting, en in latere instantie eventueel blokkade van de plexus coeliacus, wanneer door tumoringroei hierin pijnklachten ontstaan.

Tumordetectie

Er bestaan geen sensitieve en specifieke tumormarkers voor de detectie van het pancreascarcinoom; voor de diagnostiek bij verdenking op pancreaskopcarcinoom is men dus geheel op beeldvorming aangewezen.

Bij de evaluatie van obstructie-icterus is de eerstelijns beeldvormende techniek een echografie van de bovenbuik om vast te stellen of er inderdaad galwegobstructie bestaat en zo ja, wat het niveau en de oorzaak (tumor versus stenen) van de galwegobstructie is. De meerderheid van de pancreascarcinomen wordt echografisch gevonden, en ook irresectabiliteit (met name ten gevolge van de aanwezigheid van

levermetastasen) kan reeds bij een groot deel van de patiënten meteen echografisch vastgesteld worden [5].

Wanneer echografisch de oorzaak van een distale galwegobstructie niet duidelijk wordt, kan afhankelijk van de klinische kansschatting voor een volgende test gekozen worden – bijvoorbeeld ERCP bij hoge verdenking op galwegstenen, MRCP bij minder hoge verdenking op galwegstenen of spiraal-CT (SCT) met intraveneus contrast bij verdenking op een pancreaskoptumor.

Spiraal-CT en MRI hebben een hogere sensitiviteit voor de detectie van kleine (<3 cm) pancreaskoptumoren dan echografie. De sensitiviteit van state-of-the-art SCT en MRI ontloopt elkaar weinig [6]. Welke van deze twee technieken wordt gekozen in een klinische situatie zal afhangen van de lokale omstandigheden en expertise. In de meeste centra bestaat op dit gebied meer ervaring met SCT dan met MRI. Wat is state-of-the-art SCT? Het gebruik van intraveneus contrast is noodzakelijk (bijv. 130 ml/3 ml/s), de coupedikte moet 5 mm of liefst nog dunner zijn, en er dient bij voorkeur in de pancreatische of 'vroeg-portale' fase gescand te worden [7]. In deze fase bestaat er een goede aankleuring van portale venen en lever. Tevens bestaat er dan een optimaal contrastverschil tussen de tumor en het normale pancreasparenchym. Een arteriële fase-scan levert volgens de meeste auteurs niet veel extra bijdrage en is dus niet nodig [8]. De meest geschikte MRI-sequenties voor diagnostiek van het pancreaskopcarcinoom zijn niet eenduidig aan te geven gezien de verschillen tussen MRI-apparatuur van verschillende fabrikanten, maar zullen in elk geval T2W- en dynamische T1W-opnamen na intraveneus gadolinium moeten omvatten. Een MRCP geeft hierbij mooie beelden (een 'double duct'-laesie zoals met ERCP) en is even sensitief als het ERCP voor de detectie van een periampullaire tumor, maar biedt niet veel relevante stadiëringsinformatie [9].

Endoscopische echografie wordt algemeen aanvaard als de meest sensitieve beeldvormende test voor de detectie van pancreaskoptumoren, zeker als deze kleiner dan 2 cm- zijn [10]. Kleine pancreaskoptumoren kunnen ook met een goede SCT zeker gemist worden, en bij blijvende verdenking op een pancreaskoptumor ondanks een 'negatieve' CT-scan is een endoscopische echografie zeker geïndiceerd. Helaas bestaat er in Nederland slechts in weinig centra voldoende ervaring met deze 'operator-dependent' techniek.

De FDG PET-scan heeft volgens recente literatuur een sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van pancreascarcinomen die vergelijkbaar is met die van SCT en MRI [11]. Duidelijke voordelen van deze techniek boven SCT en MRI zijn er echter niet, en het is derhalve nog niet duidelijk wat de plaats van de FDG PET-scan in dit verband zal gaan worden.

Tegenwoordig wordt nog bij veel patiënten bij wie er echografisch een pancreaskopcarcinoom met een obstructie-icterus wordt vermoed, een ERCP verricht. Hoewel ERCP een hoge sensitiviteit heeft voor de detectie van het pancreaskopcarcinoom, bestaat er strikt genomen echter lang niet altijd een indicatie voor, omdat de diagnose met niet-invasieve technieken (echografie/SCT/MRI) meestal evengoed gesteld kan worden. Het ERCP biedt ook voor de verdere tumorstadiëring geen zinvolle aanvullende informatie. Eveneens is het twijfelachtig of preoperatieve endoscopische galwegdrainage een voordeel voor de patiënt oplevert [12]. Mogelijk verhoogt dit zelfs de kans op postoperatieve complicaties.

Tumorstadiëring

Het is van zeer groot belang om de tumor zo goed mogelijk te stadiëren. Immers, als de tumor overgestadieerd wordt zal – indien van exploratieve laparotomie afgezien wordt – de patiënt de enige kans op curatieve therapie ontnomen worden. Andersom zal in geval van onderstadiëring de patiënt een relatief grote en invasieve ingreep (voor een dubbele bypass staat gemiddeld ruim een week ziekenhuisopname) aangedaan worden. Patiënten met een korte levensverwachting, zoals patiënten met uitgebreide levermetastasering, zijn waarschijnlijk meer gebaat bij palliatie middels endoscopische galwegstenting. Bij patiënten met een langere levensverwachting, zoals patiënten met een kleine – maar wel lokaal irresectabele – tumor zonder metastasen op afstand, wordt een dubbele bypass over het algemeen wel als een acceptabele vorm van palliatie gezien.

Om nu zo min mogelijk patiënten ten onrechte een kans op resectie te onthouden, is het belangrijk om irresectabiliteit met een zeer hoge specificiteit vast te stellen. Dat de sensitiviteit voor het vaststellen van irresectabiliteit hier mogelijk wat onder lijdt, moet voor lief genomen worden. In twijfelgevallen omtrent resectabiliteit na preoperatieve stadiëring zal de patiënt dus vaak het voordeel van de twijfel krijgen en een proeflaparotomie ondergaan. In het AMC betekent dit in de praktijk dat bij 30% van de proeflaparotomieën de tumor niet resectabel blijkt te zijn.

Wat zijn nu de belangrijkste criteria voor irresectabiliteit bij de preoperatieve beeldvormende stadiëring van periampullaire tumoren?

De aanwezigheid van levermetastasen of para-aortale lymfekliermetastasen vormt een absoluut criterium voor irresectabiliteit. Peripancreatische lymfekliermetastasen – hoewel geassocieerd met een slechtere prognose – vormen in principe geen contra-indicatie voor een resectie. Levermetastasen en lymfekliermetastasen op afstand moeten altijd middels cytologische of histologische biopsie bewezen worden alvorens definitief van proeflaparotomie af te zien.

Doorgroei van de tumor in omliggende organen zoals maag, colon, mesocolon en v. cava inferior vormt ook een absoluut criterium voor irresectabiliteit. Dit geldt niet voor doorgroei in het duodenum, omdat dit meegereseceerd kan worden. Geringe doorgroei in het peripancreatische vet zonder invasie van aangrenzende organen vormt – hoewel het de kans op radicaliteit van de resectie verkleint – niet altijd een reden tot afzien van resectie.

Ingroei in de truncus coeliacus, a. hepatica of a. mesenterica superior geldt als criterium voor irresectabiliteit, maar ingroei in de a. gastroduodenalis niet (deze wordt met de pancreaskop meegereseceerd). Hoewel partiële resecties van v. portae of de v. mesenterica superior technisch mogelijk zijn en ook wel gedaan worden, beschouwen de meeste oncologisch chirurgen in Nederland ingroei in deze vaten als een criterium voor lokale irresectabiliteit. Aangezien het confluens van de v. portae en de v. mesenterica superior direct tegen de pancreaskop aanligt, zal ingroei in deze vaten vaak het eerste teken van lokale irresectabiliteit zijn. Daarom is het van groot belang om de relatie tussen de pancreaskoptumor en het v. portae-systeem goed te evalueren wanneer men een periampullaire tumor met echografie, CT of MRI stadieert. Wanneer de tumor de v. portae of v. mesenterica superior geheel omsingelt (360°) of occludeert, is deze zeker irresectabel [13-16]. Wanneer het vat direct contact heeft met de tumor en hierdoor minstens voor de helft van de circumferentie ($>180^\circ$) omsingeld wordt, zal de tumor bijna altijd irresectabel zijn; dit wordt door veel chirurgen dan ook als een criterium voor irresectabiliteit

Veelgebruikte CT/MRI-criteria voor tumoringroei in het v. portae-systeem

Vat geheel (360°) door tumor omsingeld, +/- occlusie	- irresectabel
Contact tumor/vat en vat voor meer dan 180° door tumor omsingeld	- irresectabel
Contact tumor/vat en vat voor minder dan 180° door tumor omsingeld	- dubieus resectabel
Vetvlak of pancreasweefsel tussen tumor en vat aanwezig	- resectabel

angehouden [13-16]. Verder pleiten ook versmalling van het aangedane portale vat en een onregelmatige contour van de vaatwand voor tumoringroei. Wanneer het vat direct contact met de tumor heeft, maar hierdoor voor minder dan de helft van de circumferentie (<180°) omsingeld is, zal de tumor in een minderheid van de gevallen curatief resectabel zijn [13-16]. De patiëntengroep met deze bevindingen krijgt meestal het voordeel van de twijfel en zal een proeflaparotomie ondergaan. Wanneer de tumor middels tussenliggend normaal pancreasweefsel of een vetvlak van de portale vaten af te grenzen is, zal de tumor meestal lokaal resectabel zijn.

In de literatuur zijn nog andere criteria voor vaatingroei beschreven, zoals dilatatie van de truncus gastrocolicus (een zijtak van de v. mesenterica superior) en het 'mesenteric teardrop sign', maar deze tekenen zijn niet sensitiever of specifiekere dan bovenbeschreven algemeen aanvaarde criteria en lijken dus niet veel aanvullende waarde te hebben [17,18].

Wanneer een tumor op grond van lokale uitbreiding irresectabel wordt verklaard, moet altijd middels punctie een zekere diagnose verkregen worden omtrent de aard van de tumor, omdat er in sommige gevallen sprake kan blijken te zijn van pancreatitis of een anderszins behandelbare tumor zoals een maligne lymfoom.

De laatste jaren lijkt diagnostische laparoscopie, eventueel aangevuld met laparoscopische echografie, in zwang voor de preoperatieve bepaling van resectabiliteit bij periampullaire tumoren. Wat is nu de aanvullende waarde van deze techniek? Laparoscopie is zonder twijfel veel sensitiever dan enige andere beeldvormende techniek voor de detectie van peritoneale metastasen en oppervlakkige levermetastasen. Ook lokale stadiëring lijkt met laparoscopische echografie goed mogelijk, maar het is moeilijk om de echografische bevindingen tijdens de laparoscopie middels cytologie of histologie te bewijzen. In een recente grote studie lijkt laparoscopie ten opzichte van state-of-the-art SCT niet genoeg nieuwe bevindingen op te leveren die tot een beleidsverandering voor de patiënt leiden om deze techniek bij alle potentieel resectabele patiënten aan te bevelen [19,20]. Wel is er waarschijnlijk een meerwaarde van deze techniek bij geselecteerde patiënten bij wie er twijfel omtrent resectabiliteit bestaat, bijvoorbeeld wanneer er verdenking op levermetastasen bestaat, die echter niet cytologisch of histologisch bewezen kunnen worden.

In Nederland wordt ongeveer de helft van de pancreaticoduodenectomieën in academische centra verricht en de andere helft in niet-academische centra. Dit betekent dat er veel patiënten na initiële diagnostiek naar een tertiair centrum verwezen worden. Daar worden de reeds verrichte beeldvormende onderzoeken vaak opnieuw geëvalueerd en worden veel onderzoeken herhaald, hetgeen additionele kosten en 'doctor's delay' met zich meebrengt. Zo vond een recente studie bij revisie van beeldvormend onderzoek van naar een tertiair centrum verwezen patiënten in 10% van de gevallen nieuwe bevindingen die het beleid wijzigden [21]. Bij 30% van de in het tertiaire centrum opnieuw vervaardigde SCT-scans kwamen nieuwe bevindingen aan het licht die het beleid wijzigden.

Differentiële diagnose

Soms ontstaat er een diagnostisch dilemma, bijvoorbeeld wanneer niet gedifferentieerd kan worden tussen een tumor en een focale pancreatitis in de pancreaskop. Er bestaan geen zekere echografische, CT- of MRI-criteria om deze differentiatie in alle gevallen te kunnen maken. In het algemeen moet er altijd verdacht op een tumor bestaan als er sprake is van een zogenaamde 'double duct'-laesie, dat wil zeggen een stenose in zowel de ductus choledochus als de ductus pancreaticus. Een CT- of echogeleide cytologische punctie heeft in deze gevallen slechts beperkte waarde, omdat fout-negatieve uitslagen relatief vaak voorkomen en er op een 'benigne' punctieuitslag dus niet gevaren kan worden. In de praktijk blijkt bij de meeste grote operatieseries voor pancreaskopcarcinoom in ongeveer 5% van de resectiepreparaten alleen sprake te zijn van pancreatitis en niet van een maligniteit [22]. De FDG PET-scan kan in potentie een waardevolle aanvulling bij oplossing van dit probleem zijn, omdat deze tussen tumor en benigne laesies zou kunnen differentiëren. Helaas kunnen ontstekingen in de pancreas ook tot een verhoogde FDG-opname leiden, en er zijn dus zeker 'fout-positieven' mogelijk met de FDG PET-scan. In de praktijk speelt de FDG PET-scan bij dit probleem in de meeste Nederlandse ziekenhuizen – ook door de geringe beschikbaarheid van de techniek – nu nog geen grote rol. Overigens lijkt de FDG PET-scan voor de verdere tumorstadiëring niet veel aanvullende waarde te hebben, omdat de resolutie te laag is om lymfekliermetastasen goed te lokaliseren en omdat de sensitiviteit voor levermetastasen <1 cm erg laag is [23,24].

Slotopmerking

De diagnostiek van het pancreaskopcarcinoom is vrijwel geheel afhankelijk van radiologische beeldvorming. De consequenties van de radiologische stadiëring zijn voor de patiënt extreem groot. Daarom is het de verantwoordelijkheid van de radioloog om de optimale radiologische technieken te gebruiken en bij de beoordeling van deze onderzoeken rekening te houden met alle criteria die van belang zijn om het juiste klinische beleid voor de patiënt te maken. Goede communicatie met verwijzende internisten, gastro-enterologen en chirurgen is hierbij uiteraard zeer belangrijk. Hopelijk bieden de bovenstaande tekst en het bijgevoegde stroomdiagram hierbij ook enige richting. Het stroomdiagram is een adaptatie van een richtlijn die in 2001 in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde is verschenen [25]. Intussen is een commissie met afgevaardigden uit de disciplines heilkunde, gastro-enterologie, oncologie, radiotherapie en radiologie druk bezig met de voorbereiding van een door de Orde voor Medisch Specialisten gefinancierde landelijke richtlijn diagnostiek en behandeling pancreaskopcarcinoom. Deze verschijnt begin volgend jaar en zal voor radiologen ongetwijfeld interessant zijn om kennis van te nemen.

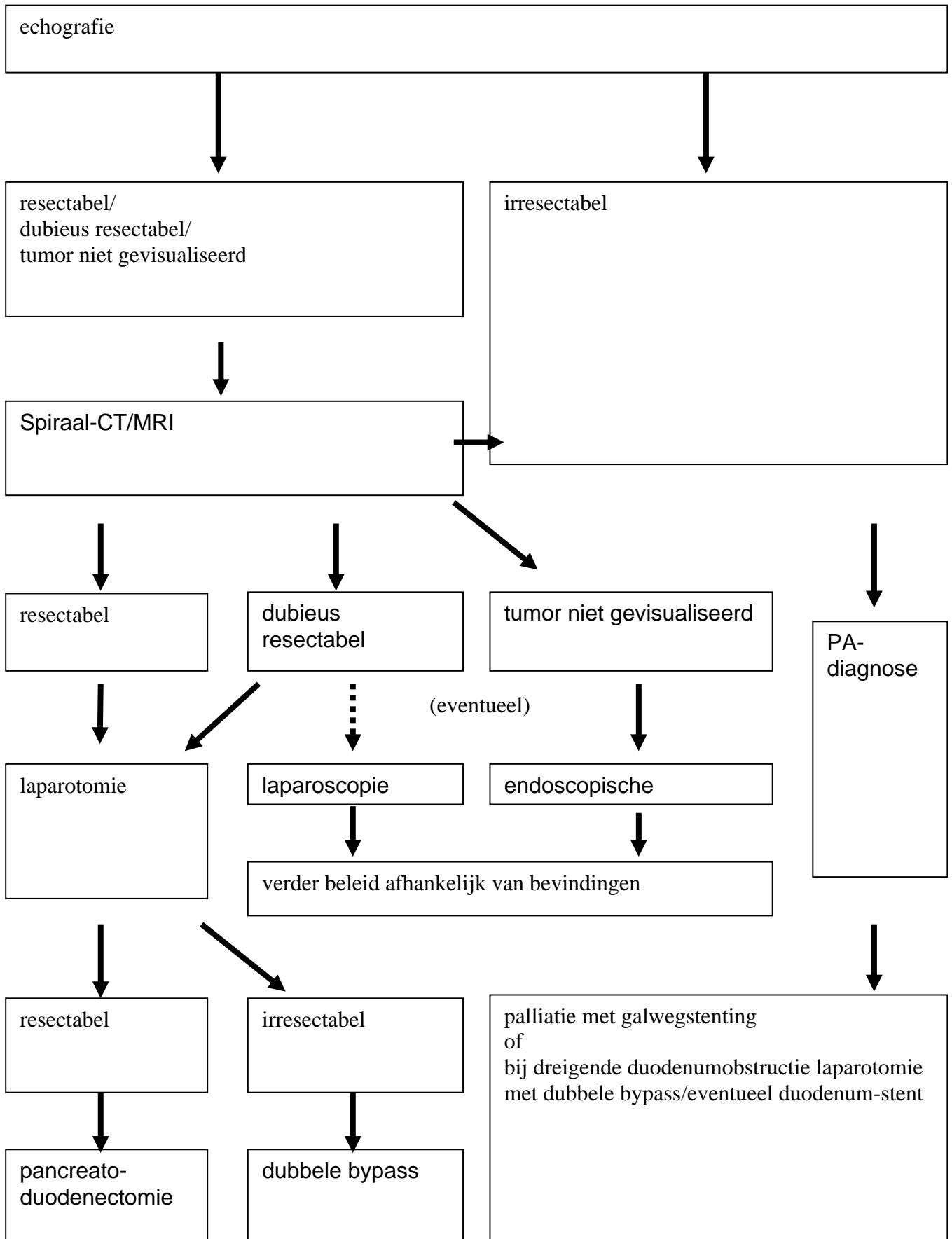
Referenties

1. Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996;23:241-50.
2. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997;349:485-9.
3. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999;189:1-7.
4. Di Magno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1999;117:1464-84.
5. Karlson BM, Ekbom A, Lindgren PG, Kalskogg V, Rastad J. Abdominal US for diagnosis of pancreatic tumor: prospective cohort analysis. *Radiology* 1999;213:107-11.
6. Sheridan MB, Ward J, Guthrie JA, Spencer JA, Craven CM, Wilson D, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging and dual-phase helical CT in the preoperative assessment of suspected pancreatic cancer: a comparative study with receiver operating characteristic analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:583-90.
7. Boland GW, O'Malley ME, Saez M, Fernandez-del-Castillo C, Warshaw AL, Mueller PR. Pancreatic-phase versus portal vein-phase helical CT of the pancreas: optimal temporal window for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:605-8.
8. Graf O, Boland GW, Warshaw AL, Fernandez-del-Castillo C, Hahn PF, Mueller PR. Arterial versus portal venous helical CT for revealing pancreatic adenocarcinoma: conspicuity of tumor and critical vascular anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:119-23.
9. 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;356:190-3.
10. Wiersema MJ. Accuracy of endoscopic ultrasound in diagnosing and staging pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2001;1:625-35.
11. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp RD, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* 1999;229:729-38.
12. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of pre-operative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236:17-27.
13. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1439-43.
14. O'Malley ME, Boland GW, Wood BJ, Fernandez-del-Castillo C, Warshaw AL, Mueller PR. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1513-8.
15. Phoa SS, Reeders JW, Rauws EA, Wit LT de, Gouma DJ, Laméris JS. Spiral computed tomography for preoperative staging of potentially resectable carcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1999;86:789-94.
16. Phoa SS, Reeders JW, Stoker J, Rauws EA, Gouma DJ, Laméris JS. CT criteria for venous invasion in patients with pancreatic head carcinoma. *Br J Radiol* 2000;73:1159-64.
17. Hough TJ, Raptopoulos V, Siewert B, Mattews JB. Teardrop superior mesenteric vein: CT sign for unresectable carcinoma of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1509-12.
18. Hommeyer SC, Freeny PC, Crabso LG. Carcinoma of the head of the pancreas: evaluation of the pancreaticoduodenal veins with dynamic CT-potential for improved accuracy in staging. *Radiology* 1995;196:233-8.
19. Nieveen van Dijkum EJ, Romijn MG, Terwee CB, Wit LT de, Meulen JH van der, Rauws EA, et al. A multicenter trial of laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with periampullary carcinoma. *Ann Surg* 2002; in druk.
20. Barreiro CJ, Lillemoed KD, Koniaris LG, Sohn TA, Yeo CJ, Coleman J, et al. Diagnostic laparoscopy for periampullary and pancreatic cancer: what is the true benefit? *J Gastrointest Surg* 2002;6:75-81.
21. Tilleman EH, Phoa SS, Delden OM van, Rauws EA, Gulik TM van, Laméris JS, Gouma DJ. Reinterpretation of radiological imaging in patients referred to a tertiary care referral center with a suspected hepatobiliary or pancreatic malignancy; impact on treatment strategy. *Eur Radiol* 2002; in druk.
22. Gulik TM van, Moojen TM, Geenen R van, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 4):85-8.

23. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Bramts HJ, et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas* 2000;20:109-16.
24. Fröhlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:250-5.
25. Gouma DJ, Tilleman EH, Benraadt J, Bossuyt PM. Diagnostiek en behandeling van het distale galweg- of pancreascarcinoom; richtlijn van de Integrale Kankercentra Amsterdam en Stedendriehoek Twente [Ingezonden]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:1362-4.

Dr. O.M. van Delden, radioloog
Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Stroomdiagram beeldvormende diagnostiek en stadiëring pancreaskoptumor.
 Naar Gouma et al. [25].



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.