



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving outcomes of pancreatic surgery

Groen, J.V.

Citation

Groen, J. V. (2023, June 29). *Improving outcomes of pancreatic surgery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3628261>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3628261>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

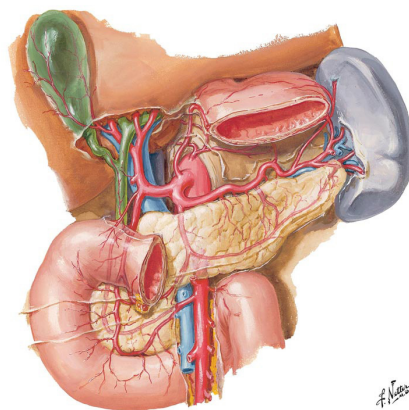
APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 bevat een uitgebreide inleiding en beschrijving van de opbouw van dit proefschrift. Het pancreas (alvleesklier) is een abdominaal retroperitoneaal orgaan van ± 15 centimeter lang met een zalmachtige kleur. Het pancreas is verdeeld in de kop, het lichaam en de staart en heeft een endocriene (bloedsuikerhuishouding) en exocriene functie (spijsverteringssappen). (Pre)maligne afwijkingen zijn de vaakst voorkomende indicaties voor chirurgie aan het pancreas. De pancreatoduodenectomie (Whipple operatie) is de meest uitgevoerde operatie. Bij deze operatie worden de pancreaskop, twaalfvingerige darm en een deel van de galwegen verwijderd en wordt er een reconstructie verricht van het pancreas aan de dunne darm, de maag aan de dunne darm en de galwegen aan de dunne darm. Pancreaschirurgie is complex waardoor ernstige complicaties en zelfs mortaliteit relatief vaak voorkomen. Door verbeteringen van peri-operatieve zorg, chirurgische technieken, en gespecialiseerde centra is de 90 dagen mortaliteit tegenwoordig 2-3%. In Nederland is pancreaschirurgie gecentraliseerd in ziekenhuizen die minstens 20 keer per jaar een pancreatoduodenectomie verrichten.

De prognose van patiënten met een pancreascarcinoom is somber, de mediane overleving van de gehele groep is 4 maanden. De enige behandeling van het pancreascarcinoom met kans op lange termijn overleving bestaat uit chirurgie en peri-operatieve chemotherapie en/of radiotherapie. Helaas komt 80% van de patiënten die gediagnostiseerd wordt met een pancreascarcinoom niet in aanmerking voor chirurgie omdat er reeds sprake is van lokale doorgroei (in grote bloedvaten of omliggende organen) of metastasen. Bij patiënten die wel chirurgie en peri-operatieve chemotherapie en/of radiotherapie ondergaan is de mediane overleving 17-30 maanden.

Bij de zorg voor patiënten die pancreaschirurgie ondergaan zijn veel verschillende chirurgische en niet-chirurgische medische disciplines betrokken; een multidisciplinair team. Het Multidisciplinaire Overleg (MDO) binnen de gezondheidszorg heeft als doel consensus te bereiken over de optimale diagnose, behandeling en follow-up voor een individuele patiënt. Voor patiënten die een operatie ondergaan zijn er specifieke multidisciplinaire richtlijnen, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), met als doel het verminderen van zogenaamde "chirurgische stress" en postoperatieve complicaties.



Dit proefschrift heeft als doel het verbeteren van de multidisciplinaire zorg voor patiënten die pancreaschirurgie ondergaan en is verdeeld in vier onderdelen.

Deel I Internationale evaluatie van klinische praktijk van pancreaschirurgie

Deel I geeft een overzicht van de klinische praktijk en variatie wat betreft tumorresectie en (neo)adjuvante therapie bij patiënten met een pancreascarcinoom in het European Registration of Cancer Care (EURECCA) Pancreas Consortium. Verder zit er in **deel I** een survey-studie uitgevoerd onder chirurgen welke de klinische praktijk van peri-operatieve ERAS elementen pijnbestrijding, vochtbeleid en tromboprophylaxe heeft onderzocht.

Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van de eerste retrospectieve cohort studie binnen het EURECCA Pancreas Consortium naar het gebruik van (neo)adjuvante chemotherapie bij patiënten die tumorresectie ondergingen van een resectabel (stadium I/II) pancreascarcinoom. Deze studie includeerde 3901 patiënten uit 7 datasets op nationaal-, regionaal- en ziekenhuis-niveau. Variatie werd geobserveerd wat betreft neoadjuvante chemotherapie (3-16%), adjuvante chemotherapie (41-70%), 90 dagen mortaliteit (1-14%) en lange termijn overleving. Een deel van de variatie kan verklaard worden door de inherente verschillen tussen de datasets. De resultaten laten zien dat (internationale) richtlijnen nog onvoldoende geïmplementeerd zijn en dat resultaten van gerandomiseerde studies niet zomaar overeenkomen met de algemene niet-geselecteerde patiëntenpopulatie.

Een recente internationale cohort studie liet zien dat 70 jaar de mediane leeftijd is ten tijde van diagnose van patiënten met een pancreascarcinoom, terwijl de mediane leeftijd in de grote gerandomiseerde studies 61-65 jaar is. Oudere patiënten worden dus vaker geëxcludeerd in belangrijke klinische gerandomiseerde studies. In **Hoofdstuk 3** werd dit kennistekort onderzocht in een retrospectief cohort van patiënten ≥ 70 jaar met een resectabel pancreascarcinoom (stadium I/II). Deze studie includeerde 3624 patiënten uit 3 nationale datasets. Variatie werd geobserveerd wat betreft tumor resectie (36-50%), (neo)adjuvante chemotherapie (14-56%), palliatieve chemotherapie (6-40%), 90 dagen mortaliteit (5-12%), overleving na tumor resectie (mediaan 16-25 maanden) en overleving zonder tumorresectie (mediaan 4-7 maanden). Er werd geen duidelijk verband gevonden tussen het gebruik van (neo)adjuvante chemotherapie, palliatieve chemotherapie en overleving. Dit suggereert dat meer onderzoek nodig is naar de juiste selectiecriteria voor de juiste behandeling. Door middel van goed opgezette gerandomiseerde studies, bij voorkeur internationale multicenter studies met verschillende soorten ziekenhuizen, kunnen de uitkomsten van patiënten met een pancreascarcinoom verbeterd worden. Voor patiënten die niet geïnccludeerd kunnen worden in dit soort studies biedt onderzoek met (kanker)registratie datasets een oplossing. Dit soort datasets hebben de bijkomende voordelen dat ze vaak makkelijk beschikbaar zijn en weinig selectie bias bevatten.

Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van de survey-studie onder 236 chirurgen welke de klinische praktijk van peri-operatieve ERAS elementen pijnbestrijding, vochtbeleid en tromboprofylaxe heeft onderzocht. De ERAS richtlijn werd gebruikt door 61% van de chirurgen en binnen de verschillende elementen was veel variatie. De meest gebruikte pijnbestrijding was epidurale pijnstilling (50%) gevolgd door intraveneus morfine (25%). Een restrictief vochtbeleid werd gebruikt door 58% van de chirurgen. Mechanische (90%) en medicamenteuze (88%) tromboprofylaxe werd veel gebruikt na pancreatoduodenectomie, echter werd er veel variatie geobserveerde betreft de duur, dosering en type tromboprofylaxe. Deze studie laat zien dat er meer werk verricht moet worden om de ERAS richtlijn wereldwijd te implementeren. Recente studies, retrospectieve cohort studies en meta-analyses hiervan, hebben laten zien dat ERAS richtlijnen de uitkomsten kunnen verbeteren van patiënten die pancreaschirurgie ondergaan. Prospectieve gerandomiseerde studies moeten deze resultaten bevestigen, zodat de implementatie en ontwikkeling bespoedigd kan worden. Verschillen in klinische praktijk zouden in overweging genomen moeten worden bij het interpreteren van resultaten van onderzoeken uit een ander land, regio of ziekenhuis.

Deel II Chirurgische en oncologische aspecten van veneuze resecties tijdens pancreaschirurgie

Deel II van dit proefschrift zijn de chirurgische en oncologische aspecten van veneuze resecties (vena porta/vena mesenterica superior) tijdens pancreaschirurgie onderzocht. Door de groeiende indicaties voor neoadjuvante therapie bij patiënten met een pancreascarcinoom worden veneuze betrokkenheid en veneuze resecties een steeds belangrijker onderwerp binnen de pancreaschirurgie.

In **Hoofdstuk 5** werden internationale experts (N=190) en Nederlandse (N=37) chirurgen en pathologen ondervraagd over het onderwerp veneuze betrokkenheid/resecties (survey studie). De overeenkomst tussen pre-preoperatieve beeldvorming, intra-operatieve beoordeling en pathologische bevindingen betreft veneuze betrokkenheid wordt suboptimaal bevonden. Internationale expert chirurgen prefereren duidelijk een Type 3 veneuze resectie (segment resectie, 65%), terwijl Nederlandse chirurgen zowel Type 3 als Type 1 (wedge resectie, 45 en 40%) prefereren. Veel variatie werd geobserveerd in type en duur van tromboprofylaxe na een veneuze resectie, terwijl een trombose van de vena porta/vena mesenterica superior de meest gerelateerde complicatie is. De pathologische beoordeling van de veneuze resectie is niet gestandaardiseerd, alhoewel bijna alle pathologen tumor invasie van de vene beoordelen (93%). Deze survey studie laat zien dat er meer onderzoek en standaardisatie nodig is voor patiënten met veneuze betrokkenheid: met name voor patiëntselectie, chirurgische technieken, postoperatieve protocollen en pathologische beoordeling.

Hoofdstuk 6 is een retrospectieve cohort studie in alle 18 ziekenhuizen in Nederland die pancreaschirurgie deden en onderzocht de invloed van type veneuze resectie op korte en lange termijn resultaten. Deze studie includeerde 1311 pancreascarcinoom patiënten die een pancreatoduodenectomie ondergingen, waarvan 27% met veneuze resectie (35% segment, 65% wedge). Patiënten die een veneuze segment resectie ondergingen hadden significant meer postoperatieve trombooses (18 versus 5 versus 1%) en ernstige complicaties (39 versus 20 versus 23%) en een kortere overleving (mediaan 12 versus 16 versus 20 maanden) vergeleken met patiënten die een wegge of geen veneuze resectie ondergingen. Na neoadjuvante therapie hadden deze patiënten een gelijke overleving, terwijl het percentage ernstige complicaties hoog was (52 versus 19 versus 21%). Deze studie bevestigt dat neoadjuvante therapie overwogen moet worden voor patiënten met veneuze betrokkenheid. De korte en lange termijn resultaten van een veneuze segment resectie waren slechter vergeleken met de literatuur. Om de uitkomsten voor deze patiënten te verbeteren hebben we een "hands-on" veneuze resectie cursus (mei 2022) georganiseerd voor Nederlandse chirurgen onder begeleiding van internationale experts.

In Hoofdstuk 6 werd variatie geobserveerd in het verrichten van een veneuze resectie tussen de verschillende ziekenhuizen in Nederland (10-53%). **Hoofdstuk 7** onderzocht in ditzelfde retrospectieve cohort de mogelijke oorzaken en gevolgen van deze praktijkvariatie om uiteindelijk tot betere standaardisatie en uitkomsten te komen. In deze studie werd geen verband gevonden tussen het percentage of aantal veneuze resectie dat een ziekenhuis uitvoert en patiënt karakteristieken of ziekenhuis volume. Persoonlijke ervaring en voorkeur van het chirurgisch team spelen mogelijk een belangrijke rol (aangepaste odds ratio tussen ziekenhuizen 0.15-2.33). In de ziekenhuizen die jaarlijks >4 veneuze resectie verrichten werden minder postoperatieve complicaties (22 versus 38%) en mortaliteit (2 versus 11%) en langere overleving (mediaan 16 versus 12 maanden) geobserveerd. Verder onderzoek is nodig om de klinische relevantie van deze volume-uitkomst relatie te bevestigen. Naar onze mening is veneuze resectie tijdens pancreaschirurgie niet alleen een technische uitdaging voor de chirurg maar ook een uitdaging voor het multidisciplinaire team (hemodynamiek door anesthesiologie en intensive care, tromboseprofylaxe door de vasculair geneeskundige, pathologische beoordeling etc.).

Als het gaat om veneuze betrokkenheid is het per-operatief onderscheiden van daadwerkelijke tumor invasie en peri-tumorale ontsteking lastig voor een chirurg. Dit is een klinisch relevant vraagstuk, omdat het gaat om het wel of niet verrichten van een veneuze resectie. In **Hoofdstuk 8** werd de associatie tussen veneuze resectie, tumor invasie, recidief patronen en overleving onderzocht. In deze multicenter retrospectieve cohort studie werken 531 pancreascarcinoom patiënten geïncludeerd die pancreatoduodenectomie ondergingen in 3 ziekenhuizen. Van de 28% patiënten

die een veneuze resectie ondergingen had 53% daadwerkelijk tumor invasie in de geresecteerde vene. Patiënten die een veneuze resectie ondergingen hadden vaker een irradicale resectie (69 versus 37%). De meeste patiënten hadden een irradicale veneuze resectie marge, echter in maar 5% van de patiënten was dit de enige irradicale resectie marge. Veneuze resectie en tumor invasie in de vene waren geen prognostische factoren voor recidieven of overleving. Deze studie laat zien dat er betere selectiecriteria nodig zijn voor het verrichten van een veneuze resectie. De lopende ULTRAPANC studie is een prospectieve studie in 3 ziekenhuizen naar intra-operatieve echografie van vaatbetrokkenheid bij patiënten met een pancreascarcinoom, de resultaten zullen binnenkort verschijnen. Inmiddels is er ook een internationale ULTRAPANC II studie onderweg welke meer specifiek de waarde van intra-operatieve echografie onderzoekt in patiënten met veneuze betrokkenheid die neoadjuvant zijn behandeld zijn. Verder ondersteunen de studies in dit proefschrift dat neoadjuvante therapie overwogen dient te worden bij patiënten met veneuze betrokkenheid. Uitgebreide chirurgie alleen zal waarschijnlijk niet leiden tot meer radicale resecties. Mogelijk dat intensieve neoadjuvante therapie, samen met een resectie zoals de TRIANGLE operatie of "arterial divestement", kan leiden tot betere uitkomsten. De aanstaande PREOPANC-4 studie gaat een best-practice algoritme introduceren in Nederland voor de patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom (met name veroorzaakt door arteriële betrokkenheid) en zal hopelijk ook leiden tot betere uitkomsten. De pathologische beoordeling van een preparaat met veneuze resectie is nu gestandaardiseerd in Nederland. Dit maakt toekomstige vergelijkingen en onderzoek naar de prognostische waarde mogelijk.

Deel III Chirurgische complicaties na pancreaschirurgie

Deel III van dit proefschrift gaat over gevreesde complicaties na pancreaschirurgie: postoperatieve pancreasfistels en abdominale infectieuze complicaties. Bij een postoperatieve pancreas fistel lekt er pancreassap met eroderende enzymen in de vrije buikholte wat leidt tot ontsteking, infectie, necrose en bloedingen. Abdominale infectieuze complicaties is een verzamelnaam voor bijv. abscessen en peritonitis.

Er is beperkt bewijs voor de juiste behandeling van postoperatieve pancreasfistels waarbij de patiënt dermate klinisch achteruitgaat dat een chirurgische interventie verricht dient te worden. In **Hoofdstuk 9** werd een multicenter retrospectief cohort onderzoek gecombineerd met een systematische review en meta-analyse van beschikbare literatuur waarbij de uitkomsten van een complementerende pancreatectomie versus pancreas-sparende operatie werden geëvalueerd. In de cohort studie werden 162 patiënten geïncludeerd uit 9 ziekenhuizen. Patiënten die een complementerende pancreatectomie (N=26) ondergingen hadden een significant hogere mortaliteit (56 versus 32%; aangepaste odds ratio 2.44, 95% CI 1.02-5.85). Dit werd bevestigd in de systematische review en meta-analyse van 33 studies met 745 patiënten. Deze studie

suggereert dus dat een pancreas-sparende operatie geprefereerd dient te worden. **Hoofdstuk 10** geeft een reactie op een recente Franse studie die concludeerde dat een pancreas-sparende operatie met alleen chirurgische drainage niet verricht dient te worden in deze patiëntengroep. Een subgroep analyse, van hetzelfde cohort gebruikt in Hoofdstuk 9, laat zien dat chirurgische drainage in deze studie niet leidt tot mindere uitkomsten. De analyses in hoofdstuk 9 en 10 ondersteunen de heersende consensus van de minimaal invasieve "step-up-approach" welke overgekomen is uit de behandeling van patiënten met een acute necrotiserende pancreatitis. De recent gepubliceerde PORSCH studie binnen de DPCG liet zien dat een algoritme voor het tijdig herkennen en behandelingen van complicaties na pancreaschirurgie kan leiden tot een verder afname van de mortaliteit.

De galweganastomose is de meest voorkomende oorzaak van abdominale infectieuze complicaties wanneer deze niet veroorzaakt worden door postoperatieve pancreasfistels. Er is geen consensus over de rol van intra-operatieve galkweken in het voorspellen en behandelen van abdominale infectieuze complicaties. In **Hoofdstuk 11** werd de associatie tussen gecontamineerde galwegen en abdominale infectieuze complicaties na pancreatoduodenectomie onderzocht in een prospectief cohort en opnieuw een systematische review en meta-analyse. In deze studie werden 114 patiënten geïncludeerd die een pancreatoduodenectomie ondergingen waarvan 61% een positieve intra-operatieve galkweek had (98% versus 28% bij wel/niet pre-operatieve galwegdrainage). Positieve intra-operatieve galkweken waren niet geassocieerd met abdominale infectieuze complicaties en geïsoleerde abdominale infectieuze complicaties (geen postoperatief pancreasfistel of galweganastomose lekkage). Dit werd bevestigd door de meta-analyse van 15 studies en 2047 patiënten. De resultaten van het retrospectief cohort zijn moeilijk in perspectief te plaatsen, omdat de geïncludeerde patiënten 5 dagen lang post-operatief antibiotica kregen, wat uitzonderlijk is in de huidige literatuur. Het juist gebruik van antibiotica en de groeiende resistentie patronen is op dit moment hot-topic, daarom worden momenteel verschillende studies opgezet naar de rol van galwegcontaminatie en antibioticagebruik binnen de pancreaschirurgie.

Deel IV Perioperatieve anesthesiologie van pancreaschirurgie

Deel IV van dit proefschrift gaat over de peri-operatieve anesthesiologische aspecten van pancreaschirurgie met speciale aandacht voor pijnbestrijding en vochtbeleid. Patiënten die een pancreatoduodenectomie ondergaan kunnen heftige postoperatieve pijn en grote vochtvolume veranderingen ervaren.

Hoofdstuk 12 beschrijft de resultaten van een retrospectief cohort onderzoek van 262 patiënten die een pancreasresectie ondergaan. In deze studie werden patiënten met (73%) en zonder (27%) epidurale pijnstilling vergeleken (89% van deze patiënten kreeg

intraveneus morfine). Bij 1 op de 3 patiënten met epidurale pijnstilling werd deze vroegtijdig beëindigd, met name door hemodynamische instabiliteit of onvoldoende pijnstilling (33 versus 11%). Patiënten met epidurale pijnstilling hadden significant lagere pijnscores op dag 0 en 1, echter het stoppen van epidurale pijnstilling op dag 3 leidde tot een toename van pijnscores. De cumulatieve vochtbalans op dag 1, 2 en 3 was significant hoger in patiënten met epidurale pijnstilling, terwijl postoperatieve complicaties en opnameduur gelijk waren aan de patiënten zonder epidurale pijnstilling. Deze studie laat zien dat het kans op falen van epidurale pijnstilling hoog is en dat de beschikbare alternatieven minder goede pijnstilling geven.

In **Hoofdstuk 13** werd een systematische review en meta-analyse verricht om te kijken of epidurale pijnstilling leidt tot betere uitkomsten in patiënten die een pancreatoduodenectomie ondergaan. Drie gerandomiseerde studies en 8 cohort studies werden geïncludeerd met 25089 patiënten. Epidurale pijnstilling gaf marginaal betere pijnstilling op dag 0 t/m 3 vergeleken met intraveneus morfine (verschil in pijnscore -0.50, 95% CI -0.80 - -0.21). Dit effect kwam vooral door dag 1 en 2. Epidurale pijnstilling werd in 29% van de patiënten vroegtijdig gestopt. Patiënten met epidurale pijnstilling hadden minder complicaties (met name pneumonie) en een kortere opnameduur. Alhoewel de kracht van het bewijs matig is, lijkt er een voordeel te zijn voor patiënten met epidurale pijnstilling.

De retrospectieve cohort studie, de systematische review en meta-analyse en recente goede ervaringen met sublinguaal sufentanil (niet invasief, snelle werking, en weinig bijwerkingen) leidden tot gerandomiseerde studie die beschreven staan in **Hoofdstuk 14**. In deze gerandomiseerde studie werden 36 patiënten die een pancreatoduodenectomie ondergingen gerandomiseerd voor "standard-of-care" (epidurale pijnstilling of intraveneus morfine) of sublinguaal sufentanil. Patiënten met sublinguaal sufentanil hadden geen hogere pijnscores dan patiënten met "standard-of-care" (-0.10, 95% CI -0.72 - 0.52). Vroegtijdig stoppen van behandeling werd gezien in 24% van de patiënten met sublinguaal sufentanil (misselijkheid en niet kunnen bedienen van het apparaat) versus 16% van de patiënten met "standard-of-care". Overige klinische uitkomsten waren niet verschillend tussen beide groepen. Sublinguaal sufentanil kan nu met goede onderbouwing worden toegevoegd aan het palet van pijnstilling na pancreatoduodenectomie. Verder onderzoek is nodig om te kijken of deze resultaten ook haalbaar zijn in andere ziekenhuizen. Juiste patiëntselectie, multimodale behandeling en een Acute Pijn Service team zijn essentieel voor een succesvolle pijnbestrijding na pancreaschirurgie.

Hoofdstuk 15 bevat een uitgebreide samenvatting en discussie van de studies in dit proefschrift. Rondom dit proefschrift zijn meerdere soorten studies verricht, met meer dan 15 verschillende betrokken medische disciplines. Samenvattend zijn in dit proefschrift

verschillende aspecten geïdentificeerd en geïmplementeerd om de multidisciplinaire zorg voor patiënten die pancreaschirurgie ondergaan te verbeteren en gebruikt om verder onderzoek op te zetten. Toekomstig onderzoek om de uitkomsten van patiënten die pancreaschirurgie ondergaan te verbeteren dient multidisciplinair van aard te zijn en op ziekenhuis, regionaal, nationaal en internationaal niveau verricht te worden.