

Preoperatief inzicht in klinische uitkomst na Whipple-operatie en PPPD bij pancreascarcinoom:

**gewichtsverloop versus lichaamssamenstelling
bepaald met computertomografie**

Auteur: Laura de Smalen

Datum van verschijnen: 6 juni 2016



Titel: Preoperatief inzicht in klinische uitkomst na Whipple-operatie en PPPD bij pancreascarcinoom: gewichtsverloop versus lichaamssamenstelling bepaald met computertomografie.

Auteur:

Laura de Smalen
Student 12044660
Klas VD-VT-4B2

laura.m.desmalen@gmail.com
+31 6 28373687

Louise de Colignylaan 48
3136CP Vlaardingen

Periode van onderzoek:
18 januari 2015 - 6 juni 2016

Opdrachtgevers:

Anneke Droop, diëtist LUMC
a.droop@lumc.nl

Myriam van Zandvoort, diëtist LUMC
h.w.m.van_zandvoort@lumc.nl

Shirin Feshtali, radioloog LUMC
s.feshtali@lumc.nl

Rutger-Jan Swijnenburg, chirurg LUMC
r.j.swijnenburg@lumc.nl

Jacqueline Langius, docent HHS
j.a.e.langius@hhs.nl

De Haagse Hogeschool
Opleiding Voeding en Diëtetiek
Johanna Westerdijkplein 75
2521 EN Den Haag
Tel. 070 4458300

Docentbegeleider:

Jeroen Hilak
j.j.hilak@hhs.nl

Afbeelding voorblad

Uit: Quality Assurance and Training Manual: Body Composition Analysis Using Computed Tomography (CT) Imaging Version 1.41. Baracos et al., 2014¹.

Voorwoord

In de periode van half januari 2015 tot begin juni 2016 heb ik met veel plezier gewerkt aan deze scriptie en het bijbehorende onderzoek naar de toegevoegde waarde van lichaamssamenstellingsbepaling bij pancreaskankerpatiënten met CT-scans. Deze scriptie schreef ik voor de afronding van mijn opleiding Voeding & Diëtetiek aan de Haagse Hogeschool te Den Haag.

Dit afstudeertraject heb ik ervaren als een uitdagende periode die op bepaalde momenten vrij complex was, maar vooral ook heel interessant en erg leerzaam. Wanneer gesproken wordt over de groep patiënten met pancreaskanker is dit een statisch, objectief begrip. De informatie uit bijbehorende patiëntendossiers heeft mij echter een heel ander en ingrijpend beeld gegeven van de ziekte en prognose. Het is van groot belang dat mogelijke positieve effecten op de prognose worden geïdentificeerd om hulp te kunnen bieden aan zij die met deze diagnose kampen. Ik hoop van harte dat mijn onderzoek hier in klinische setting aan kan bijdragen.

Graag wil ik Myriam van Zandvoort en Anneke Droop uit het LUMC bedanken voor de hartelijke ontvangst op de afdeling Diëtetiek, de betrokkenheid, behulpzaamheid en erg prettige samenwerking gedurende mijn afstudeertraject. Radiologe Shirin Feshtali wil ik bedanken voor haar inzet voor het toegang krijgen tot de CT-scans en samen met chirurg Rutger-Jan van Swijnenburg voor de interesse in mijn onderzoek. Hierbij wil ik ook speciale erkenning uitspreken voor het werk van Joyce van der Heijden; de afstudeerstagiaire van wie ik de door haar opgestelde database met betrekking tot post- en preoperatieve data mocht gebruiken, waar ik erg dankbaar voor ben.

Mijn mede-opdrachtgever vanuit de Haagse Hogeschool, Jacqueline Langius, wil ik bedanken voor de kritische feedback waar ik veel van leerde, haar hulp met de statistiek, motiverende besprekingen en de cursus voor CT-scananalyse die ik heb mogen bijwonen, welke Jacqueline met Anne van der Werf in het VUmc heeft gegeven. Ten slotte bedank ik Jeroen Hilak, mijn docentbegeleider, voor de hulp tijdens afstudeergroepen en daarbuiten.

Laura de Smalen
4 juni 2016, Vlaardingen

Samenvatting

Inleiding Resectabel pancreascarcinoom heeft postoperatief een schrijnende prognose. Verondersteld wordt dat voedingstoestand bij kankerpatiënten invloed heeft op klinische uitkomst. Ondervoeding wordt bij patiënten met pancreascarcinoom in het LUMC met preoperatief gewichtsverloop en BMI geconstateerd. Of deze basering voor diëtistische behandeling voldoende inzicht geeft in de fysieke toestand van de patiënt is onbekend. Hoe bepaling van lichaamssamenstelling (vetmassa, massa per type vet, spiermassa, SMI, MA en mate van vetinfiltratie) met CT-scananalyse een toegevoegde waarde kan hebben qua inzicht in postoperatieve klinische uitkomst en constatering van ondervoeding werd bij deze onderzocht.

Methode In de literatuur is gezocht naar relaties tussen resultaten uit CT-scananalyse voor bepaling van lichaamssamenstelling in combinatie met mortaliteit, ligduur en heropname. In het praktijkonderzoek werden CT-scans werden geanalyseerd in Slice-O-Matic en data met betrekking tot gewichtsverloop waren verzameld. Deze parameters in combinatie met de klinische uitkomstmaten ligduur, heropname en mortaliteit geanalyseerd met Mann-Whitney en Chi²-toetsing nadat data van patiënten met resectabel pancreascarcinoom geclassificeerd waren per (waar mogelijk gecorrigeerd voor geslacht, BMI en/of leeftijd) >5% gewichtsverlies, lage BMI, lage SMI en de combinatie lage SMI met >2% gewichtsverlies. Ondervoeding werd geconstateerd volgens de twee criteria >5% gewichtsafname en lage SMI met >2% gewichtsafname.

Resultaten Patiënten die een PPPD of SWPD ondergingen in de periode 2014-2015 in het LUMC zijn geïncludeerd in het praktijkonderzoek (n=83). In zowel het literatuur- als praktijkonderzoek werd geen eenduidig dan wel significant verband gevonden tussen SMI, MA en typen vet en de klinische uitkomstmaten heropname, ligduur en mortaliteit. Uit McNemar's toets bleken echter evenveel en dezelfde patiënten als ondervoed te worden geclassificeerd met de criteria >5% gewichtsverlies en lage SMI met >2% gewichtsverlies ($\chi^2=0,0$ en $p=1,0$).

Discussie Voor bepaling van sarcopene obesitas of sarcopene overgewicht wordt aanbevolen vetmassa met SMI of FFMI (*fat-free mass index*) te bepalen, waarvoor tot dusver geen referentiewaarden beschikbaar voor zijn. Het preoperatief inzicht in klinische uitkomst is niet eenduidig, maar het criterium voor ondervoeding van lage SMI en >2% gewichtsverlies zou gebruikt kunnen worden in de klinische praktijk.

Abstract

Introduction Even after resection pancreatic carcinoma has a poor prognosis. Nutritional status is presumably of influence on clinical outcome. At the LUMC malnutrition is determined using preoperative body weight change data and BMI. It is unknown whether this determination as a basis for dietetic treatment provides enough insight in the physical state of the patient. How the assessment of body composition (fat mass, mass per type of fat, muscle mass, SMI, MA and rate of fat infiltration in muscle tissue) using computed tomography can be of additional value for giving insight in postoperative outcome and determination of malnutrition has been analysed.

Methods In the available literature results on the relation between CT-scan analysis for determination of body composition, combined with mortality, length of hospital stay and readmission were collected. In practical research CT-scans were analysed using Slice-O-Matic and data regarding weight changes were gathered. These parameters, combined with clinical outcome indicators length of hospital stay, readmission and mortality, were analysed using Mann-Whitney and χ^2 tests after classifying patients (if possible corrected for sex, BMI and/or age) in >5% weight loss, a low BMI, low SMI and a combination of low SMI with >2% weight loss. Malnutrition was determined using the two criteria >5% weight loss and low SMI with >2% weight loss.

Results Patients who had a PPPD or SWPD performed in the period 2014-2015 in the LUMC were included in practical research (n=83). In the literary, as well as the practical research there was no significant unambiguous relation found between SMI, MA and types of fat with clinical outcome indicators readmission, length of hospital stay and mortality. McNemars' test pointed out that the same amount of patients and as a matter of fact the exact same patients were classified as malnourished using the criteria >5% weight loss and low SMI with >2% weight loss ($\chi^2=0,0$ en $p=1,0$).

Discussion In determination of sarcopenic obesity or sarcopenic overweight it is recommended to assess the patients' fat mass with SMI or FFMI (fat-free mass index), for which no reference values are available at the moment. Preoperative insight in clinical outcome is not ambiguous, although the criterium for malnutrition of low SMI with >2% weight loss could be used in clinical practice.

Begrippen- en definitielijst

CT	Computertomografie: binnen de radiologie een veelgebruikte methode voor beeldvorming van het menselijk lichaam op driedimensionaal niveau. De techniek van CT berust op de röntgendoorlaatbaarheid door lichaamsweefsel ² .
Coupedikte	Aantal millimeters waarna de volgende <i>slice</i> , losse beelden waaruit een totale CT-scan bestaat, volgt ² .
HU	Hounsfield Unit: Mate van röntgenverzwakking op een CT-scan op basis van verschil in weefseldichtheden, zichtbaar in verschillende grijsinten ² . Materie met een lage verzwakking en daarbij lage HU-waarde (lucht, vet) hebben een donkerdere grijs tint ten opzichte van weefsels met hoge verzwakking (bot) ² .
MA	Muscle attenuation: bij CT-scananalyse de gemiddelde dichtheid van spierweefsel in Hounsfield Units (HU) ³ . Een lager gemiddelde in spierweefseldichtheid impliceert een hogere mate van en intramusculaire adipocyten en vetdruppeltjes in het cytoplasma van de myocyten ³ .
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool: gevalideerde methode voor bepaling van risico op ondervoeding waarbij score van 0-≥2 gebaseerd wordt op BMI (Body Mass Index), het percentage gewichtsverlies en eventuele aanwezigheid van een ziektefactor ⁴ .
Morbiditeit	Procentueel aantal gevallen uit een onderzoeksgroep pancreaskankerpatiënten met verminderde gezondheid ten gevolge van complicaties (abdominaal, pulmonair, cardiaal, trombo-embolisch, infectieus en hemorragisch) na operatie per tijdsperiode ⁵ .
Mortaliteit	Aantal sterftegevallen binnen een bepaalde tijdsperiode ⁵ . De drie periodes van hoogstens een jaar, 90 en 30 dagen na operatie worden gehanteerd in het praktijkdeel van dit onderzoek.
PPPD	Pylorus Preserving Pancreatico- Duodenectomy: ofwel pylorussparende pancreaticoduodenectomie. Variatie op de klassieke Whipple-operatie.
R0-resectie	Op microscopisch niveau volledige verwijdering van tumorweefsel. R0-resectabiliteit is de intentie bij chirurgische operatie voor pancreascarcinoom middels PPPD of Whipple-operatie ⁷ .
SMI	Skeletal Muscle Index of skeletspier index: mate van spierweefsel, vergelijkbaar met BMI, gecorrigeerd voor lengte. Te bepalen met oppervlakte spierweefsel op CT-scan in cm ² ten opzichte van de lengte in het kwadraat ⁸ .
Whipple-operatie	Partiële pancreaticoduodenectomie waarbij de pylorus niet gespaard blijft ⁶ . In de literatuur ook bekend als klassieke Whipple of SWPD.

Inhoudsopgave

Voorwoord.....	3
Samenvatting	4
Abstract.....	5
Begrippen- en definitielijst	6
1 Inleiding	8
1.1 Aanleiding	8
1.2 Onderzoeksvragen.....	10
1.3 Doelstelling	11
1.4 Maatschappelijke relevantie	11
2 Methode.....	12
2.1 Literatuuronderzoek	12
2.2 Praktijkonderzoek.....	13
2.2.1 Type onderzoek	13
2.2.2 Samenstelling onderzoeksgroep	13
2.2.3 Dataverzameling	13
2.2.4 Data-analyse	16
3 Resultaten	17
3.1 Literatuuronderzoek	17
3.2 Praktijkonderzoek.....	19
3.2.1 Onderzoeksgroep.....	19
3.2.2 Heropname en totale ligduur	22
3.2.4 Mortaliteit	23
3.2.5 Overlevingsanalyse naar Kaplan-Meier	24
3.2.6 Evaluatie criteria ondervoeding	25
4 Discussie	26
Literatuur.....	28
Bijlagen	32
1 Achtergrondinformatie	32
1.1 Chirurgische therapie bij pancreascarcinoom	32
1.2 Berekenen van MUST-score.....	34
1.3 Criteria ondervoeding bij kanker	35
1.4 CT-scananalyse voor bepaling lichaamssamenstelling	36
2 Gehanteerde zoektermen voor het literatuuronderzoek.....	37
3 Beoordeling literatuur naar regels Evidence Based Practice	38

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Pancreaskanker staat internationaal op de dertiende plaats van meest voorkomende typen kanker, maar op de vierde plaats voor oorzaak van overlijden⁹. De incidentie is leeftijdsafhankelijk met 0,5 - 3,6 gevallen per 100.000 personen onder de leeftijd van 50 jaar en 55,9 - 89,2 per 100.000 personen ouder dan 75 jaar⁷. De meest voorkomende vorm van pancreaskanker is het ductaal adenocarcinoom, wat 85% van de pancreaskankerpatiënten beslaat⁶. Primaire pancreastumoren manifesteren zich in 65% van de gevallen in de pancreaskop, bij 15% in het lichaam en bij 10% in de staart⁶. Bij de resterende 10% is er sprake van multifocale tumorgroei⁶. Doordat het voorkomen van symptomen in vroege stadia gering is, wordt pancreaskanker vaak laat gediagnosticeerd⁹. Ten tijde van diagnose is bij 80% van de patiënten sprake van lokale verspreiding of metastasering, wat deze type kanker daarom een slechte prognose geeft⁹. Zonder enkele behandeling na diagnose is de overleving gemiddeld vijf maanden⁷.

Verondersteld wordt dat curatieve resectie de enige behandelingsoptie is die de overleving bij deze vorm van kanker substantieel kan verlengen⁷. Resectie wordt uitgevoerd middels een pylorusparende pancreaticoduodenectomie (ofwel *pylorus preserving pancreaticoduodenectomy*, PPPD) of Whipple-operatie (ook bekend als klassieke Whipple of standaard Whipple pancreaticoduodenectomie, SWPD)^{6,7}. Beide operaties omvatten een radicale, microscopisch nauwkeurige resectie van de tumor (R0 resectie) waarbij ook lymfeklieren worden verwijderd⁷. Het profijt van een hoge, radicale mate van lymfeklierdissectie staat echter ter discussie, een radicale resectie zou namelijk geen toegevoegde waarde hebben⁷. Bekijk Bijlage 1.1 voor achtergrondinformatie over deze chirurgische therapieën.

Van de gediagnosticeerde patiënten komt 15-20% in aanmerking voor resectie doordat metastasering hier het belangrijkste exclusie criterium voor is^{6,7}. De postoperatieve vijfjaarsoverleving van patiënten is 10-20%, waardoor de omschrijving curatieve intentie geschikter is⁷. Bij een resectabel of borderline resectabel pancreascarcinoom zouden chemo- en/of radiotherapie mogelijk het (R0) resectiepercentage (mate van microscopisch nauwkeurig te verwijderen tumorweefsel) en daarmee overlevingskans na resectie kunnen vergroten⁷. Momenteel wordt dit door de Dutch Pancreatic Cancer Group onderzocht in de vorm van een prospectieve, multicenter, gerandomiseerde fase 3 studie, genaamd PREOPANC¹⁰.

Tussen de operaties PPPD en SWPD is een verschil qua risico op postoperatieve complicaties tot dusver onvoldoende bewezen en wordt als zeer laag ingeschat¹¹. Ook is geen verschil aangetoond in morbiditeit of mortaliteit na deze operaties¹¹. Toch heeft PPPD vaak de voorkeur door een kortere operatietijd en een lagere mate van bloedverlies^{6,7,11}.

De meest voorkomende complicaties na SWPD of PPPD zijn intra-abdominale abces- en fistelvorming, vertraagde maaglediging en infecties^{6,12}. Het ontstaan van complicaties na operatie is voorspellend voor een slechte prognose, hoge postoperatieve morbiditeit en mortaliteit¹³. Het identificeren en in overweging nemen van factoren die van invloed zijn op complicaties heeft zodoende ook betrekking tot postoperatieve overleving¹³. Een belangrijke dergelijke factor is de voedingstoestand van de patiënt in preoperatieve fase en gedurende de periode van herstel¹³.

De afgelopen jaren zijn verschillende screeningsinstrumenten ontwikkeld om een handvat te bieden voor herkenning van ondervoeding, wat een belangrijk onderdeel van voedingstoestand vormt bij kankerpatiënten⁴. La Torre et al. beschrijven dat, na bepaling van risico op ondervoeding met de Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), 88% van de 143

onderzochte patiënten met resectabel pancreascarcinoom vallen onder de classificering middel-hoog risico bij MUST-score ≥ 1 ¹³ (zie Bijlage 1.2). Hoog risico op ondervoeding geeft hier een viervoudig langere ligduur (9 versus 35 dagen) ten opzichte van patiënten met laag risico bij score 0 ($P=0,001$)¹³. Morbiditeit en mortaliteit worden tevens hoger bevonden bij hoog risicopatiënten met een morbiditeitspercentage van 53,2 en 0 versus 5 sterftegevallen, vergeleken met laag risicopatiënten (beide $P=0,001$)¹³. Gewichtsverlies $\geq 5\%$ laat weliswaar een langere ligduur zien, echter met een hogere P-waarde van 0.035, maar geen significante correlatie met morbiditeit of mortaliteit¹³. Ook correleert Body Mass Index (BMI) niet met postoperatieve uitkomsten, noch met de gevonden MUST-scores¹³.

Hoewel MUST rekening houdt met voedselinname voor de bepaling van risico op ondervoeding, detecteert het geen mate van metabole stress of maldigestie⁴ (bij de patiëntengroep met pancreaskanker vooral door een tekort aan pancreasenzymen¹⁴) wat cachexie en/of anorexie kan impliceren¹⁴. Enkel BMI of gewichtsverloop geeft geen inzicht in inname, noch maldigestie of metabole stress voor inschatting van mate van ondervoeding¹⁴.

Een andere zwakte van gewichtsverloop en BMI is het slecht inzichtelijk maken van sarcopenie of overgewicht of sarcopenie obesitas⁸. Zeker bij deze patiëntengroep is dit een relevant verschijnsel, gezien het feit dat overgewicht een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van pancreascarcinoom⁶. Tot op heden is er hiervoor geen universeel besloten definitie voor klinisch gebruik¹⁵.

Ondanks het gelimiteerde inzicht dat het geeft in de fysieke toestand van de patiënt, worden in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) MUST-scores geregistreerd en diëtistische behandelingen bij pancreascarcinoom gebaseerd op in de CBO Richtlijn Perioperatief Voedingsbeleid beschreven parameters lichaamsgewicht en gewichtsverlies¹⁶. Deze twee laatste maten worden ook gebruikt voor bepaling van ondervoeding volgens de criteria beschreven door het Integraal Kanker Instituut Nederland¹⁷ (zie Bijlage 1.3).

Bepaling van lichaamssamenstelling geeft deze inzichten qua fysieke toestand en verschillende vormen van ondervoeding wel⁸. Verondersteld wordt dat spierdepletie, wat kenmerkend is voor zowel cachexie en sarcopenie, maar met vetdepletie ook anorexie, zich manifesteert als vermindering van spiermassa^{4,8} en vetinfiltratie in spierweefsel⁸. Progressief vet- en spierweefselverlies wordt geassocieerd met verslechtering in onder andere klinische status, lagere kwaliteit van leven en hogere mortaliteit bij pancreaskankerpatiënten¹⁴.

Pancreascarcinoom wordt gediagnostiseerd met computertomografie (CT)⁷. Naast dit primaire doeleinde kunnen CT-scans ook gebruikt worden voor bepaling van lichaamssamenstelling¹⁸ (zie Bijlage 1.4 voor meer informatie). Analyse ter hoogte van de derde lumbale wervel uit de wervelkolom (L3) geeft mogelijkheid tot nauwkeurige bepaling van spiermassa, skeletspier index^A (SMI), mate van subcutaan en visceraal vet van de patiënt¹⁸. Ook mate van macroscopische vetinfiltratie in spierweefsel en *muscle attenuation*^B kan hiermee worden bepaald, wat niet mogelijk is bij andere gangbare methoden voor bepaling van lichaamssamenstelling als bio-impedantie¹⁸.

^A *Skeletal Muscle Index* (SMI) mate van spierweefsel, vergelijkbaar met BMI, gecorrigeerd voor lengte. Te bepalen met oppervlakte spierweefsel op CT-scan in cm^2 ten opzichte van de lengte in het kwadraat⁸.

^B *Muscle attenuation* (MA): bij CT-scananalyse de gemiddelde dichtheid van spierweefsel in Hounsfield Units (HU)³.

De toegevoegde waarde van het bepalen van deze parameters uit CT-scans van pancreaskankerpatiënten in het LUMC en de manier waarop deze informatie kan bijdragen aan de zorg bij deze patiëntengroep binnen de Dienst Diëtetiek is tot dusver onbekend. Onderzocht wordt of gewichtsverloop voldoende informatie biedt als maat voor constatering van ondervoeding en daarmee als basering voor diëtistische behandeling, maar ook of het een inzicht in postoperatieve uitkomst zoals La Torre et al. beschrijven¹³. Welke bijdrage analyse van CT-scans hieraan kan leveren is het primaire uitgangspunt geweest voor dit onderzoek.

1.2 Onderzoeksvragen

Dit scriptieonderzoek heeft antwoord gegeven op de volgende hoofdvraag:

- Wat is de toegevoegde waarde van het bepalen van vetmassa, massa per type vet, spiermassa, SMI, MA en mate van vetinfiltratie in spieren aan de hand van CT-scans op L3-niveau, ten opzichte van enkel gewichtsverloop en BMI binnen de perioperatieve diëtistische zorg van de Dienst Diëtetiek in het LUMC bij pancreaskankerpatiënten die een PPPD of SWPD zijn ondergaan?

Om deze hoofdvraag te ondersteunen waren de volgende deelvragen opgesteld:

Literatuuronderzoek

- Welke invloed heeft het de verandering in preoperatief ten opzichte van gebruikelijk gewicht en BMI van pancreaskankerpatiënten die een PPPD of SWPD hebben ondergaan op de klinische uitkomst^c na operatie?
- Welke invloed hebben vetmassa, oppervlakte per type vet, spiermassa, SMI, MA en mate van vetinfiltratie in spieren op klinische uitkomst^c na operatie bij pancreaskankerpatiënten die een PPPD of SWPD hebben ondergaan?
- Welke referentiewaarden gelden voor interpretatie van vetmassa, massa per type vet, spiermassa, SMI, MA en mate van vetinfiltratie in spieren uit CT-scananalyse?

Praktijkonderzoek

- Welke associatie bestaat er tussen de verandering in preoperatief ten opzichte van gebruikelijk gewicht en klinische uitkomst^c bij de groep pancreaskankerpatiënten in het LUMC die een PPPD of SWPD zijn ondergaan?
- Welke associatie bestaat er tussen vetmassa, oppervlakte per type vet, spiermassa, SMI, MA, mate van vetinfiltratie in spieren en klinische uitkomst^c bij de groep pancreaskankerpatiënten in het LUMC die een PPPD of SWPD zijn ondergaan?
- Welke overlap bestaat er bij het classificeren van patiënten als ondervoed volgens de criteria voor ondervoeding van >5% gewichtsverlies en verlaagde SMI in combinatie met >2% gewichtsverlies?

^c Klinische uitkomst wordt in dit onderzoek gedefinieerd aan de hand van de volgende uitkomstmaten: heropname het ziekenhuis (binnen het praktijkonderzoek tot afdelingen Intensive Care of Medium Care in het LUMC) binnen drie maanden, totale ligduur (nogmaals binnen het praktijkonderzoek in het LUMC) (inclusief ligduur tijdens heropname) en mortaliteit binnen 30 en 90 dagen na operatie. Over een slechte klinische uitkomst wordt gesproken wanneer heropname optrad, de totale ligduur meer dan zeven dagen bedroeg (wat de normaal ingeschatte ligduur is¹⁹) of mortaliteit optrad binnen de 30 of 90 dagen na operatie. Combinaties tussen deze drie factoren duiden ook op een slechte klinische uitkomst. Echter wordt in de resultaten geen uitspraak gedaan over combinaties van deze drie variabelen.

1.3 Doelstelling

Het doel van dit afstudeeronderzoek is het verkrijgen van kennis over de toegevoegde waarde van CT-scananalyse voor bepaling van lichaamssamenstelling en spierkwaliteit bij pancreaskankerpatiënten in het LUMC voor postoperatief inzicht in de klinische uitkomst en constatering van ondervoeding. Uit het praktijkonderzoek zal blijken in hoeverre de parameters gewichtsverloop en BMI voor bepaling van ondervoeding toereikend zijn. Daarna kan afgewogen worden of het zinvol is om het criterium voor ondervoeding¹⁷ waarin spiermassa index wordt genoemd als afhankelijke factor toe te passen in de praktijk. De uitkomsten uit dit onderzoek kunnen bijdragen aan het heroverwegen van gebruik van enkel gewichtsverloop en BMI bij deze patiëntengroep als basering voor diëtistische behandeling.

1.4 Maatschappelijke relevantie

Het identificeren en in overweging nemen van factoren die kunnen bijdragen aan een betere klinische uitkomst na PPPD of SWPD is profitabel in minstens twee opzichten. Mede door de slechte prognose bij pancreascarcinoom is het vanuit het patiëntenperspectief van groot belang om de beste zorg tijdens het behandeltraject te kunnen verlenen en op alle gebieden waar mogelijk (indirect) morbiditeit en mortaliteit te voorkomen¹³. Daarnaast kan vanuit het kostenperspectief bespaard worden wanneer behandeling van complicaties, verlengde ligduur of heropname na operatie niet nodig zijn¹³.

Dit onderzoek evalueert het belang van bepaling van lichaamssamenstelling ten opzichte van enkel lichaamsgewicht en het verloop hiervan gedurende het zorgtraject bij PPPD en SWPD. Voor het toespitsen van de dieetbehandeling op de behoeften van patiënten is het constateren van ondervoeding essentieel. Om er zeker van te zijn dat alle daadwerkelijke ondervoede patiënten worden herkend, is het waardevol om niet enkel de meest gebruikte criteria op basis van gewichtsverlies en BMI¹⁷ te hanteren, maar ook aandacht te schenken aan het criterium¹⁷ waarbij gewichtsverlies met een verlaagde spiermassa wordt gecombineerd. Verwacht wordt dat gevonden resultaten uit dit onderzoek vertaalbaar zijn naar het belang van (klinische) diëtistische postoperatieve nazorg in andere zorginstellingen bij deze patiëntengroep.

Bij computertomografie wordt gebruik gemaakt van röntgenstraling, wat belastend is voor de personen die hiertoe worden blootgesteld²⁰. Ook is het een dure methode in vergelijking met andere technieken voor het doeleinde bepaling van lichaamssamenstelling²⁰. Echter, CT-scans worden hoe dan ook gemaakt bij de patiëntengroep met pancreaskanker voor diagnose⁷. Gebruik maken van de reeds afgenomen CT-scans, wat inzicht zou kunnen geven in klinische uitkomst, kan bijdragen aan betere patiëntenzorg tijdens het zorgtraject bij PPPD en SWPD. In dit opzicht zou CT-scananalyse enkel winstgevend zijn.

2 Methode

2.1 Literatuuronderzoek

Voor het zoeken naar relevante literatuur werden de databases PubMed en Google Scholar gebruikt. In de databases werd primair gezocht naar Engelstalige bronnen en werden dan ook Engelstalige zoektermen gebruikt. In Tabel 2.1-1 in Bijlage 1 zijn de gebruikte zoektermen schematisch weergegeven.

Voor elke zoekactie werd een term uit de kolommen 'Patiënt', 'Behandeling' en 'Uitkomst' gekozen. Afhankelijk van de deelvraag waarvoor literatuur werd verzameld, werden een of meerdere termen uit de kolommen 'Meetmethode' en 'Effect' gebruikt. Bijvoorbeeld; voor het zoeken naar artikelen voor de eerste deelvraag van het literatuuronderzoek werd een term uit box 1 'Gewichtsverloop' gecombineerd met box 1.1 'Gewichtsverlies'. Hetzelfde principe geldt voor het beantwoorden van de daaropvolgende deelvragen waarbij 'Lichaamssamenstelling' werd gecombineerd met 'Verlies spiermassa', 'Verhoogde vetmassa' en 'Verlaagde spierkwaliteit'.

Een voorbeeld van een zoekopdracht voor het beantwoorden van de deelvraag 'Welke invloed heeft het gewichtsverloop van pancreaskankerpatiënten die een PPPD of SWPD zijn ondergaan op de klinische uitkomst na operatie?':

'Resectable' AND 'pancreatic cancer' AND 'BMI' AND 'weight loss' AND 'clinical outcome'.

Na het zoeken werd de literatuur geselecteerd. Gestreefd werd naar gebruik van de meest actuele literatuur (bij voorkeur niet ouder dan tien jaar), tenzij geen recentere literatuur beschikbaar was, mits betrouwbare en relevante informatie uit het desbetreffende minder recente artikel staat beschreven naar beoordeling van de auteur. De mortaliteit en morbiditeit bij resectabel pancreascarcinoom, hoewel nog steeds hoog⁷, is sinds vernieuwing van technieken in chirurgie sinds de afgelopen decennia verbeterd⁶ waardoor gebruik van recente literatuur (<10 jaar oud), waarin enkel factoren die significant invloed hebben op klinische uitkomst enkel aan gewichtsverloop of lichaamssamenstelling te wijden zijn, noodzakelijk is.

Bij selectie werd relevantie van literatuur bepaald door titels te beoordelen en de *abstracts* of samenvattingen te lezen. Wanneer relevant volgens deze eerste twee criteria werd het hele artikel gelezen. Toegang tot *full text*-kopieën van artikelen werd verkregen via de bibliotheek van de Haagse Hogeschool en de Walaebibliotheek van het LUMC.

Na het lezen van de literatuur kon de bewijskracht bepaald worden naar de regels van Evidence Based Practice (EBP)²¹. Er werd gestreefd naar selectie en gebruik van literatuur van ten minste B-niveau om betrouwbaarheid van de resultaten uit het literatuuronderzoek te handhaven. De in het literatuuronderzoek gebruikte artikelen en de bijbehorende niveaus van bewijskracht zijn in Bijlage 2 schematisch weergegeven.

Ten slotte golden nog een aantal exclusiecriteria voor de tot dusver geselecteerde literatuur. Publicaties waarin PPPD of SWPD therapie was voor pancreatitis, waarbij geen sprake was van diagnose voor kanker, werden buiten beschouwing gelaten. Ook artikelen waarin specifiek stond beschreven dat patiënten een multimethodische behandeling zijn ondergaan dit de te onderzoeken variabele was, in het geval van resectabel pancreascarcinoom chemo- en/of radiotherapie⁷, werden geëxcludeerd.

Om aansluiting met het praktijkonderzoek te verbeteren, werden uit het grote aanbod beschikbare artikelen enkel artikelen gebruikt waarin sarcopenie werd geconstateerd naar gevalideerde methoden en referentiewaarden. Oppervlakte van spierweefsel en psoas spierindex behoorden hier bijvoorbeeld niet toe. De referentiewaarden van SMI voor bepaling van sarcopenie of spierdepletie sloten aan bij de in Bijlage 1.3 genoemde criteria voor ondervoeding¹⁷.

2.2 Praktijkonderzoek

2.2.1 Type onderzoek

Het praktijkonderzoek voor deze afstudeeropdracht omvatte een retrospectieve, kwantitatieve data-analyse en vond plaats in het LUMC op afdelingen Radiologie en Diëtetiek. De periode van dataverzameling en -verwerking was 2 mei tot en met 3 juni 2016. Het lage percentage pancreaskankerpatiënten dat in aanmerking komt voor operatie (15-20%⁷) leidt tot een selecte onderzoeksgroep waarbij onder andere risico op postoperatieve complicaties en morbiditeit reeds zijn afgewogen op overleving na operatie⁷.

2.2.2 Samenstelling onderzoeksgroep

In het praktijkonderzoek werden preoperatieve CT-scans en data met betrekking tot gewichtsverloop, BMI en klinische uitkomst gebruikt van patiënten die in de periode 2014-2015 resectie voor pancreaskanker middels PPPD of SWPD zijn ondergaan. De in het onderzoek gebruikte CT-scans waren in perifere ziekenhuizen of in het LUMC afgenomen. Als inclusie criterium voor patiënten gold een leeftijd van minimaal 18 jaar ten tijde van operatie en aanwezigheid van de diagnose pancreaskanker als aanleiding voor resectie. Scans ouder dan twee maanden (uitgaande van ≥ 61 dagen) werden geëxcludeerd^D.

2.2.3 Dataverzameling

Bepaling lichaamssamenstelling en spierkwaliteit uit CT-scans

In de periode 2 tot 12 mei 2016 werden CT-scans van patiënten die voldeden aan de eerdergenoemde criteria geselecteerd, geanonimiseerd en opgeslagen. Dit gebeurde op de afdeling Radiologie in het LUMC met het programma IDS7. Gekozen werd voor CT-scans welke zo kort mogelijk voor operatie waren afgenomen. Door gebrek aan literatuur of richtlijnen over de meest geschikte coupedikte^E voor CT-scananalyse voor bepaling van lichaamssamenstelling, werd voor dit onderzoek gekozen voor de visueel meest duidelijke scan uit het aanbod naar beoordeling van de auteur. Verwacht wordt dat dit voornamelijk de scans met een lagere coupedikte omvat, omdat deze visueel een hogere resolutie hebben². Technische gegevens van de te analyseren scans, waaronder coupedikte, voltage, aanwezigheid en type contrast werden genoteerd. De scans werden opgeslagen op een externe harde schijf welke op een veilige plaats op de afdeling Diëtetiek in het LUMC werd bewaard.

^D De criteria voor ondervoeding¹⁷ stellen geen tijdsperiode voor verlies van spiermassa in combinatie met $>2\%$ gewichtsverlies. Gezien het feit dat spiermassa een statische parameter is ten opzichte van parameters als gewichtsverloop waarbij een baseline-meting van groter belang is, wordt een ruimere spreiding gekozen voor inclusie van scans die ouder zijn dan een maand. In dit onderzoek ging de voorkeur uit naar een grotere groepsgrootte per aanwezige te analyseren scans in plaats van recentere data van minimaal een maand oud, waarbij ten minste 43 scans zouden zijn geëxcludeerd.

^E Aantal millimeters waarna de volgende *slice*, losse beelden waaruit een totale CT-scan bestaat, volgt².

Hierna werd per persoon een *single slice* afbeelding geselecteerd voor analyse met *landmarking*. Bij alle CT-scans werd dezelfde richtlijn¹ voor selectie van hoogte gebruikt, waardoor continuïteit werd bereikt en variatie tussen patiënten werd gelimiteerd. Gekozen werd voor de hoogte van de van bovenaf getelde derde lumbale wervel, ofwel L3-niveau, omdat deze hoogte het sterkste correleert met totaal spier- en vetmassa volgens Shen et al.²². Het CT-beeld waarop de processi transversi het beste zichtbaar waren, werd geselecteerd (zie Figuur 2.2-1).



Figuur 2.2-1. Weergave van selectie van L-3: op de middelste afbeelding zijn zowel de linker- als rechter processi transversi het beste zichtbaar, dit beeld zou worden geselecteerd voor kleuring

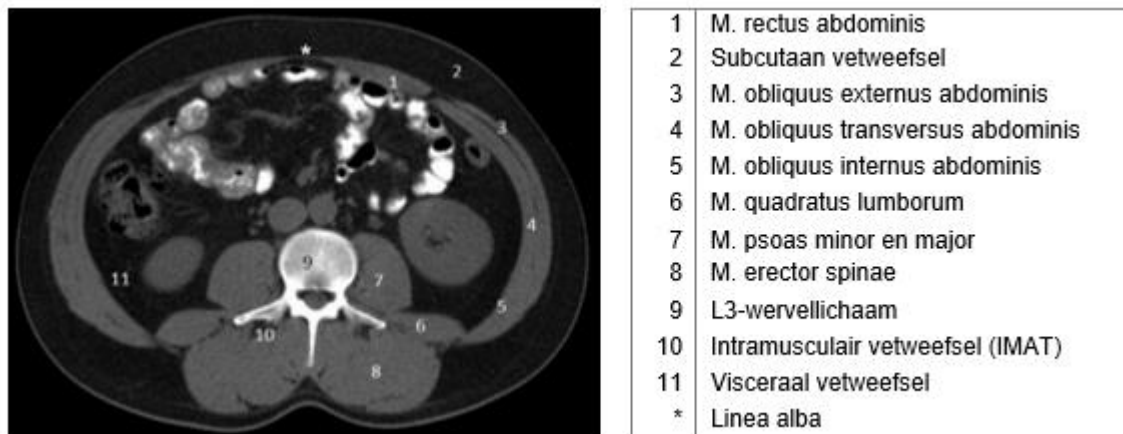
Uit: Cursusmateriaal bepaling lichaamssamenstelling met CT-scans, bijlage 'L3 selecteren'. Focus op Voeding, 2014.

Na het selecteren van de juiste *slice* werd nagegaan of de geselecteerde *slice* analyseerbaar was volgens de richtlijnen uit *Quality Assurance and Training Manual: Body Composition Analysis Using Computed Tomography (CT) Imaging Version 1.4*¹. De voornaamste aandachtspunten op basis van visuele beoordeling is een duidelijke scheiding tussen spiergroepen en organen en aanwezigheid van artefacten^F op het beeld. Wanneer spiergroepen niet goed onderscheidbaar zijn, is nauwkeurige analyse niet mogelijk. Aanwezigheid van artefacten^F kan onbetrouwbare resultaten opleveren doordat uitstraling het beeld van omliggende weefsels verstoort. Wanneer dit naar beoordeling van de auteur als afwijkend en niet-representatief werd gezien, werd de scan geëxcludeerd van het onderzoek.

Na visuele controle en goedkeuring werd het CT-beeld geïmporteerd naar het programma Slice-O-Matic versie 5 van ontwikkelaar Tomovision. Hierin kunnen CT-scans worden gekleurd aan de hand van weefseldichtheidssignalering met vooraf ingestelde Hounsfield Units (HU)¹ (zie Bijlage 1.4 voor toelichting). Aantallen gekleurde vierkante centimeters konden worden bepaald voor visceraal, subcutaan, intramusculair vetweefsel en spierweefsel. Nogmaals werden de richtlijnen uit *Manual Body Composition Analysis Using CT Imaging Version 1.4*¹ gehanteerd voor accurate kleuring. Wanneer op het beeld beduidend meer ruis is ontstaan door bijvoorbeeld een lagere coupedikte waarbij gekleurde oppervlakten niet representatief werden gekleurd naar beoordeling van de auteur, werden scans met een hogere coupedikte gebruikt of werd de scan geëxcludeerd uit het onderzoek.

^F Prothesen, visueel onderscheidbare onregelmatigheden, zichtbare uitstraling of vervaging, etc².

De spieroppervlakte op de geselecteerde *slice* werd bepaald door de volgende spiergroepen te kleuren; M. rectus abdominis(1), M. externus(4), M. transversus(4), M. internus(5), M. transversus abdominis(4), Quadratus lumborum(6), M. psoas minor en major(7) en Erector spinae(8) (zie Figuur 2.2-2). Hierbij werden de Linea alba(8) en zichtbare fascie, bindweefsel rondom en aan uiteindes van spiergroepen, buiten beschouwing gelaten. Na kleuring werd de oppervlakte aangekleurde pixels in vierkante centimeters genoteerd. Van de gekleurde pixels werd de gemiddelde weefseldichtheid door het programma berekend in Hounsfield Units, waarop de maat *muscle attenuation* (MA) werd gebaseerd.



Figuur 2.2-2. CT-scan op L3-niveau: te kleuren gebieden voor bepaling lichaamssamenstelling, incl. legenda
 Uit: Quality Assurance and Training Manual: Body Composition Analysis Using Computed Tomography (CT) Imaging Version 1.41. Baracos et al., 2014.

Totaal vetoppervlakte bestond uit een optelsom van drie onderdelen; subcutaan, visceraal en intramusculair (IMAT) adipeus weefsel (zie ook Figuur 2.2-2). Deze drie typen weefsels hebben elk een andere weefseldichtheid (Bijlage 1.4). Indien een van deze drie variabelen niet te bepalen was, werd totaal vetoppervlakte dan ook niet berekend en opgegeven als missende waarde.

In het geval van een onvolledig beeld waarbij bijvoorbeeld een zijde was afgesneden waardoor een deel van het subcutane vet miste, kon worden overwogen het aantal vierkante centimeters van de wel aanwezige zijde te verdubbelen, waardoor de ontbrekende zijde werd gecompenseerd. Voorwaarde hiervoor was het voldoende lijnsymmetrisch zijn van het beeld naar beoordeling van de auteur. Wanneer aan beide zijden subcutaan vet was afgesneden, kon het beeld toch gekleurd worden voor spiermassa, IMAT en visceraal vet.

Na het vastleggen van de oppervlaktes spierweefsel en drie typen vetweefsel, werden deze resultaten omgezet naar vetmassa, spiermassa, spiervolume, skeletspiermassa index (SMI), mate van *muscle attenuation* (MA) aan de hand van formules uit Martin et al.⁸, Mourtzakis et al.¹⁸, en Shen et al.²². Deze formules staan beschreven in Bijlage 1.4.

Preoperatief gewicht, gewichtsverloop en BMI

Gegevens betreffende gewicht, gewichtsverloop en BMI van de geïncludeerde patiënten waren reeds beschikbaar uit een database met gegevens voor dezelfde patiëntengroep met in 2014-2015 geresecteerde pancreascarcinomen als de in dit onderzoek bekeken patiëntengroep. Deze resultaten zijn gevonden uit het elektronisch patiëntendossier HiX. Preoperatief gewicht werd vastgesteld in het LUMC ten tijde van opname, wat normaliter ook de dag van operatie was. Gewichtsverloop werd hierin berekend als het procentuele verschil tussen preoperatief en gebruikelijk gewicht naar inschatting van de patiënt. BMI volgde uit de alom bekende formule preoperatief lichaamsgewicht in kg / (lengte in m)².

Gewichtsverloop werd geclassificeerd met >5% gewichtsverlies naar aanleiding van het criterium voor ondervoeding¹⁷ (Bijlage 1.3). Ook BMI werd geclassificeerd volgens deze criteria. Hierbij werd gecorrigeerd op leeftijd, waarbij <65 jaar de grens 18,5 kg/m² werd gehanteerd, de grens van 20 kg/m² werd gebruikt bij patiënten >65 jaar¹⁷.

Klinische uitkomst

Ook gegevens relevant voor het bepalen van de klinische uitkomst waren afkomstig uit deze zelfde reeds beschikbare database. Klinische uitkomst werd in dit onderzoek gedefinieerd met data betreffende het aantal heropnames in het LUMC binnen drie maanden na operatie binnen deze onderzoeksgroep, mortaliteit binnen 30 dagen, 90 dagen of een jaar en totale ligduur in het LUMC in aantal dagen.

2.2.4 Data-analyse

De in het onderzoek verzamelde data werden verwerkt in SPSS versie 20. De reeds beschikbare database werd aangevuld met de uit CT-scananalyse gevonden resultaten. Ten eerste werden groepsgemiddeldes, percentages of valide percentages bij missende waarden, ten opzichte van totalen en standaarddeviaties weergegeven. Hierna konden verschillen in de onderzoekspopulatie per geslacht worden beschreven en onderbouwd met statistische toetsing. Hiervoor werden ongepaarde t-toetsen gebruikt.

De ordinale, geclassificeerde variabelen gewichtsverloop, BMI, SMI en MA werden met verschillende toetsingen gerelateerd aan klinische uitkomst. Bij dichotome uitkomstmaten voor klinische uitkomst, heropname en mortaliteit, werden kruistabellen gemaakt en Chi²-toetsing gebruikt. Voor vergelijking met de categoriale parameter totale ligduur werd Mann-Whitney toetsing toegepast. Met een Kaplan-Meier overlevingscurve kon gekeken worden naar overlevingskansen geclassificeerd per SMI en gewichtsverlies per classificatie van >5%. McNemar's toets werd gebruikt bij het vaststellen of de criteria gewichtsverlies >5% en lage SMI en >2% gewichtsverlies evenveel patiënten als ondervoed classificeren. Bij het analyseren van de data werd uitgegaan van een significant verband bij een P-waarde <0,05.

3 Resultaten

3.1 Literatuuronderzoek

De in dit literatuuronderzoek gebruikte zoekacties voor resectabele pancreaskanker en klinische uitkomst, afhankelijk van gewichtsverloop of lichaamssamenstelling, leidden tot een complexe scheiding van resultaten. Reden hiervoor was universeel gebruik van niet-uniforme definities voor cachexie en sarcopenie, waar gewichtsverlies in werd verwikkeld²³.

In een recente *systematic review* van Ozola Zalite et al. uit 2015 werd beschreven dat in de literatuur >10% gewichtsverlies binnen zes maanden tijd het meest gangbare criterium is voor bepaling van cachexie²³. Hierbij wordt verlies van skeletspierweefsel niet in acht genomen, terwijl dit een belangrijk kenmerk is voor deze conditie^{4,14}. Zowel Ozola Zalite et al. als Gärtner et al. beschrijven dat ruim 80% van pancreaskankerpatiënten significant gewichtsverlies ervaren voor diagnose^{23,24}, Gärtner et al. noemen hierbij verlies van >10% van het lichaamsgewicht, maar geen bijbehorende tijdsperiode²⁴.

Wat de invloed is van gewichtsverlies, of zoals in de review beschreven definitie voor cachexie, op overleving na resectie is niet eenduidig²³. Ook geeft de literatuur geen eenduidige uitkomst betreft de associatie tussen gewichtsverloop, ligduur en heropname. In een groot cohort van patiënten met geresecteerd pancreascarcinoom vonden Bachmann et al. een positieve correlatie tussen >10% gewichtsverlies op voorhand van diagnose en lage overleving²⁵. Torre et al. laten daarentegen geen significante correlatie zien tussen mortaliteit en recent gewichtsverlies van minimaal 5%, maar wel een verlengde ligduur (n dagen onbekend)⁵. In een grote retrospectieve studie van Pausch et al. liet perioperatief gewichtsverlies >10% in 6 maanden enkel een neiging tot hogere mortaliteit zien tijdens postoperatieve nazorg in het ziekenhuis en 90 dagen na operatie²⁶. Noch werd een laag BMI (<18,5 kg/m²) geïdentificeerd als voorspeller voor overleving of ligduur²⁶. BMI (hoog, normaal en laag) werd niet geassocieerd met een verlaagde ziektevrije of algemene overleving volgens Hendifar et al.²⁷. Wel gaf een laag BMI (<19 kg/m²) in dit onderzoek een significant langere ligduur²⁷. Het aantal heropnames na pancreaticoduodenectomie wordt in een studie van Fong et al.²⁸ en in een studie van Valero et al.²⁹ bij patiënten met totaal pancreatectomie niet gerelateerd aan gewichtsverlies (mate en binnen welke periode bij beide niet bekend)^{28,29}.

In de *systematic review* van Ozola Zalite et al. werd ook overleving met skeletspier index op L3-niveau van CT-scans vergeleken naar de referentiewaarden uit Prado et al.³⁰ met ondergrenzen van respectievelijk 55,4 cm²/m² en 38,9 cm²/m² voor mannen en vrouwen. Onderzoeken waarin geen gevalideerde methoden of referentiewaarden zijn gebruikt voor herkenning van sarcopenie werden geëxcludeerd van het literatuuronderzoek. In een studie van Di Sebastiano et al. bleek, met echter een gelimiteerd aantal patiënten (n=50), geen significant verschil zichtbaar in overleving tussen patiënten met normale of lage skeletspier index³¹. Hierbij werd echter niet gecorrigeerd voor stadiëring van kanker. Sarcopene patiënten ervoeren meer ongewenst gewichtsverlies wat een van de eerste symptomen is bij pancreascarcinoom. Daardoor leidde dit mogelijk tot eerdere diagnose en was er sprake van een minder vergevorderd stadium van de kanker, waarbij ook een positief effect op overleving werd verwacht³¹.

De overige genoemde studies in de review van Ozola Zalite et al. waren geëxcludeerd uit dit literatuuronderzoek doordat deze gericht waren op patiënten wie palliatieve therapie kregen, of doordat selectie van patiënten tot de onderzoeksgroep zicht limiteerde tot patiënten die chemoradiatie kregen ten tijde van inclusie. Ligduur en heropname in combinatie met sarcopenie is onvoldoende onderzocht en bracht geen includeerbare resultaten op.

Voor bepaling van cachexie blijkt uit een review van Kazemi-Bajestani et al. dat *muscle attenuation* (MA) uit CT-scananalyse bij verschillende soorten kanker geassocieerd wordt met spierdepletie en slechte klinische uitkomsten door onder andere lagere overleving en langere ligduur³². Echter is dit bij resectabele pancreaskanker met SWPD of PPPD niet voldoende onderzocht. Jonglekar et al. beschreef onder patiënten na pancreatectomie wel een langere ligduur (≥ 10 dagen) en meer gevallen van heropname op de afdeling *Intensive Care* bij een lagere gemiddelde dichtheid van spierweefsel, gemeten met CT-scankeuring op L3-niveau. Overleving stond niet in significant verband met hoge MA-waardes³³.

Spierdepletie wordt door Martin et al. beschreven als verlies van spiermassa en vetinfiltratie in spier⁸. Het bepalen van IMAT (intramusculair adipose tissue, ofwel intramusculair adipeus weefsel) heeft veel aandacht gekregen sinds deze parameter werd geïntroduceerd in onderzoek van Marcus et al. als maat voor spierkwaliteit, maar de impact op pancreaskankerpatiënten die operatie ondergaan is nog niet veel onderzocht^{34,35}.

In een onderzoek van Okumura et al. werd onder pancreaskankerpatiënten die resectie zijn ondergaan IMAT-gehalten in skeletspieren geanalyseerd³⁵. De algemene overleving van patiënten met een hoog gehalte aan IMAT was lager, vergeleken met patiënten met een normaal of laag gehalte aan IMAT ($p < .001$, $p = .003$) (gemiddelde overleving van 21.5 en 56.5 maanden). Duur tot terugkeer van de kanker gaf bij een hoog gehalte aan IMAT een kortere periode aan.

Over de relatie van andere typen vet, visceraal en subcutaan, bepaald met CT-scananalyse op L3-niveau met ligduur, heropname of mortaliteit is geen literatuur beschikbaar. Hiervoor waren ook geen referentiewaarden opgesteld welke vertaalbaar waren op kankerpatiënten over het algemeen, noch specifiek voor pancreaskankerpatiënten. In het praktijkonderzoek werd hier dan ook geen verdere analyse op uitgevoerd. Thans zijn voor IMAT-gehalten zijn geen gevalideerde afkapwaarden beschikbaar, waardoor deze maat en het verband met klinische uitkomst ook niet verder werd onderzocht.

Hoewel Prado et al. wordt gezien als gevalideerde referentiewaarde qua SMI voor bepaling van sarcopenie, geven Martin et al. referentiewaarden waarbij classificatie werd gecorrigeerd op BMI (zie Tabel 3.1-1). In de literatuur werden deze grenzen nog niet eerder gebruikt bij pancreaskanker en bepaling van SMI. Tevens zijn de grenswaarden van Prado et al. gepubliceerd in 2008, de waarden van Martin et al. zijn recenter (2013).

Tabel 3.1-1 Afkapwaarden SMI en MA

BMI categorie	SMI (cm ² /m ²)		MA (HU)	
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen
Ondergewicht (<20)	<43	<41	<41	<41
Normaal (20-24,9)	<43	<41	<41	<41
Overgewicht (25-29,9)	<53	<41	<33	<33
Obees (>30)	<53	<41	<33	<33

*Uit: Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. Martin et al., 2013.

3.2 Praktijkonderzoek

3.2.1 Onderzoeksgroep

Met een zoekactie in patiëntenbestand HiX naar PPPD en SWPD-operaties in 2014 of 2015 in het LUMC, werden 86 patiënten gevonden. Hiervan waren drie personen uit de onderzoeksgroep geëxcludeerd door diagnose pancreatitis in plaats van carcinoom, operatie uitgevoerd met Nanoknife-techniek^G of het ondergaan van een open-dicht operatie^H.

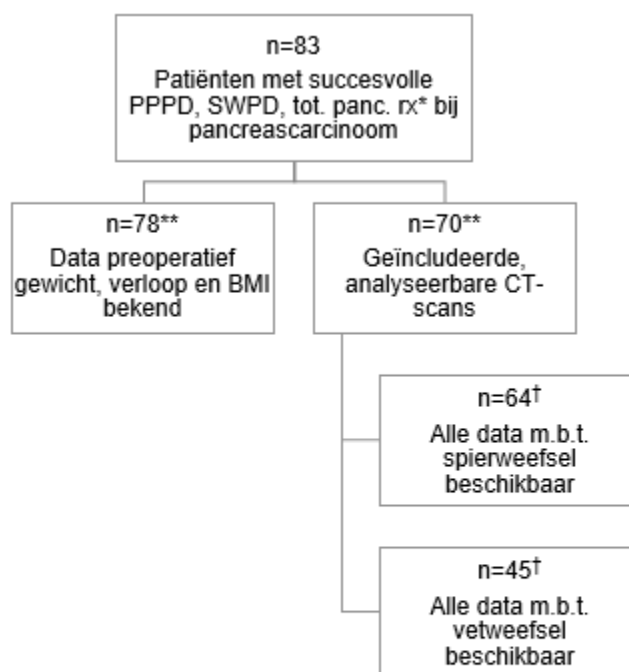
In Figuur 3.2-1 staan de aantallen patiënten en aantal beschikbare data bij deze selectie. Bovenaan staat beschreven: 83 succesvolle PPPD, SWPD of totale pancreatectomieën. Hiermee worden echter niet complicatievrije operaties bedoeld, maar het aantal volbrachte operaties. Tussen de twee groepen met missende data betreffende gewicht, gewichtsverloop, BMI of beschikbaarheid van CT-scans was er sprake van overlapping.

In dit figuur omvat de term data met betrekking tot spierweefsel de volgende parameters: totale spieroppervlakte, spiermassa, SMI en MA. Data met betrekking tot vetweefsel betreft de totale vetoppervlakte, oppervlakte van IMAT, subcutaan, visceraal vet en vetmassa.

Ook de beschikbaarheid van data conform spierweefsel en vetweefsel was overlappend. Dit houdt in dat van personen met missende waarden voor vetmassa konden vaak wel gegevens voor spierweefsel bepaald worden. Ditzelfde principe, maar met beschikbare vetweefseldata in combinatie met niet beschikbare spierweefseldata, kwam niet voor.

Qua vetweefseldata waren er meer missende waarden vergeleken met de spierweefseldata: van 28 patiënten was de totale oppervlakte van vetweefsel en vetmassa niet te bepalen. De voornaamste oorzaak (bij n=27) hiervoor was het niet kunnen kleuren van subcutaan vet doordat de afbeelding aan beide zijden afgesneden was.

Onder de geïncludeerde patiënten bleek geen van hen metastasering op afstand te hebben volgens Classificatie van Maligne Tumoren met TNM (tumor, nodus, metastasering)⁷. Wel had 55,7% (als valide percentage bij n=44 uit 79) uitbreiding in regionale lymfeklieren met classificering N1. Bij 71% van de patiënten was classificatie van T echter niet gedocumenteerd.



Figuur 3.2-1: Overzicht beschikbare data van de onderzoeksgroep

* Totale pancreatectomie

** Overlapping aanwezig

† Overlapping aanwezig: geen vetweefseldata, wel spierweefseldata beschikbaar

^G *Irreversible electroporation* (IRE, beter bekend als Nanoknife): is een nieuwe minimaal invasieve chirurgische methode welke met niet-thermische elektrische energie apoptose (geprogrammeerde celdood) van specifiek tumorcellen opwekt³⁶.

^H Open-dichtoperatie indiceert geconstateerde metastasering tijdens de exploratieve fase van een chirurgische operatie, waardoor daadwerkelijke resectie wordt geannuleerd³⁷.

Van de totale onderzoeksgroep is 15,7% extra resectie ondergaan van orgaanweefsel buiten de gerichte te resecteren gebieden bij PPPD of SWPD. Hierbij zijn zes aanvullende hemicolectomieën¹ uitgevoerd tijdens de primaire operatie, vier splenectomieën¹, twee adrenalectomieën¹ en een nefrectomie¹. Daarnaast bleek het bij zes patiënten niet mogelijk de pancreas partieel te behouden, wat wel de intentie is bij PPPD en SWPD. Bij deze patiënten werd de totale pancreas verwijderd (zie Bijlage 1.1)

Zoals in Tabel 3.2-1 is weergegeven, is de totale onderzoeksgroep van n=82 vrijwel gelijk verdeeld qua geslacht. De leeftijd van de geïncludeerde patiënten varieerde van 35 tot 85 jaar met een gemiddelde van 66,8 en standaarddeviatie (SD) van 9,3 jaar. Ook de parameters preoperatief gewicht, lengte en BMI waren gelijkwaardig verdeeld over de groepen. Significantie is niet bepaald tussen de groepen doordat de aantallen patiënten met SWPD en totale pancreatectomie gering zijn met n=5 en n=6.

Tabel 3.2-1 Karakteristieken onderzoeksgroep per operatietype

	Totaal n=83	PPPD n=72	SWPD n=5	Totale pancreatectomie n=6
	n (%) of gem±SD	n (%) of gem±SD	n (%) of gem±SD	n (%) of gem±SD
Geslacht				
- Man	42(50,6)	37(88,1)	2(4,8)	3(7,1)
- Vrouw	41(49,4)	35(85,4)	3(7,3)	3(7,3)
Leeftijd ten tijde van operatie (jaren)	66,8±9,3	66,5±10,6	58,8±5,8	61,7±8,0

Na stratificatie op geslacht bleek het aantal uitgevoerde operaties per type niet significant te verschillen tussen mannen en vrouwen (p=0,77). De spreiding in periode tussen scandatum en datum van operatie was 1-59 dagen. Het gemiddelde telde 32 dagen met een SD van 17 dagen, wat niet significant bleek per geslacht (p=0,70) (zie Tabel 3.2-2, volgende pagina).

¹ Partiële resectie van (respectievelijk) de dikke darm, partiële of totale resectie van de milt, bijniere(n) en nieren.

Tabel 3.2-2 Karakteristieken onderzoeksgroep m.b.t. lichaamssamenstelling en gewicht per geslacht

	Totaal n=83*	Man n=42*	Vrouw n=41*	P-waarde†
	gem [ref]** ±SD	gem [ref]** ±SD	gem [ref]** ±SD	
Preoperatief gewicht (kg)	73,3±13,4	80,3±11,9	66,0±10,6	,00‡
Lengte (cm)	173±10	179±7	166±7	,00‡
Preoperatieve BMI (kg/m ²)	24,6±3,8	25,0±3,5	24,1±4,0	,26
Gewichtsverandering (%)	-7,2±6,3	-6,5±6,5	-8,1±6,1	,26
Periode tussen afname scan en operatie (dagen)	32±19	32±19	31±14	,70
Totale oppervlakte lumbaal spierweefsel (cm ²)	133±34	154 ±28	106 ±16	,00‡
Skeletspiermassa Index, SMI (cm ² /m ²)	44±9	48 [53] ±9	38 [41] ±6	,00‡
<i>Muscle Attenuation</i> , MA (HU)	38 [41] ±8	38 [33] ±8	38 [41] ±9	,82
<i>Intramuscular adipose tissue</i> , IMAT oppervlakte (cm ²)	11±8	10±9	11±7	,75
Visceraal vet oppervlakte (cm ²)	152±101	206±99	85±52	,00‡
Subcutaan vet oppervlakte (cm ²)	149±67	133±55	177±78	,03‡
Totale oppervlakte vetweefsel (cm ²)	311±134	342±137	254±110	,03‡
Vetmassa (kg)	25,2±5,8	28,8±4,8	20,5±2,8	,00‡

* Exclusief missende waarden: n totale onderzoeksgroep.

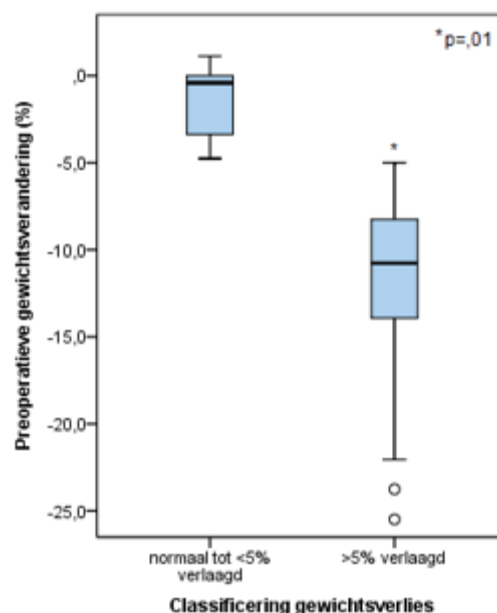
** Referentiewaarden uit Martin et al., 2013 (SMI, MA)⁸. Classificatiekeuze gebaseerd op de gemiddelde preoperatieve BMI uit desbetreffende kolom. N.B.: MA is geslachtsonafhankelijk.

† Toetsing verschil tussen mannen en vrouwen.

‡ Statistisch significant volgens $p < ,05$.

Volgens algemene verwachting was er tussen mannen en vrouwen een significant verschil in preoperatief gewicht en lengte (beide $p < 0,01$). Op het eerste oog is het gemiddelde BMI van zowel mannen als vrouwen vrij hoog. Er wordt qua gemiddeldes niet voldaan aan de ondergrenzen van 18,5 en 20 kg/m², welke leeftijdsafhankelijk worden gebruikt voor bepaling van ondervoeding¹⁷. Na classificering op basis van deze bijbehorende leeftijdsgrenzen^j, bleken slechts vier patiënten (5%) een lage BMI te hebben.

Gewichtsverandering werd bepaald door het procentuele verschil tussen preoperatief gewicht en het gebruikelijke gewicht, zoals aangegeven door de patiënt te berekenen. De gemiddelde verandering bedroeg 7,2% gewichtsverlies, wat zou voldoen aan het criterium voor ondervoeding, wanneer dit binnen een maand heeft plaatsgevonden¹⁷. In figuur 3.2-2 is het gewichtsverlies gepresenteerd voor patiënten met meer dan 5% en minder dan 5% gewichtsverlies. Hieruit blijkt



Figuur 3.2-2: Procentueel gewichtsverlies per criterium ondervoeding van >5% verlaagd

^j Hierbij golden de grenswaarden <18,5 kg/m² bij patiënten jonger dan 65 jaar en <20 kg/m² bij patiënten ouder dan 65 jaar¹⁷.

dat het algemene gemiddelde van -7,2% gewichtsverlies nog een vrij mild resultaat is, doordat ruim 50% van de als >5% verlaagd-geclassificeerden zich onder de grens van -10% bevinden, wat alarmerend zou zijn wanneer dit binnen een maand is gebeurd.

Wanneer gekeken werd naar gegevens uit de CT-scananalyse bleken meerdere significante verschillen te bestaan tussen mannen en vrouwen (zie Tabel 3.2-2). Zowel totale oppervlakte van lumbaal spierweefsel als de hiermee berekende SMI bleken bij mannen significant hoger te zijn met verschillen van respectievelijk 48 cm² en 10 cm²/m² (beide p<0,01). Om een impressie van de resultaten totale oppervlakte spierweefsel, SMI en MA te geven, zijn bijbehorende referentiewaarden als [ref] weergegeven.

De mannen uit de onderzoeksgroep hadden een gehalte visceraal vet wat 59% hoger was dan dat van de vrouwen met een verschil van 121 cm² (zie Tabel 3.2-2, 206 vs. 85 cm², p<0,01). Ook subcutaan vet was significant verschillend tussen mannen en vrouwen, waarbij vrouwen echter een groter oppervlakte hadden (177 vs. 133 cm², p=0,03). Ondanks de twee verschillende significante verbanden voor beide geslachten met betrekking tot typen vet zijn totale oppervlakte vetweefsel en vetmassa ook significant verschillend tussen de geslachten. Beide waren hoger bij mannen met respectievelijk 342 versus 254 cm² en 28,8 versus 20,5 kg met p=0,03 en p<0,01.

3.2.2 Heropname en totale ligduur

De eerste onderdelen voor het bepalen van klinische uitkomst is heropname tot afdelingen Intensive en Medium Care en totale ligduur, waarbij ook heropnames worden meegeteld. In Tabel 3.2-3 zijn de aantallen en procentuele aantallen heropgenomen patiënten en gemiddelde ligduur weergegeven. De referentiewaarden die zijn gebruikt voor classificatie zijn genoemd in Tabel 3.1-1 van Hoofdstuk 3.1. De vermelde p-waardes laten zien of de heropname en ligduur verschillend waren tussen patiënten in classificaties normaal of inferieur (hogere MA, hoger gewichtsverlies, lage BMI, SMI).

Tabel 3.2-3 Aantal heropnames binnen drie maanden, gemiddelde lengte totale ligduur patiënten

Classificatie normaal Classificatie inferieur (n beschikbare data)	Heropname <3 maanden: n patiënten (%)			Ligduur inclusief lengte heropname(s)	
	Ja	Nee	P-waarde	Gemiddelde	P-waarde
Gewichtsverlies <5%*	13 (17)	21 (27)		37	
Gewichtsverlies >5%* (n=78)	9 (12)	35 (45)	,08	42	,32
Normale BMI**	24 (29)	54 (66)		42	
Lage BMI** (n=82)	0 (0)	4 (5)	,19	39	,81
Normale SMI [†]	8 (13)	14 (22)		38	
Lage SMI [†] (n=64)	12 (19)	30 (47)	,95	30	,12
Normale MA [‡]	10 (16)	23 (37)		32	
Hoge MA [‡] (n=62)	9 (15)	20 (32)	,52	31	,97

* Voor gewichtsverloop werd de afkapwaarde verlies >5% gekozen naar criteria ondervoeding¹⁶.

** BMI en classificering normaal of laag werd gecorrigeerd voor leeftijd: hierbij golden <18,5 kg/m² als maximum bij patiënten >65 jaar en BMI <20 kg/m² als maximum bij patiënten <65 jaar voor classificatie 'laag'¹⁶.

[†] SMI is gecorrigeerd voor BMI en geslacht⁸.

[‡] MA is gecorrigeerd voor enkel BMI⁸.

Geen van deze combinaties tussen classificaties voor gewichtsverlies, BMI, spieroppervlakte, SMI en MA bleken statistisch significant met heropname binnen drie maanden (laagste p-waarde

voor totale spieroppervlakte met $p=0,08$ en hoogste p -waarde voor MA met $p=0,95$). Ook gemiddelde ligduur was niet significant in deze opzichten (spieroppervlakte met $p=0,11$ als minimum en MA met $p=0,97$ als maximum).

3.2.4 Mortaliteit

Zoals in onderstaande Tabel 3.2-4 te zien is, zijn drie van de pancreaskankerpatiënten binnen 30 dagen na operatie overleden. Bij geen van de classificaties is een significant verband te zien met de 30-daags mortaliteit. De mortaliteitscijfers binnen 90 dagen en een jaar omvatten nieuwe sterftegevallen binnen de aangegeven periodes inclusief eerdere sterftegevallen uit de parameter mortaliteit <30 dagen. Per rij is de mortaliteit binnen een jaar aldus een cumulatief aantal. Mortaliteit binnen 90 dagen noch een jaar bleken in significant verband te staan met de classificeringen voor gewichtsverlies, BMI, spieroppervlakte, SMI of MA.

Tabel 3.2-4 Mortaliteit van patiënten binnen 30 dagen, 90 dagen en een jaar

Classificering normaal Classificering inferieur (n beschikbare data)	Mortaliteit <30 dagen n patiënten (%)	P- waarde	Mortaliteit <90 dagen n patiënten (%)	P- waarde	Mortaliteit <1 jaar n patiënten (%)	P- waarde
Gewichtsverlies <5%*	1 (1)		4 (5)		6 (8)	
Gewichtsverlies >5%* (n=78)	2 (3)	,72	2 (3)	,56	6 (8)	,63
Normale BMI**	3 (4)		6 (7)		12 (15)	
Lage BMI** (n=82)	0 (0)	,69	0 (0)	,24	0 (0)	,40
Normale SMI†	1 (2)		2 (3)		4 (6)	
Lage SMI† (n=64)	2 (3)	,99	4 (6)	,63	7 (11)	,88
Normale MA‡	1 (2)		2 (3)		6 (10)	
Hoge MA‡ (n=62)	2 (3)	,48	4 (7)	,30	5 (8)	,92

* Voor gewichtsverloop werd de afkapwaarde verlies >5% gekozen naar criteria ondervoeding¹⁶.

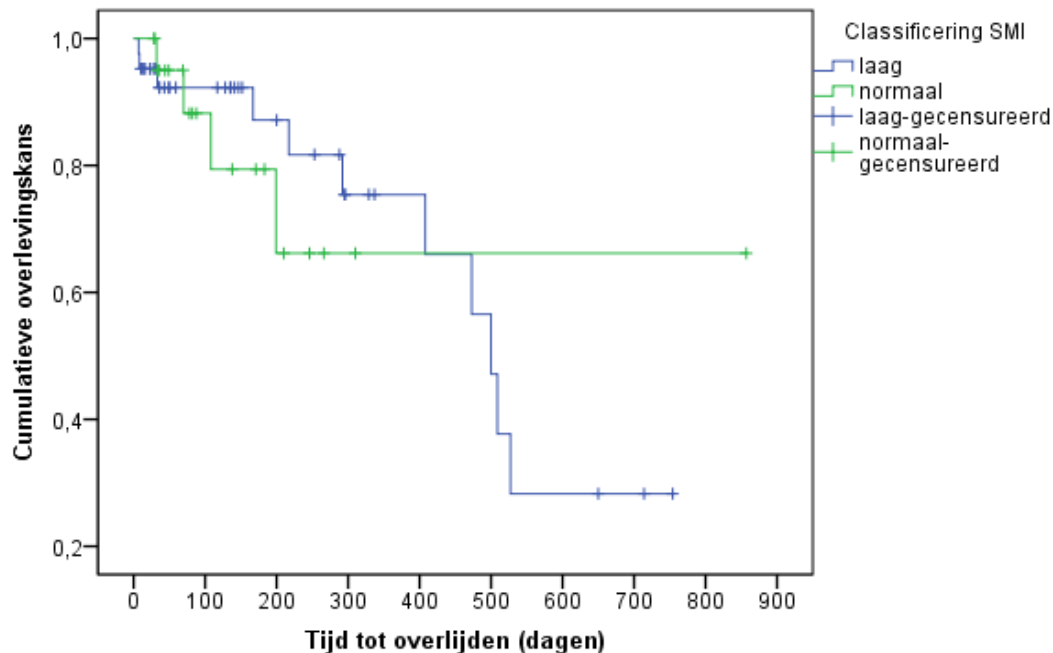
** BMI en classificering normaal of laag werd gecorrigeerd voor leeftijd: hierbij golden <18,5 kg/m² als maximum bij patiënten >65 jaar en BMI <20 kg/m² als maximum bij patiënten <65 jaar voor classificatie 'laag'¹⁶.

† SMI is gecorrigeerd voor BMI en geslacht⁸.

‡ MA is gecorrigeerd voor enkel BMI⁸.

3.2.5 Overlevingsanalyse naar Kaplan-Meier

De gehele groep (n=83) is verdeeld in 16 overleden patiënten en 67 levende patiënten ten tijde van analyse op 30 mei 2016. Voor verdere analyse qua overleving met Kaplan-Meier was echter van 64 patiënten de SMI bekend. Uitgegaan wordt van een mediane verdeling en geen gemiddelde doordat het niet alle patiënten inmiddels zijn overleden en er geen normale verdeling wordt verwacht bij overleving. Uit het overlevingsmodel van Kaplan-Meier werd de volgende curve geproduceerd welke in Figuur 3.2-1 is weergegeven.



	Tijd tot overlijden in dagen									
<i>n at risk</i>	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900
Lage SMI	42	39	38	36	35	33	31	31	31	31
Normale SMI	22	19	18	17	17	17	17	17	17	17

Figuur 3.2-1 Kaplan-Meier overlevingscurve naar classificering SMI

In de grafiek illustreert elke trapsgewijze daling een of meerdere overlijdensgevallen. De gecensureerde waardes indiceren een tijdstip waarop voor het laatst bekend was of deze patiënt nog leefde of was overleden. Ter interpretatie: op het punt 300 dagen is de overlevingskans voor personen met een lage SMI ongeveer 75%. De grafiek laat zien dat in de periode tot rond de 400 dagen de overlevingskans bij personen met een normale SMI lager is in vergelijking met personen met een SMI geclassificeerd als laag. Verderop in de curve kruisen de lijnen en heeft de classificering lage SMI een lagere overlevingskans. Tussen (ruim genomen) 500 en 800 dagen is het verschil tussen overlevingskans 65% tegenover 30% in het profijt van patiënten met een normale SMI.

Wanneer de twee curves worden vergeleken wordt geen significant verband gevonden volgens Breslows vergelijking ($\chi^2=0,072$ met $p=0,79$). Ook is eenzelfde Kaplan-Meier overlevingscurve gemaakt per classificering gewichtsverlies. Hieruit is een vergelijkbaar beeld te zien met

nogmaals de curve met inferieure classificering (>5% gewichtsverlies) boven de normaal classificering en een kruising rond 400 dagen. De overlevingskans bij dit tijdstip is net als in Figuur 3.2-1 ongeveer 65%.

3.2.6 Evaluatie criteria ondervoeding

Uit de beschikbare data blijkt dat 34 niet en 44 van de 78 personen wel (valide percentages van respectievelijk 44 en 56%) voldoen aan het criterium gewichtsafname >5%. Volgens het criterium lage SMI en gewichtsafname >2% zijn 26 niet, maar 34 van de 60 personen ondervoed zijn (respectievelijk 43 en 57%). In Tabel 3.2-5 zijn deze waarden (enkel personen met waarden voor beide variabelen bekend) schematisch weergegeven.

Tabel 3.2-5 McNemar kruistabel herkenning van ondervoeding met twee criteria

		Gewichtsverandering		Totaal n(%)
		>5% verlaagd n(%)	normaal tot <5% verlaagd n(%)	
SMI in combinatie met gewichtsverandering	laag SMI en >2% gewichtsverlies n(%)	16 (30)	18* (30)	34 (57)
	normale SMI en/of <2% gewichtsverlies n(%)	18** (30)	8 (13)	26 (43)
Totaal n(%)		34 (57)	26 (43)	60 (100)

Onder kolom 'n normaal tot <5% verlaagd' staat aangegeven dat 30% (n=18*) van de onderzoeksgroep voldoet aan het criterium voor ondervoeding met SMI en gewichtsverloop, maar niet aan het criterium voor enkel gewichtsverlies. Hier linksonder van bij n=18** zijn evenveel personen op dezelfde manier herkend met een van de criteria als ondervoed, maar dit keer met enkel gewichtsverloop. Dit duidt op een even frequente herkenning van ondervoeding met beide criteria. Uit McNemar blijkt dan ook een $\chi^2=0,000$ en significantie van $p=1,0$ wat impliceert dat precies dezelfde patiënten zijn herkend.

4 Discussie

Na uitvoering van het praktijkonderzoek is concluderen van overeenstemming of discrepantie met de literatuur complex, doordat bij geen van de onderzochte relaties eenduidige, bruikbare verbanden zijn gevonden. Uit het praktijkonderzoek wordt geconcludeerd dat resultaten uit CT-scananalyse, net als gewichtsverloop en BMI, niet significant bevonden worden in combinatie met heropname, ligduur en mortaliteit. Hierdoor kan de hypothese van een toegevoegde voorspellende waarde van CT-scananalyse voor de in dit onderzoek gehanteerde definitie van klinische uitkomst niet worden aangenomen. Wanneer gekeken werd naar het constateren van ondervoeding blijkt echter dat het criterium verlaagde SMI en >2% gewichtsafname¹⁷ evenveel patiënten (valide percentage van 30%, n=18 van 64 met beschikbare data) te herkennen als het criterium voor enkel gewichtsverlies >5%. Hieruit bleek $\chi^2=0,000$ te zijn en de p-waarde 1,0. Dit betekent dat precies dezelfde patiënten werden herkend met beide criteria.

Onder limiterende factoren bij het hanteren van de criteria voor ondervoeding viel de variabele gewichtsverloop waarvoor gebruikelijk gewicht zoals ingeschat door de patiënt als basis werd gehanteerd. Ook is niet duidelijk of het gewichtsverloop tussen dit gebruikelijke gewicht en het preoperatieve gewicht binnen de tijdsperiode van een maand viel. Daarnaast zijn afkappunten voor SMI-waardes volgens Martin et al. gebruikt, welke echter recenter zijn, gecorrigeerd op BMI en specifiek toepasbaar zijn bij kankerpatiënten.

In vergelijking met meerdere artikelen uit de literatuur bestond de groep patiënten uit dit onderzoek uit een kleiner aantal patiënten, wat leidde tot een lagere *power* binnen dit onderzoek. Hierdoor kunnen vals-negatieve resultaten zijn gevonden, waardoor vervolgonderzoek nodig is om de hypothese daadwerkelijk te kunnen aannemen of af te keuren. Het bepalen van invloeden op mortaliteit was bijvoorbeeld complex doordat binnen dit onderzoek niet veel patiënten waren overleden binnen de tijdspunten 30 en 90 dagen en een jaar (16 sterftegevallen uit 76: 21%). Hoewel de verdeling tussen typen operaties erg ongelijk verdeeld was (72 maal PPPD vs. 5 maal SPWD uit 83), wordt dit niet gezien als limiterende factor. De literatuur beschrijft hiervoor namelijk geenverschil in het risico op complicaties, morbiditeit of mortaliteit. Over de per type operatie apart genomen zes patiënten die bij PPPD of SWPD een totale pancreatectomie kregen, kan niet worden uitgesloten dat deze type operatie geen hogere mortaliteit heeft gegeven, zoals in de literatuur wordt beschreven⁶. Tevens waren het praktijkonderzoek, maar ook de gebruikte artikelen in het literatuuronderzoek retrospectief, wat een lagere bewijskracht heeft in vergelijking met (dubbelblinde) interventiestudies²¹.

Het feit dat gewichtsverloop en MA niet significant verschilden tussen mannen en vrouwen uit de patiëntengroep van het praktijkonderzoek was bevorderend voor de betrouwbaarheid van het onderzoek. Bij het classificeren van deze variabelen werd namelijk geen onderscheid gemaakt per geslacht. De significante verschillen in de onderzoeksgroep per geslacht qua MI was geen limiterende factor doordat deze referentiewaarden wel onderscheid maken tussen mannen en vrouwen.

De betrouwbaarheid van CT-scananalyse wordt in de literatuur als hoog gezien, mits op de juiste manier gekleurd wordt. Voorafgaand aan het onderzoek heeft de auteur hiervoor een training gevolgd waarbij uitgebreid is geoefend met het kleuren van CT-scans met verschillende moeilijkheidsgraden. Uit onderzoek van Irving et al. werd een afwijking van 0,2 tot 2,6% gevonden wanneer dezelfde scans door verschillende onderzoekers werden geanalyseerd³⁸. De scans binnen dit onderzoek zijn enkel door de auteur geanalyseerd, waardoor er continuïteit in de interpretatie van de scans werd gecreëerd. Intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid is echter niet bepaald in dit onderzoek.

Wel zijn scans van verschillende coupediktes gebruikt, waarvan het vanuit de literatuur niet bekend is of dit invloed heeft op de gevonden resultaten na kleuring. Qua validiteit van onderzoek is het begrip spierkwaliteit moeilijk te kwantificeren aan de hand van enkel vergelijking van MA-waardes met de referentiewaarden. Doordat er geen referentiewaarden zijn voor IMAT-oppervlaktes zijn voor analyse op L3-niveau zijn deze gegevens buiten beschouwing gelaten onder het mom van spierkwaliteit. Ook zijn er geen referentiewaarden bekend voor oppervlaktes subcutaan vet, noch specifieke waarden voor visceraal vet bij kankerpatiënten. In de literatuur wordt enkel de waarden van 100-160 cm² beschreven door Kelly et al. waarbij het risico op hart- en vaatziekten verhoogd tot sterk verhoogd zou zijn³⁹.

De belangrijkste resultaten uit het literatuuronderzoek zijn afkomstig uit een systematische review van Ozola Zalite²³. Deze review heeft zich gelimiteerd tot resectabele gevallen van adenocarcinoom, waardoor naar verwachting 15% van de pancreaskankerpatiënten worden uitgesloten⁶. In het praktijkonderzoek is geen onderscheid gemaakt per diagnose en werd alleen gekeken naar aanwezigheid van diagnose kanker en operatie die hierop volgde. In de literatuur wordt beschreven dat diagnose verschil kan maken qua lengte van ligduur en morbiditeit, maar niet voor heropname⁴⁰.

Zoals Martin et al. beschrijven geeft computertomografie een uniek beeld van de toestand waarin de spiermassa zich verkeert⁸. Het bepalen van kwaliteit van spiergroepen op basis van visuele beoordeling (vergelijking van spiergroepen met sterke vetinfiltratie versus weinig of geen vetinfiltratie) geeft al een uniek beeld van de fysieke toestand van de patiënt³. Het nemen van een spierbiopsie zou voor bepaling van kwaliteit van de spiercellen mogelijk zijn, maar in (poli)klinische setting is dit niet vatbaar voor routinematig gebruik door de invasiviteit van deze methode³.

Het kwantificeren van sarcopenie overgewicht of sarcopenie obesitas is een aandachtspunt voor toekomstig onderzoek¹⁵. Zeker bij pancreaskankerpatiënten is dit een relevant onderwerp⁶. Aanbevolen wordt een definitie te gebruiken waarin vetmassa en skeletspiermassa genormaliseerd voor lengte met *fat-free mass index*, *FFMI* of *SMI* worden gecombineerd⁴¹.

Vertaalbaarheid van de toegevoegde waarde van visuele beoordeling van spiergroepen en de referentiewaarden voor MA, de voorspellende waarde van CT-scananalyse op klinische uitkomst vereist meer onderzoek bij deze patiëntengroep. Het feit dat in dit onderzoek evenveel patiënten met informatie uit CT-scananalyse zijn herkend als met enkel gewichtsverloop bevestigt de effectiviteit van het criterium voor ondervoeding van >2% gewichtsverlies en lage SMI. In de praktijk zou dit criterium daarom gebruikt kunnen worden voor bepaling van ondervoeding.

Literatuur

1. Quality Assurance and Training Manual, Body Composition Analysis Using Computed Tomography (CT) Imaging Version 1.4. Goedgekeurd door Baracos V, Sawyer M, Beaumont C, Esfandiari N, Lieffers J, Murphy R, Gallivan A. 2014 Jan.
2. Startpunt Radiologie. Röntgen/CT techniek. Beschikbaar via: <http://www.startpuntradiologie.nl/basiskennis/rontgen-ct-techniek/>. Geraadpleegd op 15 februari 2016.
3. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos V, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, Mazurak VC. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta Physiologica*, 2014 210: 489–497.
4. Stuurgroep Ondervoeding en Diëtisten Ondervoeding Nederland. Richtlijn Screening en behandeling van ondervoeding. Stuurgroep Ondervoeding. 2011 Jun.
5. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: Prevalence and outcomes. *J Surg Oncol*. Wiley-Blackwell; 2012 Dec 27;107(7):702–8.
6. Reissfelder C, Koch M, Büchler MW, Weitz J. Pankreaskarzinom. *Der Chirurg*. Springer Science + Business Media. 2007 Oct 13;78(11):1059–72.
7. Landelijke werkgroep Gastro-intestinale tumoren. Landelijke richtlijn Gastroenterologie: Pancreascarcinoom. *Oncoline* 2011 Aug.
8. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2013 Mar 25;31(12):1539–47.
9. Zhang Q, Zeng L, Chen Y, Lian G, Qian C, Chen S, et al. Pancreatic Cancer Epidemiology, Detection, and Management. *Gastroenterology Research and Practice*. Hindawi Publishing Corporation. 2016:1–10.
10. Dutch Pancreatic Cancer Group. PREOPANC study. Beschikbaar via: <http://dpcg.nl/projecten/preopanc.html>. Geraadpleegd op 20 mei 2016.
11. Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R, Briel M, Koka HP, Payne DM, et al. The Pylorus: Take It or Leave It? Systematic Review and Meta-Analysis of Pylorus-Preserving versus Standard Whipple Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic or Periapillary Cancer. *Ann Surg Oncol*. Springer Science + Business Media; 2007 Mar 8;14(6):1825–34.
12. Bhosale P, Fleming J, Balachandran A, Charnsangavej C, Tamm EP. Complications of Whipple surgery: imaging analysis. *Abdominal Imaging*. Springer Science + Business Media; 2012 May 24;38(2):273–84.
13. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: Prevalence and outcomes. *J Surg Oncol*. Wiley-Blackwell; 2012 Dec 27;107(7):702–8.

14. Ronga I, Gallucci F, Riccardi F, Uomo G. Anorexia–cachexia syndrome in pancreatic cancer: Recent advances and new pharmacological approach. *Advances in Medical Sciences*. Elsevier BV; 2014 Mar;59(1):1–6.
15. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition*. Elsevier BV; 2014 Dec;33(6):929–36.
16. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn perioperatief voedingsbeleid. 2007 Sept. Beschikbaar op <http://www.diliguide.nl/document/599/perioperatieve-voeding.html>.
17. Integraal Kankercentrum Nederland. Ondervoeding, landelijke richtlijn versie 1.0. 2012 Jan. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl/ondervoeding-bij-patienten-met-kanker>.
18. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. Canadian Science Publishing; 2008 Oct;33(5):997–1006.
19. LUMC. Patiëntenfolder Whipple-operatie. 2016 Jan. Beschikbaar via: <https://www.lumc.nl/patientenzorg/patienten/patientenfolders/HK-Whippleoperatie>. Geraadpleegd op 5 februari 2016.
20. Shim J, Hur H. Imaging Techniques for Nutritional Assessment. *J Clin Nutr. Korean Society for Parenteral and Enteral Nutrition*; 2015 Aug 31;7(2):49–53
21. Brummer RJM. Kwaliteit en bruikbaarheid van wetenschappelijke literatuur beoordelen. Uit: *Evidence-based Diëtetiek*. Springer Science + Business Media; 2012;88–108.
22. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, Heymsfield SB, Heshka S. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *Journal of Applied Physiology. American Physiological Society*; 2004 Dec 1;97(6):2333–8.
23. Ozola Zalite I, Zykus R, Francisco Gonzalez M, Saygili F, Pukitis A, Gaujoux S, et al. Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review. *Pancreatology*. Elsevier BV; 2015 Jan;15(1):19–24.
24. Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, Steveling A, Simon P, Lerch MM, et al. Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review. *Gastrointest Tumors*. S. Karger AG; 2016 Jan 8.
25. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia Worsens Prognosis in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg*. Springer Science + Business Media; 2008 Mar 18;12(7):1193–201.
26. Pausch T, Hartwig W, Hinz U, Swolana T, Bundy BD, Hackert T, et al. Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer. *Surgery*. Elsevier BV; 2012 Sep;152(3):S81–S88.

27. Hendifar A, Osipov A, Khanuja J, Nissen N, Naziri J, Yang W, et al. Influence of Body Mass Index and Albumin on Perioperative Morbidity and Clinical Outcomes in Resected Pancreatic Adenocarcinoma. Trevino JG, editor. PLoS ONE. Public Library of Science (PLoS); 2016 Mar 25;11(3):e0152172.
28. Fong ZV, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Sahora K, Seefeldt KJ, et al. Understanding Hospital Readmissions After Pancreaticoduodenectomy: Can We Prevent Them? J Gastrointest Surg. Springer Science + Business Media; 2013 Sep 4;18(1):137–45.
29. Valero V, Grimm JC, Kilic A, Lewis RL, Tosoian JJ, He J, et al. A Novel Risk Scoring System Reliably Predicts Readmission after Pancreatectomy. Journal of the American College of Surgeons. Elsevier BV; 2015 Apr;220(4):701–13.
30. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol 2008;9:629–35.
31. Di Sebastiano KM, Yang L, Zbuk K, Wong RK, Chow T, Koff D, et al. Accelerated muscle and adipose tissue loss may predict survival in pancreatic cancer patients: the relationship with diabetes and anaemia. Br J Nutr 2013;109: 302e12.
32. Kazemi-Bajestani SMR, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. Seminars in Cell & Developmental Biology. Elsevier BV; 2016 Jun;54:2–10.
33. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. J Surg Oncol. Wiley-Blackwell; 2014 Dec 29;111(6):771–5.
34. Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC. Skeletal muscle fat infiltration: Impact of age, inactivity, and exercise. The journal of nutrition, health & aging. Springer Science + Business Media; 2010 Jan 30.
35. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Fujimoto Y, Masui T, Mizumoto M, et al. Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer. Surgery. Elsevier BV; 2015 Jun;157(6):1088–98.
36. Jourabchi N, Beroukhim K, Tafti BA, Kee ST, Lee EW. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment. Gastrointestinal Intervention. Elsevier BV; 2014 Jun;3(1):8–18.
37. Tilburg L. De arts die patiënt werd. Medisch Contact; 2007 Jun; (24):1030-1032.
38. Irving BA, Weltman JY, Brock DW, Davis CK, Gaesser GA, Weltman A. NIH ImageJ and Slice-O-Matic Computed Tomography Imaging Software to Quantify Soft Tissue*. Obesity. Wiley-Blackwell; 2007 Feb;15(2):370–6.
39. Kelly, TL. Practical and Technical Advantages of DXA Visceral Fat Assessment Compared with Computed Tomography. Hologic Inc.

40. Shubert CR, Kendrick ML, Thomsen KM, Farnell MB, Habermann EB. Identification of risk categories for in pancreaticoduodenectomy based on diagnosis. HPB. Elsevier BV; 2015 Mei;17(5):428–37.
41. Schautz B, Later W, Heller M, Muller MJ, Bosy-Westphal A. Total and regional relationship between lean and fat mass with increasing adiposityeimpact for the diagnosis of sarcopenic obesity. Eur J Clin Nutr 2012;66(12):1356e61.
42. Mofitt Cancer Center. Whipple-procedure. 2015. Beschikbaar via: <https://moffitt.org/cancers/pancreatic-cancer/surgery/whipple-procedure/>. Geraadpleegd op 26 mei 2016.
43. Mayo Clinic. Whipple-procedure. Beschikbaar via: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pancreatic-cancer/multimedia/whipple-procedure/img-20008531>. Geraadpleegd op 26 mei 2016.
44. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. The 'MUST' toolkit. 2016 Maart. Beschikbaar via: <http://www.bapen.org.uk/screening-and-must/must/must-toolkit>. Geraadpleegd op 15 mei 2016.
45. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. The Lancet Oncology. Elsevier BV; 2011 May;12(5):489–95.

Bijlagen

1 Achtergrondinformatie

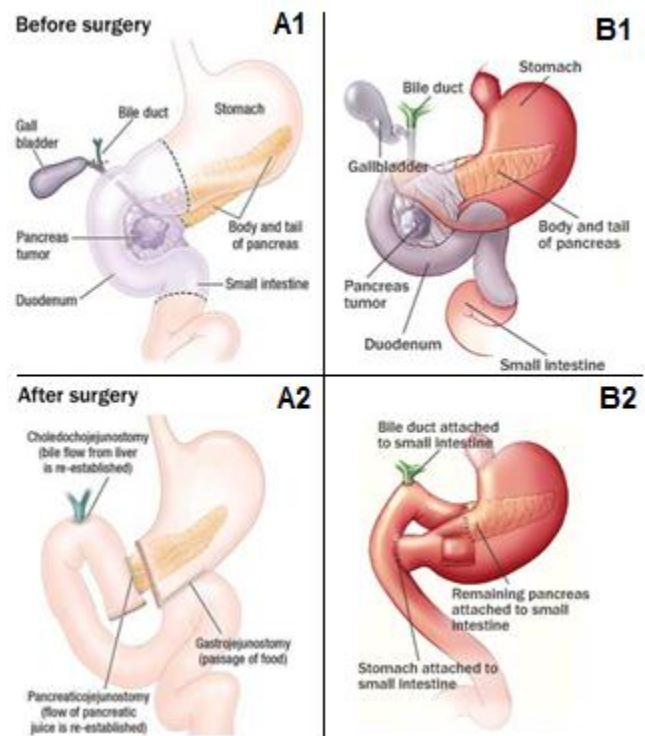
1.1 Chirurgische therapie bij pancreascarcinoom

1.1.1 Whipple-operatie

Partiële pancreaticoduodenectomie, beter bekend als klassieke Whipple of Kausch-Whipple-operatie, vernoemd naar chirurgen Walter Kausch en Allan O. Whipple, is een van de meest ingrijpende abdominale chirurgische operaties^{6,7}.

De operatie omvat drie fasen: exploratie, resectie en reconstructie⁶. Exploratie heeft als doel het uitsluiten van metastasering en bepaling van mogelijke lokale irresectabiliteit. Bij resectie wordt de galblaas, het deel van de pancreas waar het (maligne) tumorweefsel bevindt, het onderste deel van de maag, een groot deel van het duodenum en omliggende lymfeklieren verwijderd^{6,7}.

Afbeelding 2.1-1 deel A1⁴² illustreert de gastro-intestinale anatomie bij Whipple-operatie: de grijze delen worden hierbij geresecteerd. De fase reconstructie bestaat uit een choledo-, gastro- en pancreaticojejunostomie⁶. Hierbij worden de galweg, de maag en het te behouden deel van de pancreas verbonden aan het jejunum waardoor gal, maaginhoud en pancreassappen het jejunum weer kunnen bereiken (afbeelding 2.1-1 deel A2⁴²).



A uit: Whipple Procedure. Moffit Cancer Center, 2015,
B uit: Pancreatoduodenectomy. Mayo Clinic, 2015.

1.1.2 Pylorussparende pancreaticoduodenectomie

De ingreep pylorusparende pancreaticoduodenectomie omvat dezelfde fasen als een Whipple-operatie. Ook de te verwijderen weefsels zijn vergelijkbaar⁶. Het verschil met Whipple is, zoals de naam suggereert, het sparen van de pylorus van de maag en daarbij de pylorische sfincter (zie afbeelding 2.1-1 deel B1, B2)^{6,43}. Door het maagweefselbehoud, een kortere operatieduur en geen verhoogde kans op vertraagde maaglediging of andere complicaties, is deze operatie doorgaans de standaardprocedure geworden bij resectabel pancreascarcinoom^{6,7}. Partiële maagresectie wordt nog wel toegepast in gevallen van bijvoorbeeld grote tumoren die de maagwand zijn geïnfiltreerd⁶. Wanneer nodig kunnen, bij zowel Whipple-operaties of PPPD, (delen van) de milt, dikke darm, bijnieren of nieren worden verwijderd met hemicolectomie, splenectomie, nefrectomie of adrenalectomie⁶.

1.1.3 Pancreaslinksresectie

Bij zowel Whipple als PPPD wordt beschreven dat de pancreaskop wordt verwijderd, omdat de tumormanifestatie zich hier in de meeste gevallen voordoet⁶. Wanneer sprake is van een niet-aangedane pancreaskop maar tumorgroei in het pancreaslichaam of de pancreasstaart wordt pancreaslinksresectie toegepast⁶. Hierbij is het verwijderen van de milt erg gangbaar⁶.

1.1.4 Totale pancreatectomie

Terwijl Whipple of PPPD geïntendeerd wordt bij resectabel pancreascarcinoom, blijkt in sommige gevallen dat behoud van pancreasweefsel toch onmogelijk⁶. Bij resectie wordt dan ook de gehele pancreas verwijderd. Dit geeft een onontkoombaar compleet verlies van endo- en exocriene pancreasfunctie, wat onder meer leidt tot diabetes⁶. Enkele onderzoeken relateren een totale pancreatectomie aan een kortere mediane overleving en hogere morbiditeit^{karpoff}. Toch is een belangrijkere prognostische factor voor de overleving de mate van succesvolle R0-resectie⁶. Daardoor wordt deze invasieve ingreep toch toegepast wanneer hierbij volledige tumorresectie kan worden bereikt⁶.

1.2 Berekenen van MUST-score

MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) is een gevalideerd screeningsinstrument voor herkenning van risico op ondervoeding, welke is ontwikkeld door organisatie BAPEN (British Association for Parenteral and Enteral Nutrition)⁴⁴. Het bepalen van de MUST-score omvat vier stappen⁴⁴.

Stap 1: meet lengte en gewicht, bepaal BMI

BMI	Score
>20	0
18,5 - 20	1
< 18,5	2

Stap 2: beoordeel het gewichtsverloop in de laatste 3-6 maanden

Gewichtsverlies	Score
<5%	0
5 -10%	1
> 10%	2

Stap 3: herken ernstige ziekte en geen voedingsinname

Is de patiënt ernstig ziek en is er (kans op) > 5 dagen (vrijwel) geen voedselinname?	Score
ja	2
nee	0

Stap 4: tel de score op en bepaal het risico

Score	Risico op ondervoeding
0	Laag risico
1	Middelhoog risico
≥2	Hoog risico

Uit: The 'MUST' Toolkit. BAPEN, 2016.

1.3 Criteria ondervoeding bij kanker

Het Integraal Kankercentrum Nederland beschrijft in de Landelijke richtlijn Ondervoeding uit 2012 de alom bekende criteria voor ondervoeding¹⁷:

- Onbedoeld gewichtsverlies $\geq 5\%$ in een maand en/of $\geq 10\%$ in 6 maanden of/en;
- Een BMI ≤ 18.5 (65 jaar en ouder ≤ 20) of/en;
- Een BMI tussen de 18.5 en 20 (65 jaar en ouder tussen 21 en 23) in combinatie met een duidelijk verminderde inname (drie dagen niet of nauwelijks eten of meer dan een week minder eten dan normaal) of in combinatie met $> 2\%$ gewichtsverlies of/en;
- Verlies van spiermassa tot onder het 5^e percentiel van de referentiewaarden in combinatie met $> 2\%$ gewichtsverlies.

N.B.:

In de richtlijn wordt beschreven dat, ondanks het gebrek aan referentiewaarden en afkappunten voor de Nederlandse populatie, een consensus bestaat waarbij spiermassa en/of spierkracht onder het vijfde percentiel als spierdepletie kunnen worden geclassificeerd. De waarden die dit vijfde percentiel indiceren zijn afkomstig uit een review van Fearon et al. uit 2011⁴⁵.

De afkapwaarde voor skeletspiermassa index uit CT-scananalyse stamt uit onderzoek van Prado et al. uit 2008³⁰, waarin de grenswaarden van respectievelijk $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor mannen en vrouwen werden gevonden na optimale stratificatie naar mortaliteit en geslacht³⁰. Echter beschrijven Fearon et al. de grenswaarden van $55 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor mannen en $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor vrouwen met daarbij referentie naar Prado et al.⁴⁵. Dit duidt op discrepantie tussen deze twee bronnen, met name met betrekking tot de grenswaarde voor SMI voor mannen doordat de waarde voor vrouwen met afronding op gehele getallen wel overeenkomt.

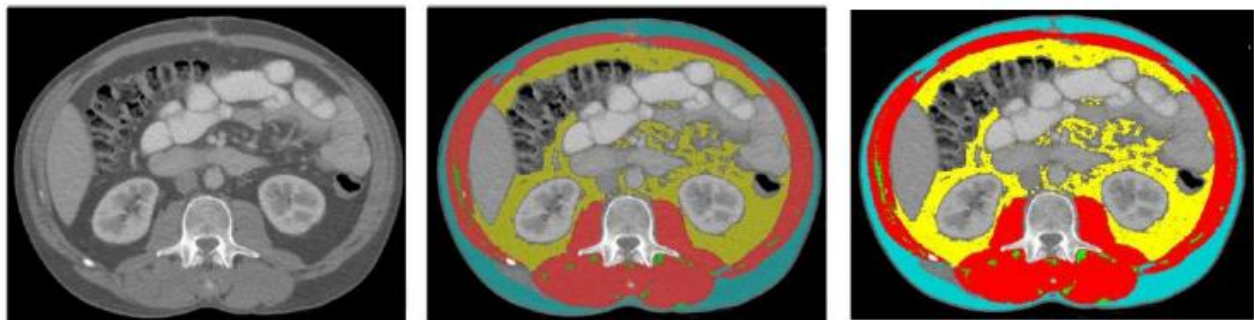
1.4 CT-scananalyse voor bepaling lichaamssamenstelling

Voor bepaling van lichaamssamenstelling uit CT-scans wordt gebruik gemaakt van verschillen in weefseldichtheden op de scans (Tabel 1.4-1)¹. In het programma Slice-O-Matic worden de scans met de hand gekleurd en gelden de weefseldichtheden als hulpmiddel. Wanneer de instelling voor spiermassa aanstaat, is het niet mogelijk om vetweefsel te kleuren doordat deze weefsels een andere spreiding voor HU-waardes hebben¹.

Tabel 1.4-1 In Slice-O-Matic ingestelde Hounsfield Units per weefseltype

Kleur	Weefseltype	Lower Limit (HU)	Upper limit (HU)
Rood (tag 1)	Spierweefsel	-29	+150
Groen (tag 2)	Intramusculair vet	-190	-30
Geel (tag 5)	Visceraal vet	-150	-50
Blauw (tag 7)	Subcutaan vet	-190	-30

Bij het met de hand kleuren van de scans is het belangrijk spierweefsel niet over te laten lopen in orgaanweefsel doordat deze twee typen weefsel geregeld binnen dezelfde range voor de HU-waardes vallen. Ook kleurt subcutaan vet gemakkelijk door de huid, hoewel dit weefsel buiten beschouwing zou moeten worden gelaten. Figuur 1.4-1 laat een CT-scan voor en na kleuring zien.



Figuur 1.4-1 Ingekleurde CT-scan

Uit: Quality Assurance and Training Manual: Body Composition Analysis Using Computed Tomography (CT) Imaging Version 1.41. Baracos et al., 2014.

Na kleuring kan de totale oppervlakte weefsel per type worden aangegeven in vierkante centimeters. Ook berekent Slice-O-Matic de gemiddelde HU voor het spierweefsel (tag 1). Deze uitkomsten worden met formules geïnterpreteerd die in Tabel 1.4-2 zijn weergegeven.

Tabel 1.4-2 Formules voor berekening variabelen lichaamssamenstelling

Variabele	Formule
Spiervolume (cm ²)*	0,166 x totale spieroppervlakte + 2,142
Spiermassa (kg)*	Spiervolume x 1,04
Skeletspiermassa index (cm ² /m ²)*	Spieroppervlakte in cm ² / (lengte in m) ²
Vetmassa (kg)**	0,042 x (oppervlaktes visceraal + subcutaan+ IMAT) + 11,2

* Uit: Shen et al. (2004)²².

** Uit: Mourtzakis et al. (2008)¹⁸.

2 Gehanteerde zoektermen voor het literatuuronderzoek

Tabel 2.1-1: Overzicht van de gehanteerde zoektermen voor literatuuronderzoek per deelvraag of -onderwerp

Patiënt	Behandeling	Meetmethode	Effect	Uitkomst
'Pancreatic' + 'cancer' of 'carcinoma' of 'adeno-carcinoma'.	SWPD: 'Standard Whipple' + 'procedure', 'operation' of 'surgery'. PPPD: 'pylorus preserving' + 'pancreatico-duodenectomy' of 'duodenectomy'. Zowel SWPD als PPPD: 'Resectable' + Patiënt	1. <i>Gewichtsverloop</i> 'BMI' of 'Body Mass Index', 'weight' + 'management' of 'monitoring'.	1.1 <i>Gewichtsverlies</i> 'Weight' + 'loss' of 'gain'	'Clinical outcome', 'prognosis', 'morbidity', 'mortality', 'hospital stay', 'length' of 'duration' in combinatie met 'hospital stay' en 'readmission'.
		2. <i>Lichaams-samenstelling</i> 'Anthropometry', 'body composition', 'musculoskeletal imaging', 'computed tomography', 'CT' of 'CT-scan', eventueel in combinatie met 'analysis'.	2.1 <i>Verlies spiermassa</i> 'SMI' (skeletal muscle index), 'cachexia', 'sarcopenia', 'anorexia'.	
			2.2 <i>Verhoogde vetmassa</i> 'Increased' + 'fat mass' of 'fat gain', 'fat type', 'visceral fat', 'abdominal fat'.	
			2.3 <i>Verlaagde spierkwaliteit</i> 'Lower' + 'muscle quality', 'muscle attenuation', 'muscle fat infiltration', 'intramuscular adipose tissue' of 'IMAT'.	

3 Beoordeling literatuur naar regels Evidence Based Practice

Uit: Evidence Based Diëtetiek, Kwaliteit en bruikbaarheid van wetenschappelijke literatuur beoordelen. Brummer, 2012.

Bron	Verwijzing in tekst	Level of Evidence	Auteur	Jaartal	Journal	Titel	Soort onderzoek	N
1	23	A1	Ozola Zalite I, Zyklus R, Francisco Gonzalez M, Saygili F, Pukitis A, Gaujoux S, et al.	2015	Pancreatology	Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review.	Systematic review	1658
2	24	B	Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, Steveling A, Simon P, Lerch MM, et al.	2016	Gastrointestinal Tumors	Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review.	Review	-
3	25	B	Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME.	2008	J Gastrointest Surg. Springer Science + Business Media	Cachexia Worsens Prognosis in Patients with Resectable Pancreatic Cancer	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	227
4	5	B	La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G.	2012	J Surg Oncol. Wiley-Blackwell	Malnutrition and pancreatic surgery: Prevalence and outcomes.	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	143
5	26	B	Pausch T, Hartwig W, Hinz U, Swolana T, Bundy BD, Hackert T, et al.	2012	Surgery. Elsevier BV;	Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	408
6	27	B	Hendifar A, Osipov A, Khanuja J, Nissen N, Naziri J, Yang W, et al..0152172	2016	PLoS ONE	Influence of Body Mass Index and Albumin on Perioperative Morbidity and Clinical Outcomes in Resected Pancreatic Adenocarcinoma.	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	106

Bron	Verwijzing in tekst	Level of Evidence	Auteur	Jaartal	Journal	Titel	Soort onderzoek	N
7	28	B	Fong ZV, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Sahora K, Seefeld KJ, et al.	2013	J Gastrointest Surg	Understanding Hospital Readmissions After Pancreaticoduodenectomy: Can We Prevent Them?	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	173
8	29	B	Valero V, Grimm JC, Kilic A, Lewis RL, Tosoian JJ, He J, et al.	2015	Journal of the American College of Surgeons	A Novel Risk Scoring System Reliably Predicts Readmission after Pancreatectomy	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	464
9	30	B	Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al.	2008	Lancet Oncology	Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	250
10	31	B	Di Sebastiano KM, Yang L, Zbuk K, Wong RK, Chow T, Koff D, et al.	2013	Br J Nutr	Accelerated muscle and adipose tissue loss may predict survival in pancreatic cancer patients: the relationship with diabetes and anaemia.	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	50
11	32	A1	Kemi-Bajestani SMR, Mazurak VC, Baracos V.	2016	Seminars in Cell & Developmental Biology	Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes	Systematic review	-
12	33	B	Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, Clark E, et al.	2014	J Surg Oncol	Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma.		118

Bron	Verwijzing in tekst	Level of Evidence	Auteur	Jaartal	Journal	Titel	Soort onderzoek	N
13	8	B	Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al.	2013	Journal of Clinical Oncology	Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of BMI.	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	1473
14	34	B	Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC.	2010	The journal of nutrition, health & aging.	Skeletal muscle fat infiltration: Impact of age, inactivity, and exercise.	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	88
15	35	B	Okumura	2015	Surgery	Impact of preoperative quality as well as quantity of skeletal muscle on survival after resection of pancreatic cancer	Vergelijkend onderzoek, niet dubbelblind	230