

Galweg- en Galblaascarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 20-05-2013

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Landelijke Werkgroep
Gastro Intestinale Tumoren

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Diagnostiek	4
Preoperatief onderzoek.....	4
Preoperatieve diagnostiek.....	4
Preoperatieve voorbereiding.....	5
Beeldvormend onderzoek.....	6
Beeldvorming diagnosestelling.....	6
Beeldvorming stadiëring.....	8
Behandeling	11
Resectiecriteria.....	11
Resectiecriteria galblaascarcinoom.....	11
Resectiecriteria galwegcarcinoom.....	12
Preoperatieve galwegdrainage.....	13
Medisch technisch chirurgie.....	14
Galblaascarcinoom.....	14
Galwegcarcinoom.....	19
Levertransplantatie galwegcarcinoom.....	21
Adjuvante radio- en/of chemotherapie.....	21
Pathologie	23
Pathologie galblaascarcinoom.....	23
Pathologie galwegcarcinoom.....	24
Galblaaspoliepen	26
Palliatieve behandeling	28
Nazorg	30
Algemeen.....	30
Gevolgen ziekte en behandeling.....	30
Detectie nieuwe kankermanifestaties.....	32
Organisatie nazorg.....	32
Organisatie van zorg	34
Palliatieve zorg	36
Implementatie en evaluatie	37
TNM en Bismuth Corlette	38
Referenties	42
Bijlagen	55
Disclaimer	61

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

De Landelijke Werkgroep Gastro Intestinale Tumoren gaf in haar activiteitenplan 2011 aan behoefte te hebben aan revisie van de richtlijnen galgangcarcinoom en galblaascarcinoom. Het idee was om beide richtlijnen te bundelen in één nieuwe, evidence based richtlijn. De vorige consensus based versies van deze richtlijnen dateerden van respectievelijk oktober 2003 (galgang) en mei 2004 (galblaas).

Al bij het bespreken van de uitkomsten van de knelpunteninventarisaties onder professionals en patiënten (tweede bijeenkomst, mei 2011) waren er binnen de werkgroep, die met de revisie van de richtlijn aan de slag ging, twijfels over de haalbaarheid van een evidence based aanpak. De lage incidentie van beide tumorsoorten (zie onder Cijfers) brengt met zich mee dat er relatief weinig onderzoeksresultaten beschikbaar zijn. De werkgroep opteerde daarom uiteindelijk voor een opnieuw consensus based revisie van de richtlijn. Een consensus based gereviseerde richtlijn maakt óók gebruik van wetenschappelijke literatuur, echter zonder voorafgaande systematische zoektocht naar en beoordeling van literatuur door een (externe) methodoloog.

Naamgeving

De vorige versie van de richtlijn hanteerde nog de term galgangcarcinoom. Diverse instanties (bijvoorbeeld de [Maag Lever Darm Stichting](#)) gebruiken in de regel de term galweg- of cholangiocarcinoom. Ook de TNM classificatie (zie [hoofdstuk TNM](#)) spreekt over galwegcarcinoom, en maakt daarbij onderscheid tussen kanker van de intra- of extrahepatische (binnen of buiten de lever gelegen) galwegen. De extrahepatische galwegcarcinomen worden vervolgens verder onderverdeeld in distale en proximale (of perihilaire) galwegcarcinomen. Laatstgenoemden worden ook wel Klatskin tumoren genoemd. Klatskin tumoren zijn de meest voorkomende vorm van galwegkanker.

De werkgroep heeft ervoor gekozen bovenstaande terminologie (galweg in plaats van galgang) in deze gereviseerde versie van de richtlijn over te nemen. Daarbij richt deze richtlijn zich met name op het proximaal gelokaliseerd galwegcarcinoom. Het distaal galwegcarcinoom komt aan bod in de richtlijn voor het pancreas(kop)carcinoom (zie [richtlijn pancreascarcinoom](#))

Galwegcarcinoom in de context van Primaire Scleroserende Cholangitis (PSC) is een aparte entiteit die buiten het kader van deze richtlijn valt. Graag verwijzen wij hieromtrent naar de EASL richtlijn voor PSC (www.easl.eu/newsroom/press-release/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-cholestatic-liver-diseases). Naast aandacht voor het proximaal galwegcarcinoom besteedt de gereviseerde richtlijn uiteraard opnieuw aandacht aan het galblaascarcinoom.

Cijfers

Er zijn wat betreft proximaal galweg- en galblaascarcinoom relatief weinig (Nederlandse) cijfers over incidentie en prevalentie, sterfte en overleving. De Nederlandse Kankerregistratie ([NKR](#)) maakt pas sinds 2010 onderscheid tussen het distaal en het proximaal galwegcarcinoom. Dit resulteert in het volgende overzicht.

Incidentie, 2010 (bron: Nederlandse Kankerregistratie)	
Galblaas	148
Extrahepatische galwegen (exclusief Papil van Vater), waarvan:	297
+ Proximaal	171
+ Distaal	105
+ Onbekend	21

Kanker van de galblaas of galwegen komt vooral voor bij mensen die ouder zijn dan zestig jaar. Het wordt meestal pas in een laat stadium ontdekt.

Doelstelling

Deze consensus based richtlijn bevat aanbevelingen gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor patiënten met een proximaal galweg- of galblaascarcinoom. De onderwerpen waarop deze aanbevelingen betrekking hebben vloeien voort uit een voorafgaande inventarisatie onder professionals en

patiënten van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met proximaal galweg- of galblaascarcinoom. Het betreft vooral maag-darm-leverartsen, chirurgen, internisten/medisch oncologen, pathologen, radiologen, radiotherapeuten en verpleegkundigen.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep startte met de revisie van de richtlijn in maart 2011 (eerste bijeenkomst werkgroep). Kort daarop (april/mei 2011) volgde een knelpunteninventarisatie in de vorm van een web-based enquête onder professionals. Deze is verspreid via diverse (mandaterende en andere) verenigingen, landelijke werkgroepen en regionale werkgroepen c.q. netwerken.

De vraag naar prioritering en eventuele aanvulling van de vooraf door de werkgroep opgestelde lijst met mogelijke knelpunten is door 203 professionals, met name chirurgen (32%) en MDL-artsen (27%), beantwoord.

Als aanvulling hierop vond een knelpunteninventarisatie plaats onder ervaringsdeskundigen; hiervoor werden vier patiënten geïnterviewd door een adviseur van de NFK (zie verder onder Patiëntenvertegenwoordiging).

Op basis van de uitkomsten van deze inventarisaties formuleerde de werkgroep een achttal uitgangsvragen (zie [bijlage 4](#)). Een van de kenmerken van een consensus based richtlijn is dat niet een (externe) methodoloog, maar de werkgroepleden zelf de voor beantwoording van deze vragen beschikbare literatuur aandragen. Om de volledigheid van deze zelf aangedragen literatuur te waarborgen, voerde een IKNL-adviseur een beperkte aanvullende literatuursearch uit. Zie voor een beschrijving van de daarbij gebruikte zoekstrategie (zie [bijlage 5](#)).

Naast het beantwoorden van de eerder genoemde uitgangsvragen heeft de werkgroep ook aandacht besteed aan het opnemen van het hoofdstuk over nazorg en nacontrole in de richtlijn galweg- en galblaascarcinoom. Dit hoofdstuk is een door het IKNL ontwikkelde algemene basistekst, gebaseerd op de richtlijnen '[Detecteren behoefte psychosociale zorg](#)' (juni 2010), '[Herstel na kanker](#)' (februari 2011) en '[Oncologische revalidatie](#)' (oktober 2011). Een aantal leden van de werkgroep (vertegenwoordigers van verpleegkundigen en patiënten) heeft de algemene tekst over nazorg en nacontrole op onderdelen verder toegespitst op patiënten met proximaal galweg- of galblaascarcinoom.

Een in april 2012 (vierde bijeenkomst werkgroep) besproken concept versie van de richtlijn is daarna door een gedeelte van de werkgroep ook redactioneel helemaal klaargemaakt voor de commentaarronde. De concept richtlijn is daartoe (juli 2012) aangeboden aan de mandaterende verenigingen en relevante regionale werkgroepen.

De vijfde en laatste bijeenkomst van de werkgroep (oktober 2012) stond vooral in het teken van het bespreken en verwerken van de - naar aanleiding van verspreiding van de concept versie - ontvangen commentaren.

Patiëntenvertegenwoordiging

De werkgroep bestond uit zowel vertegenwoordigers van een aantal professionele disciplines als ook uit een tweetal patiëntenvertegenwoordigers (namens [Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties](#) (NFK)). Een van beide patiëntenvertegenwoordigers was betrokken bij het aanpassen van de algemene tekst over nazorg en nacontrole voor patiënten met proximaal galweg- of galblaascarcinoom.

Als aanvulling op de enquête onder professionals vond een knelpunteninventarisatie plaats onder ervaringsdeskundigen; hiervoor werden vier patiënten geïnterviewd door een adviseur van de NFK. Dit gebeurde aan de hand van een gestructureerde vragenlijst, waarbij met name onderwerpen als diagnose (wanneer en waar gesteld, met behulp van welke technieken?) behandeling (waar en welke?), contact met lotgenoten en ervaren knelpunten aan bod kwamen.

Meer informatie over

Leden van de werkgroep (zie [bijlage 1](#))

Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 2](#))

Betrokken verenigingen/instanties (zie [bijlage 3](#))
Uitgangsvragen (zie [bijlage 4](#))
Zoekstrategie (zie [bijlage 5](#))
Actualisatie (zie [bijlage 6](#))
Houderschap richtlijn (zie [bijlage 7](#))
Juridische betekenis (zie [bijlage 8](#))
Verantwoording (zie [bijlage 9](#))
Voorbeeld nazorgplan oncologie (zie [bijlage 10](#))
Protocol CT techniek (zie [bijlage 11](#))
Protocol MRI (zie [bijlage 12](#))

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Preoperatief onderzoek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Preoperatieve diagnostiek

Aanbevelingen:

Gezien de beperkte sensitiviteit van weefselonderzoek om de diagnose te bevestigen en de hoge pretest likelyhood op maligniteit bij een sterke klinische verdenking (inclusief bevindingen bij beeldvormend onderzoek) op een galwegcarcinoom, is het geen absolute noodzaak om preoperatief de diagnose pathologisch te bevestigen.

Literatuurbespreking:

Patiënten met een proximale gelokaliseerd galwegcarcinoom presenteren zich frequent met een pijnloze icterus. Bij beeldvormend onderzoek wordt dilatatie gevonden van de intrahepatische galwegen, maar niet van de extrahepatische galwegen. CT of MR scan toont een centrale massa of indirecte tekenen hiervan met centrale obstructie van segmentele galwegen. Differentieel diagnostische overwegingen betreffen in eerste instantie een maligniteit, maar een benigne oorzaak behoort tot de mogelijkheden en wordt gerapporteerd met een frequentie tussen de 8% en 24% ⁶⁵. In een serie van 185 patiënten die een chirurgische resectie ondergingen in verband met de verdenking op een hilar galwegcarcinoom bleek dat er in 17,3% geen sprake was van maligniteit ³². In bijna de helft van de gevallen betrof het een IgG4 gerelateerde scleroserende cholangitis. Vanwege dit relatief hoge percentage van benigne ziekte zou het logisch zijn te stellen dat alvorens een resectie wordt overwogen er eerst bewijs moet zijn van kwaadaardige ziekte. Helaas is het niet altijd mogelijk om (met de thans ter beschikking staande technieken), preoperatief een betrouwbare cytologische of histologische diagnose te verkrijgen. Deze technieken omvatten het verkrijgen van weefsel tijdens Endoscopische Retrograde Cholangio- en Pancreaticografie (ERCP) zoals cytologie van gal verkregen door middel van intraductale aspiratie, endobiliaire forceps biopsie, en endobiliaire brush cytologie. Via EUS-FNA kan getracht worden materiaal te verkrijgen vanuit de primaire tumor of verdachte lymfklieren. Brush cytologie heeft een specificiteit van bijna 100%, maar een beperkte sensitiviteit van 20-60% ²⁴. Betreffende de waarde en opbrengst van EUS-FNA is slechts beperkt informatie beschikbaar, maar in een recente serie werd gemeld dat de sensitiviteit 59% bedroeg ⁸⁷. Deze beperkte opbrengst wordt verklaard door geringe cellulariteit en uitgebreide desmoplastische veranderingen bij het galwegcarcinoom. Een dergelijke sensitiviteit is onvoldoende om in geval van een negatieve brush cytologie af te zien van een resectie. Dit zou betekenen dat 40 tot 80% van de patiënten ten onrechte een operatie zou worden ontzegd.

Extra aandacht is gewenst indien een auto-immuun gemedieerde cholangitis wordt overwogen als mogelijke verklaring voor het klinische beeld. In de eerder genoemde serie van 185 patiënten bleek hiervan sprake in 8% van de patiënten. Het is onduidelijk of al deze patiënten ook een verhoogd IgG4 in het serum hebben. Indien wordt overwogen om een patiënt te behandelen met corticosteroiden is het belangrijk om een afgrensbare periode van maximaal 2-4 weken te stellen, waarin de behandelrespons wordt geëvalueerd en tevens een eenduidig te evalueren criterium voor respons te hanteren. Indien een patiënt nog geen biliaire drainage heeft ondergaan en er hiertoe geen klinische noodzaak bestaat (cholangitis), is het verdwijnen van de icterus en cholestase de beste maat van respons. In andere gevallen moet men varen op regressie van de tumormassa en normalisatie van het cholangiogram. Eventueel moet hiertoe een ERCP worden herhaald. De mogelijke verdenking en behandeling van een auto-immuun gemedieerde

cholangitis mag niet leiden tot een onverantwoorde delay in een noodzakelijke resectie.

Conclusies:

Het is aangetoond dat de test karakteristieken van (de thans ter beschikking staande) technieken om een preoperatieve weefsel diagnose te verkrijgen onvoldoende zijn om altijd een betrouwbare preoperatieve PA diagnose te verkrijgen.

De Bellis 2002 [24](#); Mohamadnejad 2011 [87](#)

Het is aangetoond dat bij 8% tot 24% van de patiënten die - op grond van een klinische verdenking van een proximaal gelokaliseerd galwegcarcinoom - een resectie ondergaan er sprake blijkt van een benigne ziekte.

Kloek 2008 [64](#)

Overwegingen:

Indien een auto-immuun cholangitis wordt overwogen als verklaring van de klinische presentatie en de patiënt wordt behandeld met corticosteroïden is het belangrijk om een afgrensbare periode van maximaal 2-4 weken te stellen waarna de behandelrespons wordt geëvalueerd en tevens een eenduidig te evalueren criterium voor respons te hanteren.

De mogelijke verdenking en behandeling van een auto-immuun gemedieerde cholangitis mag niet leiden tot een onverantwoorde delay in een noodzakelijke resectie van een proximale gelokaliseerd galwegcarcinoom.

In het geval van palliatieve chemo- en/of radiotherapie dient wel pathologische bevestiging van maligniteit te worden verkregen.

Preoperatieve voorbereiding

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat routinematige diagnostische laparoscopie bij het galwegcarcinoom niet wordt aanbevolen.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met galwegcarcinoom waarbij uitgebreide partiële leverresectie is geïndiceerd, een minimaal leverrestvolume van 40% na optimale galwegdrainage wordt nagestreefd. Bij kleiner leverrestvolume dient preoperatieve embolisatie van de contralaterale vena portae te worden overwogen.

De werkgroep is van mening dat voor het galblaascarcinoom dat aanleiding heeft gegeven tot een obstructie-icterus, dezelfde preoperatieve voorbereidingen gelden als bij het galwegcarcinoom. Indien bij het galblaascarcinoom de leverhilus vrij is, hangt de preoperatieve voorbereiding af van de uitgebreidheid van de benodigde partiële leverresectie. Bij een voorgenomen (uitgebreide) rechtszijdige hemihepatectomie wordt een toekomstig restlevervolume van >30% nagestreefd. De werkgroep is van mening dat bij een kleiner restlevervolume, preoperatieve embolisatie van de contralaterale vena portae dient te worden overwogen.

Literatuurbespreking:

In een aantal centra wordt bij patiënten met galwegcarcinoom die op grond van beeldvormend onderzoek resectabel worden geacht, routinematig een diagnostische laparoscopie verricht. Door dit onderzoek werd bij 25-40% van de patiënten een onnodige laparotomie voorkomen, meestal door het vinden van kleine lever- of peritoneaalmetastasen [134](#) [152](#) [43](#) [59](#). Door de recente, verbeterde opbrengsten van beeldvormende technieken (CT, MRI) heeft diagnostische laparoscopie geen meerwaarde meer. Laparoscopie wordt nu alleen nog aanbevolen in geselecteerde gevallen [117](#).

Bij de voorbereiding voor resectie spelen het volume van de beoogde leverrest en opheffen van de obstructie-icterus een cruciale rol [60](#).

Hoewel bij patiënten met normaal leverparenchym kan worden volstaan met een leverrest van 25-30% van het totale levervolume, wordt bij patiënten met galwegcarcinoom uitgegaan van een minimaal leverrestvolume van 40% na optimale galwegdrainage, gezien het door (recente) cholestase gecompromitteerde leverparenchym [143](#). Bij kleiner leverrestvolume kan preoperatieve embolisatie van de

contralaterale vena portae worden uitgevoerd teneinde het volume en de functie van de leverrest te vergroten [91](#) [30](#).

In een beperkt aantal studies is een verband gesuggereerd tussen preoperatieve galwegdrainage en het postoperatief optreden van entmetastasen in operatielittekens door losgeraakte tumorcellen die bij de resectie van de gal de buikholte kunnen contamineren. In een enkel centrum worden patiënten om deze reden op drie opeenvolgende dagen voor de operatie kortdurend bestraald (3 x 3.5Gy) om de tumorcellen in de gal onschadelijk te maken [154](#). De effectiviteit van deze voorbehandeling is echter niet aangetoond. Voor het galblaascarcinoom dat aanleiding heeft gegeven tot een obstructie-icterus als gevolg van infiltratie van de leverhilus, gelden dezelfde overwegingen als bij het galwegcarcinoom waar een uitgebreide partiële leverresectie voor geïndiceerd is. Indien bij het galblaascarcinoom de leverhilus vrij is, hangt de preoperatieve voorbereiding af van de uitgebreidheid van de benodigde partiële leverresectie. Bij een voorgenomen (uitgebreide) rechtszijdige hemihepatectomie wordt een toekomstig restlevervolume van >30% nagestreefd, en bij (recente) cholestase >40% nagestreefd. Bij een kleiner restlevervolume kan preoperatieve embolisatie van de contralaterale vena portae worden overwogen.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat diagnostische laparoscopie geen meerwaarde heeft boven de beschikbare verbeterde beeldvormende technieken (CT, MRI).

Ruys 2011 [117](#)

Bij patiënten met galwegcarcinoom waarbij uitgebreide partiële leverresectie is geïndiceerd wordt uitgegaan van een minimaal leverrestvolume van 40% na optimale galwegdrainage, gezien het door (recente) cholestase gecompromitteerde leverparenchym. Bij kleiner leverrestvolume kan preoperatieve embolisatie van de contralaterale vena portae worden uitgevoerd om het volume en de functie van de leverrest te vergroten.

Nagino 2006 [91](#); Ebata 2012 [30](#)

De werkgroep is van mening dat preoperatieve radiotherapie (3 x 3.5Gy) om vrije tumorcellen in de gal onschadelijk te maken geen bewezen voordeel heeft.

Ten Hoopen 1990 [154](#)

De werkgroep is van mening dat voor het galblaascarcinoom dat aanleiding heeft gegeven tot een obstructie-icterus, dezelfde preoperatieve voorbereidingen gelden als bij het galwegcarcinoom. Indien bij het galblaascarcinoom de leverhilus vrij is, hangt de preoperatieve voorbereiding af van de uitgebreidheid van de partiële leverresectie. Bij een (uitgebreide) rechtszijdige hemihepatectomie wordt een toekomstig restlevervolume van >30% nagestreefd. Bij een kleiner restlevervolume kan preoperatieve embolisatie van de contralaterale vena portae worden overwogen.

Overwegingen:

Het verrichten van galwegresectie in combinatie met partiële leverresectie, heeft geleid tot een groter aantal R0 resecties en verbeterde vijf-jaarsoverleving. Deze uitgebreide resecties gaan echter gepaard met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit (5-10%). Cholangitis en insufficiëntie van de restlever zijn de belangrijkste oorzaken voor deze postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Preoperatieve galwegdrainage en vergroten van het toekomstige restlevervolume door preoperatieve vena portae embolisatie zijn daarom belangrijke preoperatieve maatregelen.

Beeldvormend onderzoek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Beeldvorming diagnosestelling

Aanbevelingen:

Galwegcarcinoom

Er wordt geadviseerd te starten met transabdominale echografie om galwegdilatatie te bepalen waarbij het niveau van de galwegobstructie (intra- of extrahepatisch) kan worden vastgesteld.

Er wordt geadviseerd om vasculaire uitbreiding te bepalen met 2-fasen MDCT (coupedikte 2 mm met reconstructies in 3 richtingen).

De werkgroep is van mening dat bij onduidelijkheid over vasculaire ingroei een echo-duplex overwogen kan worden.

De werkgroep is van mening dat, wanneer met CT de resectabiliteit niet is uitgesloten, MRI met MRCP moet worden uitgevoerd om meer duidelijkheid te geven over met name de ductale uitbreiding.

De werkgroep is van mening dat galwegdrainage en stenting ná de beeldvorming dient te gebeuren om overschatting van de tumor te voorkomen.

Galblaascarcinoom

De werkgroep is van mening dat wanneer er echografisch verdenking is op een massa in de galblaas er aanvullend een 2-fasen MDCT kan worden gemaakt voor vaststelling van lokale uitbreiding van de tumor (coupedikte 2 mm).

Literatuurbespreking:

Galwegcarcinoom

De meeste patiënten die het ziekenhuis inkomen met (stille) icterus / verdenking galweg problematiek zullen in eerste instantie worden beoordeeld met transabdominale echografie. Dit is een snel toegankelijk onderzoek, waarbij de meest voorkomende oorzaak van een galwegobstructie (galstenen) meestal snel kan worden onderscheiden van andere pathologie. Met name (intrahepatische)galweg dilatatie kan goed worden vastgesteld ¹⁸. Bij een andere obstructie dan galstenen is vervolg onderzoek nodig.

Optimale beeldvorming bij het galwegcarcinoom houdt in dat er een accurate inschatting kan worden gemaakt of (curatieve) chirurgische resectie mogelijk is. Hiervoor moet de locatie van de tumor worden bepaald en lokale uitbreiding in de galwegen, arteria hepatica, vena portae en ingroei in het leverparenchym ^{18 99 150 19}. Transabdominale echografie speelt bij deze diagnosestelling geen rol. Echografie is tevens erg operator afhankelijk.

Multi-Detector-CT (MDCT) in in ieder geval 2-fasen (laat arterieel, portaal veneuze fase) kan een acceptabele inschatting geven over ingroei in de arteria hepatica en vena portae met 3D reconstructies en coupe dikte van 1-2 mm (voor exacte scan instellingen zie [bijlage 11](#)). Bij twijfel over (vasculaire) ingroei kan eventueel een echo-duplex worden overwogen. De mate van ductale uitbreiding is over het algemeen iets minder goed vast te stellen, maar de gemiddelde sensitiviteit en specificiteit voor het bepalen van vasculaire en ductale uitbreiding varieert tussen 81-90%.

Aanvullende invasieve 3D-MDCT cholangiografie door middel van ERCP of PTC kan meer informatie geven over anatomische uitbreiding en locatie van de tumor.

Voor het inschatten van resectabiliteit heeft MRI (T1W, T2W en dynamische 3D-contrast series in laat arteriële en portaal veneuze fase) ongeveer dezelfde accuratesse als CT. De mate van vasculaire uitbreiding is met MRI minder goed in te schatten dan met CT. De mate van ductale uitbreiding is beter te bepalen met MRI 3D-CE/MRCP, met een accuraatheid tussen 71-96% (beter dan ERCP) ⁹⁹ (voor exacte MRI instellingen zie [bijlage 12](#)).

Indien er drainage of plaatsing van een stent in de galwegen moet plaatsvinden, dient dit het best ná MRI of CT te gebeuren. Dit om overschatting van tumorinfiltratie door artefacten en lokale inflammatie te voorkomen ¹⁵⁰.

PET/CT speelt geen rol in het onderzoek naar lokale tumor uitbreiding ^{19 147 38 118}.

Galblaascarcinoom

Galblaascarcinoom wordt meestal per toeval gevonden na cholecystectomie. Wanneer bij de eerste transabdominale echografie een massa in de galblaas wordt gezien dient een MDCT in 2 fasen (laat arterieel en portaal veneus) te worden gemaakt. Dit om lokale ingroei in omliggende weefsels, met name in de lever en leverhilus, te bepalen.

Conclusies:

Galwegcarcinoom

Men kan galwegdilatatatie vaststellen met transabdominale echografie en daarmee het niveau van de galwegobstructie (intra- of extrahepatisch) vaststellen. De echografie speelt echter verder geen rol in de diagnose stelling.

Choi 2008 [18](#)

Er zijn aanwijzingen dat MDCT (2-fasen) een acceptabele inschatting geeft over vasculaire uitbreiding van de galwegtumor.

Choi 2008 [18](#); Park 2008 [99](#); Weber 2008 [150](#); Chung 2008 [19](#)

Er zijn aanwijzingen dat MRI met MRCP een meer accurate inschatting geeft over ductale uitbreiding van de galwegtumor.

Choi 2008 [18](#); Park 2008 [99](#); Weber 2008 [150](#); Chung 2008 [19](#)

Er zijn aanwijzingen dat PET/CT geen rol speelt in de beoordeling van lokale uitbreiding.

Chung 2008 [19](#); Vilgrain 2008 [147](#); Furukawa 2008 [38](#). Ruys 2011 [118](#)

Plaatsing van een stent of drainage dient bij voorkeur te gebeuren na vaststellen van resectabiliteit met CT en MRI.

Galblaascarcinoom

De werkgroep is van mening dat, wanneer bij transabdominale echografie een afwijkende massa in de galblaas zichtbaar is; een MDCT (2-fasen) meer informatie kan geven over lokale uitbreiding (coupedikte 2 mm).

Overwegingen:

Galweg- en galblaascarcinoom

Plaatsing van een stent of drainage dient bij voorkeur te gebeuren, na vaststellen van resectabiliteit met CT en MRI. Dit om overschatting van tumor infiltratie te voorkomen. Bij aanhoudende twijfel of onduidelijkheid kan door middel van EUS-FNA of ERCP cytologisch materiaal worden genomen van de intraductale tumor.

Er wordt geadviseerd om vasculaire uitbreiding te bepalen met 2-fasen MDCT, waarbij de meest moderne apparatuur de beste beeldkwaliteit en accuraatheid geeft; er wordt hier uitgegaan van tenminste een 64-slice MDCT, waarbij MPR reconstructies kunnen helpen bij het bepalen van tumor uitbreiding.

Beeldvorming stadiëring

Aanbevelingen:

Galwegcarcinoom

Er wordt geadviseerd om voor detectie van locoregionale lymfklieren en metastasen op afstand een CT thorax en abdomen met contrast te maken in tenminste een portaal veneuze fase.

Bij onduidelijkheid over (pathologische) klieren en indien dit klinische consequenties heeft, moet endo-echografie met fine-needle-aspiratie (FNA) plaatsvinden om cytologie te verkrijgen. Histologie is meestal lastig te verkrijgen met FNA.

Bij twijfel over afstand metastasen op de CT thorax/abdomen kan een PET/CT worden overwogen ter analyse. PET/CT behoort niet tot de standaard work up.

Galblaascarcinoom

Er wordt geadviseerd om voor detectie van locoregionale lymfklieren en metastasen op afstand een CT thorax en abdomen met contrast te maken in tenminste een portaal veneuze fase.

Men dient er echter bedacht op te zijn dat het vaststellen van locoregionale klieren vaak nog lastiger is.

Bij onduidelijkheid over (pathologische) klieren en indien dit klinische consequenties heeft, moet endo-echografie met fine-needle-aspiratie (FNA) plaatsvinden om cytologie te verkrijgen. Histologie is

meestal lastig te verkrijgen met FNA.

Literatuurbespreking:

Galwegcarcinoom

Niet alleen (lokale) tumor uitbreiding is van belang voor het vaststellen of een galwegtumor resectabel is, ook metastasen in (locoregionale) lymfklieren en metastasen op afstand moeten worden vastgesteld. Met name het vaststellen van pathologische locoregionale lymfklieren blijft lastig met de verschillende modaliteiten ¹⁹. MDCT met contrast geeft de beste sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van lymfklieren, met name in- en rond de leverhilus.

MDCT kan behalve een vergrote diameter van lymfklieren minder goed andere maligne kenmerken zoals centrale necrose en aankleuring bepalen. Indien een klier vergroot is (>10 mm korte as diameter), is daarmee nog niet zeker of een klier daadwerkelijk pathologisch is of niet ¹⁹. CT heeft een sensitiviteit tussen de 50-60% voor het vaststellen van suspecte klieren en is daarmee beter dan MRI ^{147 38}. Bij onzeker maligne klieren kan worden overgegaan tot EUS met FNA voor cytologie ¹⁵⁰. Als de EUS niet beschikbaar is, dan moet doorverwezen worden naar een gespecialiseerd ziekenhuis (in ervaren handen geeft EUS een hogere opbrengst).

PET/CT heeft een matige sensitiviteit voor locoregionale klieren; ongeveer tussen 12-38%; dit komt vooral doordat de klieren rond de 1cm vaak net onder de detectiegrens liggen ¹⁴⁷.

MRI en transabdominale echografie spelen geen beslissende rol bij het detecteren van pathologische klieren.

Metastasen op afstand kunnen het best worden opgespoord met een contrast CT van thorax en abdomen in tenminste de portaal veneuze fase ^{147 38 108}. MRI en echografie spelen geen rol in het vaststellen van metastasen op afstand ¹⁸.

PET/CT lijkt geen plaats te hebben in onderzoek naar metastasen op afstand, maar kan bij een selecte groep patiënten soms toch onverwacht metastasen opleveren ¹⁰⁸.

Indien fine needle aspiration (FNA) onvoldoende materiaal voor een diagnose of een dubieuze uitslag oplevert, kan een trucut biopsy (EUS-TCB) verricht worden ²⁸.

Galblaascarcinoom

Bovenstaande bevindingen gelden ook voor galblaascarcinoom, hoewel metastasen hiervan lastiger zijn te detecteren met een sensitiviteit op CT van 24% ¹⁰⁸.

Conclusies:

Galwegcarcinoom

Er zijn aanwijzingen dat voor het beoordelen van locoregionale pathologische lymfklieren CT betere resultaten geeft dan echografie, MRI en PET/CT.

Chung 2008 ¹⁹; Vilgrain 2008 ¹⁴⁷; Furukawa 2008 ³⁸

Bij twijfel over metastasen in een klier van de galweg, kan endo-echografie met FNA worden uitgevoerd voor het verkrijgen van cytologie.

Weber 2007 ¹⁵⁰

Er zijn aanwijzingen dat metastasen op afstand het best te detecteren zijn met contrast CT thorax en abdomen.

Vilgrain 2008 ¹⁴⁷; Furukawa 2008 ³⁸; Petrowsky 2006 ¹⁰⁸

Galblaascarcinoom

Er zijn aanwijzingen dat voor het beoordelen van locoregionale pathologische lymfklieren CT betere resultaten geeft dan echografie, MRI en PET/CT, hoewel pathologische locoregionale klieren vaak nog moeilijker zijn vast te stellen.

Petrowsky 2006 ¹⁰⁸

Overwegingen:

Galweg- en galblaascarcinoom

PET/CT lijkt geen plaats te hebben in het opsporen van metastasen op afstand. Hoewel in meerdere artikelen staat dat soms een beleidsverandering optreedt na PET/CT, of dat toch onverwacht metastasen op afstand worden gevonden ^{19 38 118}. Wanneer na het maken van een CT thorax/abdomen over de

aanwezigheid van metastasen nog twijfel is zou een PET/CT overwogen kunnen worden indien behandelconsequenties worden verwacht.

Behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Resectiecriteria

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Resectiecriteria galblaascarcinoom

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd om iedere patiënt met een galblaascarcinoom of de verdenking hierop in aanmerking te laten komen voor chirurgische resectie wanneer R0-resectie mogelijk lijkt.

Literatuurbespreking:

Historisch gezien heeft het galblaascarcinoom een slechte prognose met een 5-jaarsoverleving van 5-10% en een mediane overleving van 3-6 maanden vanaf de diagnose [22](#) [109](#). Verschillende studies laten zien dat bij een geselecteerde groep patiënten acceptabele lange-termijn overleving bereikt kan worden door chirurgie [53](#) [74](#). De resectabiliteit en curabiliteit wordt bepaald door het tumorproces en de mate van metastasering. Verschillende artikelen laten zien dat R0-resectie de belangrijkste factor is die de lange-termijn overleving bepaalt [104](#) [16](#). Het verrichten van een R1-resectie of debulking van een galblaascarcinoom wordt niet zinvol geacht aangezien dat in het geheel geen overlevingswinst oplevert [47](#). Het type resectie om R0-marges te verkrijgen is afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor. Om R0-marges te verkrijgen kan het eventueel noodzakelijk zijn uitgebreide leverresecties en resectie van omliggende organen te verrichten [53](#). Indien lymfkliermetastasering beperkt is gebleven tot de regionale lymfklieren in het ligamentum hepatoduodenale is er overlevingsvoordeel te behalen door lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale [69](#) [45](#). Resectie van levermetastasen levert geen overlevingsvoordeel op [47](#). Indien de verwachting is een R0-resectie te kunnen verrichten, wordt bij alle patiënten bij wie preoperatief de verdenking is op een galblaascarcinoom of bij wie preoperatief een galblaascarcinoom is bewezen een chirurgische resectie geadviseerd [74](#).

Conclusies:

Het is aannemelijk dat de radicaliteit van de resectie van een galblaascarcinoom de lange-termijn overleving na resectie bepaalt.

Pawlik 2007 [104](#); Chijiwa 2001 [16](#)

Er zijn aanwijzingen dat het niet zinvol lijkt een R1-resectie of debulking van een galblaascarcinoom te verrichten.

Gourgiotis 2008 [47](#)

Het is aannemelijk dat lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale overlevingsvoordeel oplevert.

Kondo 2000 [69](#); Goetze 2011 [45](#)

Er zijn aanwijzingen dat resectie van metastasen op afstand geen overlevingsvoordeel biedt.

Kondo 2000 [69](#)

Overwegingen:

Hoe uitgebreid de chirurgie moet zijn om een R0-resectie te realiseren hangt af van het stadium van de tumor (zie hoofdstuk [Medisch technisch chirurgie galblaascarcinoom](#)). Per patiënt moet bepaald worden

welke vorm van chirurgie toegepast moet worden en of dat mogelijk is. Dit laatste hangt onder andere af van de conditie, co-morbiditeit en leeftijd van de individuele patiënt.

Resectiecriteria galwegcarcinoom

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een galwegcarcinoom een chirurgische resectie alleen dan te doen, wanneer een R0 resectie kan worden verkregen met behoud van voldoende restlevervolume (>40%) en met inachtneming van de lokale anatomie van de galwegen in de leverhilus.

De werkgroep is van mening dat het galwegcarcinoom dat zowel in de vena porta als in de arteria hepatica van de toekomstige restlever infiltreert, niet in aanmerking komt voor resectie.

De werkgroep is van mening dat bij resectie van de galwegen met een partiële leverresectie er > 40% volume van de lever dient te resteren.

De werkgroep is van mening dat bij een te kleine leverrest (< 40%) er embolisatie plaats dient te vinden van de contralaterale vena portae.

Er wordt geadviseerd om patiënten met een galwegcarcinoom én met metastasen op afstand niet in aanmerking te laten komen voor een resectie.

Literatuurbespreking:

De belangrijkste prognostische factor voor overleving na resectie van galwegcarcinoom is het verrichten van een R0 resectie [149](#) [8](#) [65](#) [25](#). Resectabiliteit van het galwegcarcinoom wordt bepaald door [57](#) [141](#) [94](#) [143](#):

- de mate van proximale infiltratie in de segmentele galwegen,
- de afwezigheid van afstandsmetastasen,
- mate van tumor ingroei in het leverparenchym,
- ingroei in (takken van) de arteria hepatica en/of vena portae en
- het volume van de toekomstige restlever.

De indeling van het galwegcarcinoom volgens de [Bismuth-Corlette classificatie](#) berust op proximale ingroei van de tumor in de eerste segmentele vertakkingen van de linker en rechter ductus hepaticus in de lever [11](#). Voor een galwegcarcinoom dat zich beperkt tot de confluens van de linker en rechter ductus hepaticus zonder uitbreiding proximaal in de segmentele galwegen (Bismuth type I en sommige type II tumoren) volstaat lokale resectie van de extrahepatische galweg [54](#). Bij unilaterale betrokkenheid van de segmentele galwegen (Bismuth type IIIa of IIIb) wordt het galwegcarcinoom verwijderd in combinatie met een (uitgebreide) hemihepatectomie [71](#) [122](#). Bilaterale ingroei in de segmentele galwegen (Bismuth type IV tumoren) werd voorheen als een contra-indicatie voor resectie beschouwd. Bij bilaterale segmentele ingroei geldt dat de resectabiliteit wordt bepaald door de lokale anatomie van de galwegen [8](#) [142](#). Intra- of extrahepatische metastasering is in de regel een contra-indicatie voor resectie. Bij lymfekliermetastasen beperkt tot het ligamentum hepatoduodenale (N1) is er een overlevingsvoordeel voor resectie met lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale [63](#) [56](#). Lymfekliermetastasen langs de arteria hepatica communis en/of truncus coeliacus wordt in het algemeen als een contra-indicatie voor resectie beschouwd.

De nauwe relatie van (takken van) de arteria hepatica en vena portae tot het galwegcarcinoom in de leverhilus maakt dat vaak sprake is van vasculaire ingroei hetgeen mede de resectabiliteit van de tumor bepaalt. Bij ingroei in het gebied van de vena portae bifurcatie, is resectabiliteit afhankelijk van de mogelijkheden voor resectie en reconstructie van de vena portae [94](#) [29](#) [95](#). Ingroei in (takken van) de arteria hepatica naar de toekomstige restlever is meestal een contra-indicatie voor resectie [86](#) [141](#).

Bij patiënten met galwegcarcinoom die resectie van de galwegen met een partiële leverresectie dienen te ondergaan, wordt uitgegaan van een minimaal leverrestvolume van 40% (CT volumetrie) na optimale galwegdrainage, gezien het door (recente) cholestase gecompromitteerde leverparenchym. Bij kleiner leverrestvolume kan preoperatieve embolisatie van de contralaterale vena portae worden uitgevoerd om het leverrestvolume te vergroten [60](#) [91](#) [30](#).

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat de resectabiliteit van het galwegcarcinoom wordt bepaald door de mate van proximale infiltratie in de segmentele galwegen volgens de [classificatie van Bismuth-Corlette](#) en de lokale anatomie van de galwegen in de leverhilus.

Baton 2007 [8](#); Van Gulik 2007 [142](#)

De werkgroep is van mening dat bij aanwezigheid van metastasen op afstand er geen resectie van het galwegcarcinoom moet plaatsvinden.

Kitagawa 2001 [63](#); Ito 2010 [56](#)

De werkgroep is van mening dat de resectabiliteit van het galwegcarcinoom wordt bepaald door de ingroei in (de takken van) de arteria hepatica en/of vena portae. Bij ingroei in de vena portae is resectabiliteit afhankelijk van de mogelijkheden voor resectie en reconstructie van de vena portae.

Neuhaus 1999 [94](#); Ebata 2003 [29](#); Neuhaus 2008 [95](#)

De werkgroep is van mening dat ingroei in (de takken van) de arteria hepatica naar de toekomstige restlever een contra-indicatie is voor resectie.

Miyazaki 2007 [86](#)

De werkgroep is van mening dat de resectabiliteit van het galwegcarcinoom mede wordt bepaald door het volume van de toekomstige restlever vastgesteld door middel van CT-volumetrie. Bij een geschat leverrestvolume van <40% kan preoperatieve vena portae embolisatie worden overwogen.

Kawasaki 2003 [60](#); Nagino 2006 [91](#); Ebata 2012 [30](#)

Overwegingen:

Beoordeling van resectabiliteit is in belangrijke mate afhankelijk van de interpretatie van de lokale anatomie ter plaatse van de galwegconfluens door endoscopisten, radiologen en chirurgen met expertise in dit gebied. Bij ingroei in de vena portae bifurcatie of hoofdstam is resectabiliteit sterk afhankelijk van de mogelijkheden voor resectie en reconstructie van de vena portae. De werkgroep is van mening dat tumorinfiltratie in zowel de vena porta als de arteria hepatica van de toekomstige restlever, een reden is om van resectie af te zien. Resectabiliteit wordt in deze gevallen bepaald door de mogelijkheid een R0 resectie te verkrijgen. Patiënten met lymfekliermetastasen beperkt tot het ligamentum hepatoduodenale (N1) komen in aanmerking voor resectie. Metastasen op afstand vormen een contra-indicatie voor resectie.

Preoperatieve galwegdrainage

Aanbevelingen:

Preoperatieve galwegdrainage van in ieder geval de toekomstige leverrest is van toepassing bij patiënten met galwegcarcinoom waarbij gezien de tumoruitbreiding ([Bismuth type III/IV](#)), resectie van de galwegen met een partiële leverresectie (uitgebreide hemihepatectomie) is geïndiceerd. Gezien de complexiteit van de meestal segmentele galwegobstructies, wordt galwegdrainage in een centrum met expertise aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Er is discussie over de waarde van preoperatieve galwegdrainage bij patiënten met een obstruerende galwegtumor. Door cholestase is de functie en het regeneratief vermogen van de lever ernstig aangedaan, reden waarom wordt aanbevolen preoperatief de galwegen van in ieder geval de toekomstige leverrest te draineren [96](#) [139](#). Onlangs is voor het distaal galwegcarcinoom aangetoond dat preoperatieve galwegdrainage geen voordelen biedt [140](#). Het verschil is echter dat een oncologische resectie van het distaal galwegcarcinoom bestaat uit resectie van de pancreaskop (Whipple-resectie of PPPD), terwijl resectie van het proximaal galwegcarcinoom meestal gepaard gaat met uitgebreide partiële leverresectie. De uitkomst hiervan is in hoge mate afhankelijk van postoperatieve functie en regeneratie van de leverrest. Bij patiënten met een resectabel galwegcarcinoom die preoperatieve galwegdrainage ondergingen, is een voordeel gebleken van percutane, transhepatische drainage van de galwegen [66](#). Er is echter onvoldoende bewijs voor een voorkeur voor percutane, transhepatische drainage van de galwegen boven endoscopische drainage (ERCP) door middel van plastic stents. Gezien de complexiteit van de meestal segmentele galwegobstructies, wordt galwegdrainage in een centrum met ervaring aanbevolen.

Conclusies:

Door galwegobstructie en cholestase is de functie en het regeneratief vermogen van de lever aangedaan. Er zijn aanwijzingen dat preoperatieve drainage van de galwegen van in ieder geval de toekomstige leverrest, een gunstige invloed heeft op deze functies en het regeneratief vermogen. Kawasaki 2003 ⁶⁰; Nimura 2008 ⁹⁶

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is voor een voorkeur voor percutane, transhepatische drainage van de galwegen boven endoscopische drainage (ERCP) door middel van plastic stents. Gezien de complexiteit van de meestal segmentele galwegobstructies, is het wenselijk galwegdrainage in een centrum met ervaring uit te voeren. Kloek 2010 ⁶⁶

Overwegingen:

Preoperatieve galwegdrainage kan via de percutane, transhepatische weg plaatsvinden of langs endoscopische weg (ERCP) door het inbrengen van een of meerdere plastic stents. Een voordeel van één van beide methoden is vooralsnog niet aangetoond.

Medisch technisch chirurgie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Galblaascarcinoom

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd bij een bewezen galblaascarcinoom of de verdenking hierop laparoscopische stadiëring te verrichten om onnodige laparotomie te voorkomen.

Er wordt geadviseerd om bij een bewezen galblaascarcinoom of de verdenking hierop poging tot laparoscopische resectie te vermijden.

De werkgroep is van mening dat in geval van een porseleingalblaas er een indicatie is voor cholecystectomie.

Er wordt geadviseerd om bij een peroperatief vastgesteld galblaascarcinoom, of indien peroperatief de verdenking hierop ontstaat, direct een radicale oncologische resectie uit te voeren of de operatie af te breken en patiënt te verwijzen naar een hepatobiliair centrum.

Er wordt geadviseerd om na het incidenteel gevonden Tis en T1a galblaascarcinoom geen additionele chirurgische behandeling uit te voeren.

Er wordt geadviseerd om na het incidenteel gevonden T1b galblaascarcinoom de patiënt additioneel chirurgisch te behandelen.

Er wordt geadviseerd om het T2 galblaascarcinoom additioneel chirurgisch te behandelen.

Er wordt geadviseerd om in geval van een T3 of T4 galblaascarcinoom per patiënt te evalueren of chirurgische resectie zinvol is.

Literatuurbespreking:

Bij de behandeling van het galblaascarcinoom moet onderscheid gemaakt worden tussen

- preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom (carcinomen die *preoperatief* gediagnosticeerd of verondersteld worden)
- peroperatief verdacht galblaascarcinoom (carcinomen die *peroperatief* tijdens een electieve cholecystectomie, voor galstenen of andere benige oorzaak, worden vastgesteld)

- incidenteel gevonden galblaascarcinoom (carcinomen die *postoperatief* bij toeval worden vastgesteld na pathologisch onderzoek van de galblaas)

Preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom

Van alle patiënten met een galblaascarcinoom, is dit in 30% van de gevallen preoperatief verdacht of bewezen. Tumoren die al preoperatief ontdekt zijn betreffen vaak T3 en T4 tumoren. Patiënten met T3 of T4 galblaastumoren mogen geen (poging tot) laparoscopische resectie krijgen ^{74 58}. Gallekkage tijdens laparoscopie treedt in 15-45% van de operaties op met peritoneale disseminatie tot gevolg, hetgeen gepaard gaat met een significant verminderde overleving ^{53 55}. Derhalve moeten patiënten met een preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom een open exploratie krijgen waarbij radicale resectie bij voorkeur meteen uitgevoerd kan worden ^{74 58}.

In het verleden werd de porseleingalblaas geassocieerd met een hoge incidentie van het galblaascarcinoom, oplopend tot 62% ³⁴. Echter, in een recente review bleek deze associatie niet zo sterk ⁶¹. In 7 geanalyseerde studies met in totaal meer dan 60.000 cholecystectomieën, bleek de incidentie van porseleingalblaas 0,2% en bleek de incidentie van galblaascarcinoom in dergelijke galblazen 15%. Hierbij merken de auteurs op dat de incidentie van galblaascarcinoom in porseleingalblazen in de oudere literatuur hoger ligt dan in recentere literatuur. Uit de meest recente literatuur blijkt dat de incidentie 0-5% bedraagt ^{135 128 62}, waarbij de incidentie hoger is in geval van focaal mucosale calciumdeposities in vergelijking tot diffuus intramuraal calciumdeposities ¹²⁸. Over de vraag of voor porseleingalblazen nog steeds de indicatie bestaat voor profylactische cholecystectomie bestaat geen consensus in de literatuur ^{61 14}.

Afhankelijk van het stadium van de tumor zijn peritoneale metastasen in 30%-75% aanwezig ⁵³. Het verrichten van een diagnostische laparoscopie met eventueel laparoscopische echografie van de lever alvorens een laparotomie te verrichten kan zinvol zijn om peritoneale metastasen of additionele levertumoren op te sporen ⁴⁷. De opbrengst van de diagnostische laparoscopie bedraagt 37-48% ^{1 152}. Op deze manier zou 38% onnodige laparotomieën voorkomen kunnen worden ¹.

Tijdens een laparotomie of laparoscopie is het essentieel om tumorspil, door het openen van de galblaas of door tumor te snijden, tijdens de operatie te voorkomen ⁷⁴.

Welke chirurgische behandeling moet volgen tijdens exploratie is afhankelijk van de uitgebreidheid in de lever, galwegen of andere omliggende structuren. De behandeling is afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor en kan variëren van alleen cholecystectomie tot partiële leverresectie (wigexcisie, resectie segmenten IVb en V, (extended) hemihepatectomie). Dit in combinatie met lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale en eventueel in combinatie met extrahepatische galwegresectie en (partiële) resectie van andere organen zoals pancreas, duodenum en colon ^{47 74}. Aangezien alleen R0-resectie kans geeft op lange-termijn overleving, moeten dergelijke resecties alleen verricht worden als R0 resectie mogelijk lijkt.

Het lange-termijn voordeel van agressieve chirurgie (uitgebreide resectie in combinatie met omliggende organen) is niet duidelijk en controversieel, mede gezien het feit dat dergelijke operaties gepaard gaan met hoge morbiditeit en mortaliteit ⁷⁴. Met name in Japan is er een trend naar het uitvoeren van uitgebreide gecombineerde resecties ^{119 126 5 47}. Hierbij wordt 5-jaarsoverleving gerapporteerd van 7-87% met morbiditeits- mortaliteitspercentages van respectievelijk 40-57% en 0-6%. Maar bij deze studies kan sprake zijn van publicatiebias en zeer geselecteerde patiëntenpopulaties ⁷⁴. Daarnaast betroffen deze studies kleine aantallen patiënten. Bij patiënten met een T3/T4 galblaascarcinoom is bij 19-25% sprake van positieve para-aortale lymfkliermetastasen ⁴⁷. Bij dergelijke patiënten is geen overlevingswinst te behalen door chirurgische resectie ⁶⁹. Over het algemeen wordt geadviseerd om niet routinematig agressieve chirurgische behandelingen, uitgebreide leverresectie in combinatie met resectie andere organen, uit te voeren. Het zou per individuele patiënt geëvalueerd moeten worden ^{47 74 85}. Debulking van een galblaascarcinoom is niet zinnig en leidt niet tot overlevingswinst ⁴⁷. Levermetastasen zijn een contra-indicatie voor uitgebreide resectie aangezien dit een manifestatie is van gedissemineerde ziekte ⁴⁷.

Peroperatief verdacht galblaascarcinoom

Tijdens het uitvoeren van een open of laparoscopische cholecystectomie in verband met vermeend galsteenlijden of een andere reden kan er de suspectie op een galblaascarcinoom ontstaan. Dit kan voor of tijdens het verrichten van de cholecystectomie zijn of als de galblaas wordt geopend nadat de cholecystectomie verricht is. In beide gevallen moet er peroperatief stadiëring plaatsvinden door inspectie van het peritoneum, lever en de rest van het abdomen. Stadiëring kan ook plaatsvinden door het verrichten van biopsieën wanneer er afwijkingen zijn, die verdacht zijn voor metastasen ⁵³. Biopsie van de galblaasafwijking of cholangiografie moet vermeden worden ⁵³. Als de galblaas nog in-situ is, is het raadzaam echografie van de lever te verrichten om de uitgebreidheid van de tumor en de eventuele invasie

hiervan in de lever vast te stellen ⁵³. Wanneer de galblaas al verwijderd is, is het raadzaam om direct vriescoupe onderzoek te verrichten om de diagnose te bevestigen ^{53 110}. Vriescoupe onderzoek is geïndiceerd bij de volgende kenmerken ^{110 58 55}:

- macroscopisch gecontraheerde of sclerotische mucosa
- macroscopische of palpabele verdikkingen of tumor van een deel van de galblaaswand
- bindweefsel in plaats van normaal weefsel in alle wandlagen
- macroscopische kleurverandering van de mucosa
- de aanwezigheid van polypoïde afwijkingen, ulceratie of een massa

Pogingen om een voor carcinoom verdachte galblaas laparoscopisch te verwijderen moeten vermeden worden in verband met de verhoogde kans op gallekkage tijdens laparoscopie ^{53 55}. Of na het vaststellen van het galblaascarcinoom of bij hoge suspectie hierop direct een radicale oncologische resectie uitgevoerd moet worden, hangt af van de expertise en ervaring van de chirurg ⁵³. Wanneer deze zich niet bekwaam acht, dan dient de operatie afgebroken te worden en moet patiënt verwezen worden naar een hepatobiliair centrum ⁵³. Onderzoek laat zien dat dit geen nadelige gevolgen heeft voor de prognose van de patiënt ^{98 123 35}.

Incidenteel gevonden galblaascarcinoom

Men spreekt van een incidenteel gevonden galblaascarcinoom als de pathologie-uitslag na een cholecystectomie bij toeval carcinoom laat zien. In de meerderheid van deze gevallen is cholecystectomie verricht in verband met symptomatische galstenen en betreft het een carcinoom in een relatief vroeg stadium (Tis-T2).

Of aanvullende chirurgische behandeling na een incidenteel galblaascarcinoom noodzakelijk is, is met name afhankelijk van het T-stadium van het galblaascarcinoom en daarnaast van de pathologie-uitslag van het snijvlak van de ductus cysticus. Doel is, naast het stadiëren van de tumor, het verbeteren van de lange-termijn overleving. Als aanvullende chirurgische behandeling noodzakelijk is, dan kan deze bestaan uit de volgende behandelingen ^{53 47 74}:

- Leverchirurgie
- Lymfadenectomie
- Excisie van de trocar-insteekopeningen
- Inkorten van de ductus cysticus of het verrichten van een extrahepatische galwegresectie

Leverchirurgie

Leverchirurgie wordt uitgevoerd om eventueel aanwezige residuele ziekte te verwijderen en kan bestaan uit excisie van het galblaasbed tot uitgebreide leverresecties. Ondanks series die geen correlatie laten zien tussen de incidentie van residuele ziekte en het T-stadium ¹⁵⁵, lijkt er wel een correlatie te bestaan waarbij de incidentie van residuele tumor voor T1, T2, T3 en T4 carcinomen respectievelijk 0-10%, 10-61%, 36-85% en 100% is ^{104 27 76}. Hoe uitgebreid de aanvullende leverchirurgie moet zijn is omstreven. De trend lijkt meer leversparende, non-anatomische resecties te verrichten dan uitgebreide resecties wanneer dat niet strikt noodzakelijk is ^{69 23}. Dit komt omdat majeure leverresecties tot meer morbiditeit leiden en niet noodzakelijkerwijs tot overlevingswinst ^{104 53}.

Lymfadenectomie

Lymfkliermetastasen komen in 12% tot 45% van de patiënten met een incidenteel galblaascarcinoom voor ¹⁰⁴. De incidentie hiervan is gecorreleerd met het T-stadium ¹⁰⁴. Aanvullende regionale lymfadenectomie, in de vorm van excisie van de klieren van het ligamentum hepatoduodenale (inclusief portale en hilaire klieren), geeft belangrijke informatie weer over het stadium van de ziekte en verlaagt mogelijk de kans op lokaal recidief van de tumor ⁵³. Radicale lymfadenectomie door middel van excisie van de klieren rondom de truncus coeliacus, peripancreatisch, periduodenaal en rondom de arteria mesenterica superior wordt niet routinematig geadviseerd omdat dit niet leidt tot overlevingswinst ^{7 9}. Een dergelijke dissectie zou uitgevoerd kunnen worden ter stadiëring. Bij positieve klieren zou het tot terughoudendheid moeten leiden tot het verrichten van additionele leverchirurgie ⁴⁷.

Excisie van de trocar-insteekopeningen

Laparoscopische excisie van een galblaascarcinoom zou mogelijk kunnen leiden tot een verhoogde kans op recidief tumor ter plaatse van de insteekopeningen van de trocars ⁵³. Dit zou het gevolg zijn van de CO₂-insufflatie, het zogenaamde 'schoorsteeneffect' aan het einde van de laparoscopische operatie waarbij de CO₂ uit de buikholte wordt gelaten én door het manoeuvreren van laparoscopische

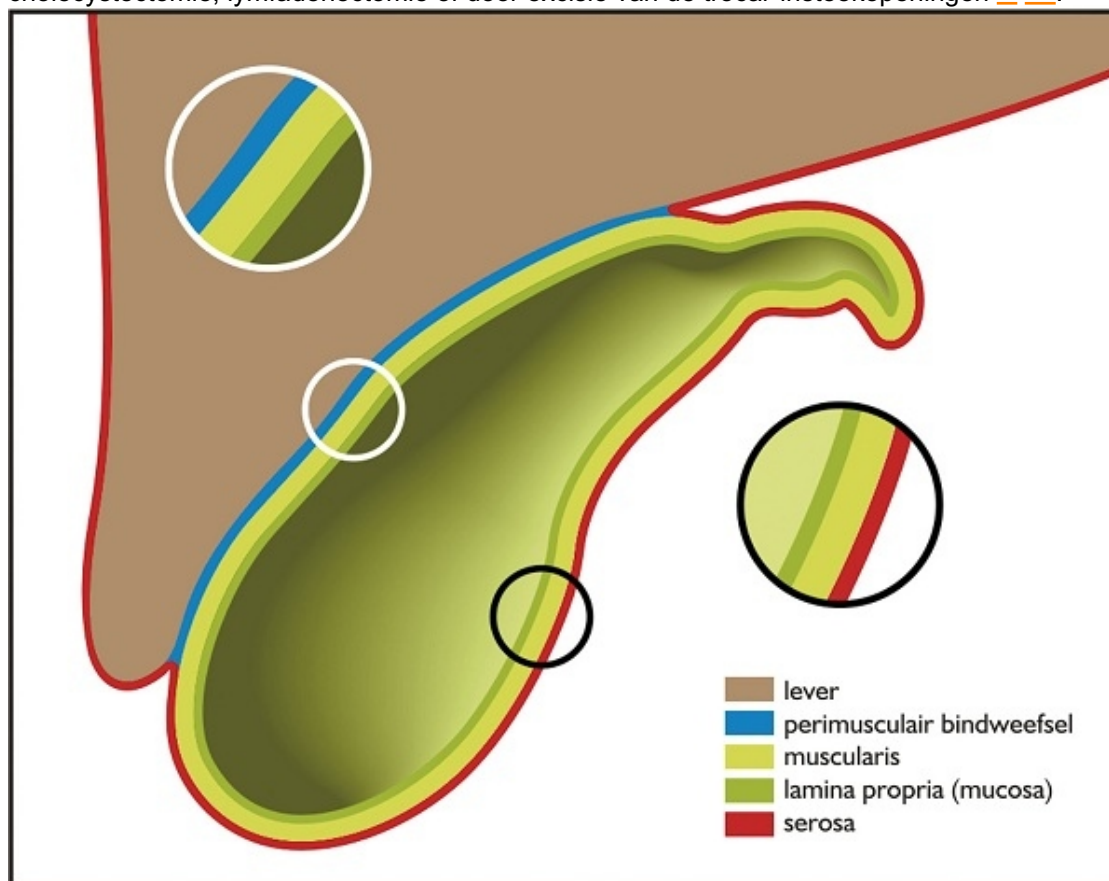
instrumenten door de trocar-insteekopeningen ⁵³. De incidentie van recidief tumor ter hoogte van de trocar-insteekopeningen varieert van 2-14% ^{155 104 74}. Na galblaasperforatie tijdens laparoscopische resectie is tot 40% recidief tumor gemeld ¹⁵⁶. Recidief tumor ter plaatse van de trocar-openingen is een uiting van peritoneale disseminatie en gaat gepaard met een slechtere overleving ^{35 114 106 80}. Omdat het de overleving niet verbetert wordt standaard excisie van de trocar-insteekopeningen dan ook niet aanbevolen ⁸⁰.

Inkorten van de ductus cysticus of het verrichten van een extrahepatische galwegresectie

Als het snijvlak van de ductus cysticus niet vrij van tumorcellen is dan dient aanvullend de ductus cysticus ingekort te worden tot sprake is van een tumor-negatief snijvlak. Indien het snijvlak uiteindelijk positief blijft, dan moet resectie van de extrahepatische galweg verricht worden. De incidentie van een positief snijvlak van de ductus cysticus kan 20% bedragen ¹⁰⁴. Bij deze patiënten blijkt tot circa 40% sprake van carcinoom in de ductus choledochus ¹⁰⁴. Het routinematig verrichten van een extrahepatische galwegresectie verbetert de overleving niet, levert niet meer lymfklieren op en leidt tot meer morbiditeit in vergelijking tot het niet-verrichten van een extrahepatische galwegresectie ^{23 105}.

Tis en T1a galblaascarcinoom (zie figuur 1)

Na cholecystectomie van het Tis en T1a galblaascarcinoom bestaat wereldwijd consensus dat dit geen additionele behandeling behoeft ^{53 47 110 76}. In een review bleek de incidentie op lymfkliermetastasen 1.8% en trad recidief galblaascarcinoom in 1.1% van de patiënten op ⁷⁶. De 5-jaarsoverleving is meer dan 90% na alleen cholecystectomie ^{58 74}. Retrospectieve analyse van de SEER-database liet een mediane overleving van 156 maanden na Tis galblaascarcinoom en van 93 maanden na T1a carcinoom zien ²⁶. De overleving van deze patiënten werd niet beïnvloed door uitgebreidere resecties dan alleen cholecystectomie, lymfadenectomie of door excisie van de trocar-insteekopeningen ^{26 110}.



Figuur 1. Anatomische weergave van sagittale doorsnede van de galblaas en lever (L) waarin aangegeven de verschillende lagen van de galblaas

T1b galblaascarcinoom

Of patiënten met een T1b galblaascarcinoom aanvullende chirurgie moeten krijgen is controversieel in de literatuur ^{53 76 58}. Een aantal retrospectieve studies laten 5-jaars overlevingspercentages van 95-100% zien na alleen cholecystectomie ^{129 125}.

Patiënten in de SEER-database, van wie de overleving niet werd beïnvloed door uitgebreidere resecties of lymfadenectomie, hadden een mediane overleving van 33 maanden ²⁶. Anderen menen dat aanvullende

chirurgie noodzakelijk is in verband met de kans op locoregionale recidieven en de aanwezigheid lymfkliermetastasen na alleen cholecystectomie. Lymfkliermetastasen tot 20%, residuele tumor tot 10% en recidief galblaascarcinoom tot 60% is gerapporteerd [76](#) [53](#) [110](#) [104](#). De 5-jaarsoverleving na T1b galblaascarcinoom varieert van 37.5%-100%, waarbij overleving minder dan 50% vaak patiënten betreft die enkel cholecystectomie ondergingen [76](#) [44](#) [155](#).

T2 galblaascarcinoom

De meerderheid (tot 67%) van de bij toeval gevonden galblaascarcinomen betreffen T2 tumoren [53](#). Studies hebben, bij deze patiënten met aanvullende chirurgie, residuele ziekte laten zien tot 61% en lymfkliermetastasen tot 62% [104](#) [27](#) [53](#) [47](#) [45](#). Na alleen cholecystectomie zijn tot 40% locoregionale recidieven beschreven [53](#). Meerdere retrospectieve studies laten zien dat er een overlevingsvoordeel te behalen valt met aanvullende chirurgie. De mediane overleving van patiënten in de SEER-database was 17 maanden [26](#). De overleving van patiënten die aanvullende resectie en lymfadenectomie kregen was significant beter dan patiënten die dat niet kregen. De 5-jaarsoverleving van patiënten na aanvullende chirurgie krijgt varieert van 52 tot 80% en is significant beter dan van patiënten na alleen cholecystectomie (0-41%) [155](#) [45](#) [53](#). Er is geen verschil in overleving tussen patiënten die een galblaasbedresectie kregen en een resectie van segmenten IVb en V [155](#).

T3 en T4 galblaascarcinoom

T3 en T4 tumoren zouden preoperatief vastgesteld moeten worden [110](#). Dergelijke tumoren groeien de lever en/of andere organen in en vereisen daardoor uitgebreidere resecties [45](#). De lange-termijn overleving na resectie van T3 tumoren door middel van cholecystectomie is laag (0-15%) [53](#) [44](#) [45](#) [155](#). Bij patiënten na een T3 carcinoom is het percentage residuele ziekte na cholecystectomie 36-85% en lymfkliermetastasen 38-46% [104](#) [27](#) [45](#). In geval van T4 carcinoom liggen deze percentages tot respectievelijk 100% en 80% [27](#). Na aanvullende resectie, leverresectie al of niet in combinatie met andere organen, blijkt de 5-jaarsoverleving te variëren tussen 15% en 65% in geselecteerde patiëntengroepen na T3 carcinoom en 7-25% na T4 carcinoom [53](#) [44](#) [45](#) [155](#) [47](#). Agressieve chirurgie met uitgebreide resecties wordt niet standaard aanbevolen en zou voor iedere patiënt individueel bekeken moeten worden [110](#).

Conclusies:

Preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat (een poging tot) een laparoscopische resectie van een galblaascarcinoom gepaard gaat met een slechtere overleving in vergelijking met een open resectie.

Hueman 2009 [53](#); Isambert 2011 [55](#); Lai 2008 [74](#); Jin 2011 [58](#)

Het is aannemelijk dat laparoscopie gebruikt kan worden ter stadiëring van het galblaascarcinoom en daarmee tot 38% van de laparotomieën voorkomen kan worden.

Gourgiotis 2008 [47](#); Agrawal 2005 [1](#); Weber 2002 [152](#)

De incidentie van galblaascarcinoom in porseleingalblazen ligt lager dan altijd aangenomen is en bedraagt 0-5%.

Khan 2011 [61](#); Towfigh 2001 [135](#); Stephen 2001 [128](#); Kim 2009 [62](#)

Peroperatief verdacht galblaascarcinoom

Men kan bij het peroperatief vaststellen of verdenking op een galblaascarcinoom direct een radicale oncologische resectie uitvoeren of de operatie afbreken en de patiënt verwijzen naar een hepatobiliair centrum.

Hueman 2009 [53](#); Ouchi 2002 [98](#); Shih 2007 [123](#); Fong 2000 [35](#)

Incidenteel gevonden galblaascarcinoom

Men zou na een postoperatief, incidenteel gevonden galblaascarcinoom de aanvullende chirurgie moeten laten afhangen van het T-stadium en het snijvlak van de ductus cysticus.

Hueman 2009 [53](#); Gourgiotis 2008 [47](#); Lai 2008 [74](#)

Tis en T1a galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat aanvullende chirurgische behandeling van het incidenteel gevonden Tis en T1a galblaascarcinoom geen overlevingswinst oplevert.

Hueman 2009 [53](#); Gourgiotis 2008 [47](#); Pilgrim 2009 [110](#); Lee 2011 [76](#)

T1b galblaascarcinoom

De werkgroep is van mening dat er geen consensus bestaat over overlevingsvoordeel van aanvullende chirurgische behandeling van het incidenteel gevonden T1b galblaascarcinoom.

Hueman 2009 [53](#); Lee 2011 [76](#); Jin 2011 [58](#)

T2 galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat aanvullende chirurgische behandeling van het T2 galblaascarcinoom overlevingsvoordeel oplevert.

Fuks 2011 [155](#); Goetze 2011 [45](#); Hueman 2009 [53](#)

T3 en T4 galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat chirurgische behandeling van het T3 en T4 galblaascarcinoom bij geselecteerde patiënten een overlevingsvoordeel biedt hoewel er verschil van mening hierover bestaat.

Hueman 2009 [53](#); Goetze 2010 [44](#); Goetze 2011 [45](#); Fuks 2011 [155](#); Gourgiotis 2008 [47](#)

Overwegingen:

Aanvullende chirurgische behandeling na eerdere (laparoscopische) resectie van een galblaascarcinoom bestaat uit:

- leverresectie
- resectie van het galblaasbed (segment IV en V)
- regionale lymfadenectomie en
- inkorten van de ductus cysticus

of

- het verrichten van een extrahepatische galwegresectie indien de stomp van de ductus cysticus tumorpositief is [53](#) [47](#) [74](#).

Omdat standaard excisie van trocar-insteekopeningen geen overlevingsvoordeel oplevert wordt dit niet meer aanbevolen [80](#).

Galwegcarcinoom

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met galwegcarcinoom Bismuth type I/II in de regel kan worden volstaan met lokale resectie van de galweghilus.

Bij tumoren met proximale ingroei in de segmentele galwegen (Bismuth type III/IV) bestaat de operatietechniek uit resectie van de leverhilus en extrahepatische galwegen *en bloc* met (uitgebreide) hemihepatectomie en meenemen van segment 1 (lobus caudatus) en segment 4.

De werkgroep is van mening dat bij infiltratie van (de takken van) de vena portae, de bifurcatie van de vena portae ook gereceerd dient te worden in combinatie met een vaatreconstructie.

De werkgroep is van mening dat in alle gevallen resectie gecombineerd dient te worden met een volledige lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale.

Tijdens de resectie wordt gestreefd naar een R0 resectie. Dit kan worden bereikt door met behulp van vriescoupeonderzoek de proximale en distale snijranden van de galwegen te controleren.

Herstel van de continuïteit van de galwegen wordt bereikt door aansluiten van de proximale stomp van de ductus hepaticus c.q. de segmentele galwegen van de leverrest op een Roux-Y jejunumlis (hepaticojejunostomie).

Literatuurbespreking:

De chirurgische behandeling van het galwegcarcinoom heeft in de laatste twintig jaar een belangrijke

ontwikkeling doorgemaakt. Japanse chirurgen hebben in de jaren 1990 aangetoond dat uitgebreide resecties van de leverhilus in combinatie met partiële leverresectie tot een groter aantal curatieve (R0) resecties leiden [71](#) [122](#). Op grond van deze ervaringen werd in de Westerse wereld overgegaan van overwegend lokale galwegresecties voor galwegcarcinoom naar uitgebreidere resecties met partiële leverresectie [94](#) [57](#) [143](#).

Resectie van het galwegcarcinoom heeft tot doel een R0 resectie te verkrijgen. De uitgebreidheid van de resectie wordt bepaald door de mate van proximale infiltratie in de segmentele galwegen volgens de classificatie van Bismuth-Corlette (zie [classificatie Bismuth Corlette](#)) [11](#). Bij beperkte proximale infiltratie (Bismuth type I/II) kan in de meeste gevallen worden volstaan met een lokale resectie van de galweghilus in combinatie een volledige lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale [54](#). Bij uitgebreidere tumoren (Bismuth type III/IV) bestaat de operatietechniek uit resectie van de leverhilus en extrahepatische galwegen *en bloc* met (uitgebreide) hemihepatectomie en meenemen van segment 1 (lobus caudatus) en segment 4 [157](#) [8](#) [143](#). Hierbij wordt een volledige lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale uitgevoerd [63](#) [56](#) en wordt bij infiltratie van (takken van) de vena portae, de bifurcatie van de vena portae mee geresceerd en een vaatreconstructie verricht [29](#) [86](#) [95](#). Tijdens de resectie worden de snijranden van de galwegen proximaal en distaal (ductus choledochus) door middel van vriescoupeonderzoek gecontroleerd op tumorcellen [149](#).

De proximale stomp van de ductus hepaticus c.q. de segmentele galwegen van de leverrest worden aangesloten op een Roux-Y jejunumlis [143](#).

Conclusies:

Bij beperkte proximale infiltratie (Bismuth type I/II) kan in de regel worden volstaan met een lokale resectie van de galweghilus.

Ikeyama 2007 [54](#); Van Gulik 2011 [143](#)

Bij tumoren met proximale ingroei in de segmentele galwegen (Bismuth type III/IV) bestaat de operatietechniek uit resectie van de leverhilus en extrahepatische galwegen en bloc met (uitgebreide) hemihepatectomie en meenemen van segment 1 (lobus caudatus) en segment 4.

Dinant 2005 [157](#); Baton 2007 [8](#); Van Gulik 2011 [143](#)

De werkgroep is van mening dat bij infiltratie van (takken van) de vena portae, de bifurcatie van de vena portae mee geresceerd kan worden en een vaatreconstructie kan worden verricht.

Ebata 2003 [29](#); Miyazaki 2007 [85](#); Neuhaus 2008 [95](#)

De werkgroep is van mening dat er in alle gevallen een combinatie van een resectie met een volledige lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale plaats kan vinden.

Kitagawa 2001 [63](#), Ito 2010 [56](#)

Tijdens de resectie wordt gestreefd naar een R0 resectie waarbij de snijranden van de galwegen proximaal en distaal (ductus choledochus) door middel van vriescoupeonderzoek worden gecontroleerd op tumorcellen.

Wakai 2005 [149](#)

Herstel van de continuïteit van de galwegen wordt bereikt door aansluiten van de proximale stomp van de ductus hepaticus c.q. de segmentele galwegen van de leverrest op een Roux-Y jejunumlis.

Van Gulik 2011 [143](#)

Overwegingen:

De chirurgische benadering van het galwegcarcinoom gaat uit van een driedimensionale perceptie van het leverhilusgebied. Hierbij breidt het galwegcarcinoom zich vanuit de galwegconfluens niet alleen langs de naar links en rechts verlopende galwegen, maar ook naar voren in de galwegen van segment 4, en naar achteren in de galwegen van segment 1. Van belang is dat met rechter of linker hemihepatectomie, ook de voor-achterwaartse "as" in de zin van segment 4 en 1 in de resectie wordt betrokken.

Met name bij Bismuth type III/IV tumoren waarbij uitgebreide leverresecties worden verricht, is postoperatieve morbiditeit en mortaliteit aanzienlijk. In de meeste series in de literatuur wordt een ziekenhuis-mortaliteit van 5-10% vermeld [158](#). De belangrijkste oorzaak van de mortaliteit is postoperatief leverfalen.

De belangrijkste factoren om postoperatief leverfalen te voorkomen zijn:

- goede inschatting van de restleverfunctie
- preoperatieve voorbereiding in de zin van optimale galwegdrainage
- eventueel preoperatieve embolisatie van de vena portae

Levertransplantatie galwegcarcinoom

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert om contact op te nemen met een van de drie levertransplantatiecentra indien een patiënt met een galwegcarcinoom mogelijk in aanmerking komt voor levertransplantatie.

Literatuurbespreking:

Tot voor kort was het galwegcarcinoom een absolute contra-indicatie voor levertransplantatie. Recent zijn bij geselecteerde groepen patiënten, na zeer intensieve behandeling met chemoradiotherapie, 5-jaars overlevingspercentages tot 73% gerapporteerd [116](#) [130](#). Andere studies, met eveneens strenge selectiecriteria maar zonder intensieve neo-adjuvante behandeling, hebben 5-jaarsoverleving tot 58% laten zien [36](#) [115](#). Deze resultaten hebben in Nederland geleid tot de ontwikkeling van het protocol 'Indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie bij patiënten met perihilair galwegcarcinoom' door het Landelijk Overleg Levertransplantatie (LOL).

Het LOL is te raadplegen via de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV) of via een van de drie levertransplantatiecentra in Nederland. Volgens het protocol kunnen streng geselecteerde patiënten met een galwegcarcinoom in aanmerking komen voor een levertransplantatie zonder neo-adjuvante therapie. De belangrijkste selectiecriteria zijn:

- Chirurgische resectie van het galwegcarcinoom is anatomisch of functioneel niet mogelijk
- Geen eerdere percutane tumorbiopsie, percutane galwegdrainage en/of chirurgische exploratie van de galwegen waarbij contact is geweest met het tumorgebied
- Geen tumor groter dan 3 cm zichtbaar op CT of MRI en geen aanwijzingen voor doorgroei van tumor in de distale galweg in de pancreaskop
- Geen aanwijzingen voor peritoneaal-, lymfklier- en/of ander metastase.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat bij een zeer geselecteerde groep patiënten (zie [literatuurbespreking](#)) met een galwegcarcinoom levertransplantatie zinvol is.

Friman 2011 [36](#); Robles 2004 [115](#)

Overwegingen:

Levertransplantatie voor galwegcarcinoom is een experimentele behandeling, waar een geselecteerde groep patiënten voor in aanmerking komt.

Adjuvante radio- en/of chemotherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat na resectie van een galwegcarcinoom of galblaascarcinoom adjuvante radiotherapie, chemotherapie of chemoradiotherapie geen standaard behandeling is.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Aangezien galblaas- en galwegcarcinomen zeer zeldzaam zijn is het uitvoeren van gerandomiseerde trials een uitermate moeilijke zaak. Aan de hand van de beperkte literatuur wordt hieronder geschetst wat de mogelijke rol van radiotherapie, chemotherapie of de combinatie daarvan kan zijn.

Radiotherapie

In een recente systematic review van niet gerandomiseerde studies werd een voordeel gevonden van

aanvullende radiotherapie na R1 resectie van een galwegcarcinoom ⁵¹. De individuele studies uit deze review waren echter negatief en het betrof een zeer heterogene groep galweg- en galblaascarcinomen door elkaar. Een Nederlandse retrospectieve analyse suggereerde een betere overleving voor patiënten die pre- en postoperatief bestraald werden wegens hilar galwegcarcinoom ⁴² ³⁹. Een grote review werd verricht van 1491 patiënten met een hilar galwegcarcinoom uit de Amerikaanse SEER database ¹⁴⁶. Tweeëndertig procent hiervan hadden aanvullende radiotherapie gehad (473/1491 patiënten). De mediane overleving was 33 maanden voor patiënten met lokale ziekte en 18 maanden voor patiënten met locoregionale ziekte. Wel of geen aanvullende radiotherapie maakte in dit cohort geen verschil ¹⁴⁵. Een nadeel van deze analyse is dat er geen details bestonden over belangrijke zaken als resectiemarges, aanvullende chemotherapie en de reden om wel of geen radiotherapie te kiezen. Bonet Beltran et al. publiceerden een serie waarin hun bestraalde patiënten het beter deden dan degenen die alleen een resectie hadden ondergaan en adviseerden gerandomiseerd onderzoek ¹². Dezelfde auteurs verrichtten een systematische review van observationele studies waaruit ze concludeerden dat in het algemeen de bestraalde patiënten slechtere prognostische kenmerken hadden en toch een betere overleving hadden ¹³. Dit wordt ook in een andere recente review gesuggereerd ². Er zijn dus aanwijzingen dat aanvullende radiotherapie kan helpen, maar gerandomiseerde evidence ontbreekt.

Chemotherapie en chemoradiotherapie

Ook op het gebied van adjuvante chemotherapie is de evidence schaars. Er is een gerandomiseerde trial die voor irresectabel en/of gemetastaseerd galwegcarcinoom een voordeel liet zien van de combinatie van gemcitabine en cisplatinum boven alleen gemcitabine ¹³⁷. Met betrekking tot adjuvante behandeling na resectie van galwegcarcinomen is één gerandomiseerde fase 3 trial gepubliceerd die geen voordeel liet zien van adjuvante mitomycine-C met 5-FU ¹³¹. Ook op het gebied van chemotherapie zijn observationele studies die een mogelijk voordeel laten zien, maar in voornoemde review wordt geconcludeerd dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat chemotherapie in de adjuvante setting nuttig is ².

Ook over het gebruik van chemoradiotherapie is vrijwel geen deugdelijke literatuur. Opmerkelijk is dat Skipworth et al. in hun uitgebreide recente review een enquête onder 331 instituten wereldwijd beschrijven waarbij in Noord en Zuid Amerika 71% van de instituten adjuvante chemoradiotherapie gebruiken, in Azië 55% en in Europa 29% van de instituten ¹²⁷. Ondanks dit uitgebreide gebruik van chemoradiotherapie is de werkgroep van mening dat er onvoldoende evidence is om chemoradiotherapie als standaard behandeling te adviseren.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat na resectie van een extrahepatisch galwegcarcinoom aanvullende radiotherapie een verbetering van de lokale controle en ziektevrije overleving kan geven.

Anderson 2009 ²; Bonet Beltran 2012 ¹³

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat adjuvante chemotherapie van voordeel is na resectie van een galwegcarcinoom.

Takada 2002 ¹³¹; Anderson 2009 ²; Skipworth 2011 ¹²⁷

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat adjuvante chemoradiotherapie van voordeel is na resectie van een galwegcarcinoom.

Anderson 2009 ²; Skipworth 2011 ¹²⁷

Er zijn aanwijzingen dat na resectie van een extrahepatisch galwegcarcinoom aanvullende radiotherapie een verbetering van de lokale controle en ziektevrije overleving kan geven.

Anderson 2009 ²; Bonet Beltran 2012 ¹³; Horgan 2012 ⁵¹

Overwegingen:

Hoewel er dus aanwijzingen zijn dat aanvullende radiotherapie de lokale controle en de ziektevrije overleving kan verbeteren en (chemo)radiotherapie wereldwijd veel wordt toegepast is de werkgroep van mening dat er onvoldoende evidence is om standaard gebruik van adjuvante radiotherapie, chemotherapie of een combinatie daarvan te adviseren.

Pathologie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Pathologie galblaascarcinoom

Aanbevelingen:

Voor een optimale beoordeling van een resectiepreparaat is het noodzakelijk dat de patholoog beschikt over de volgende klinische informatie:

- lokalisatie van de tumor
- eventuele neoadjuvante therapie
- familiale belasting
- type operatie (palliatief/curatief, ruime of beperkte lymfadenectomie).

Minimale dataset voor het pathologieverslag voor galblaascarcinoom

De voorkeur gaat uit naar een standaardverslag van de bevindingen van de patholoog.

In het pathologieverslag dienen ten minste de volgende gegevens te staan:

- histologische typering van de tumor
- histologische gradering van de tumor
- invasiediepte (T stadium)
- afstand van de tumor tot (dichtstbijzijnde) resectieranden
- volledigheid van resectie
- aantal geëxciideerde lymfklieren
- aantal aangedane lymfklieren (N-stadium)
- perineurale invasie
- lymfatische invasie
- vasculaire invasie

De werkgroep is van mening dat, naast de standaardinformatie, de onderstaande gegevens ook van belang zijn voor de compleetheid van de rapportage:

- grootte van de tumor
- lokalisatie van de tumor
- macroscopische beschrijving van de tumor
- bijkomende pathologische bevindingen (zoals dysplasie, cholelithiasis, chronische ontsteking)

Literatuurbespreking:

Inleiding

Het pathologieonderzoek van het resectiepreparaat is van cruciale betekenis voor de prognose. In dit hoofdstuk wordt besproken aan welke eisen het pathologieverslag dient te voldoen en wat de (aanvullende) waarde is van een aantal pathologische kenmerken. Aan het einde van dit hoofdstuk worden de gebruikte begrippen gedefinieerd. Ten behoeve van het pathologieverslag dient de patholoog adequate informatie te ontvangen over de voorgeschiedenis van de patiënt en de verrichte ingreep.

Minimale dataset voor het pathologieverslag voor galblaascarcinoom

Het doel van een pathologisch verslag is driedelig:

1. Het verschaffen van voldoende informatie voor een goede besluitvorming betreffende het beleid voor de individuele patiënt.

2. Het verschaffen van voldoende prognostische informatie.
3. Het verschaffen van voldoende informatie voor een eventuele audit van medisch handelen.

Uit diverse studies is gebleken dat standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie verbeteren [162](#). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een minimale dataset, die nodig is voor bovengenoemde 3 punten. Parameters die in de diverse (inter)nationale richtlijnen worden gebruikt staan in tabel 1.

Tabel 1. Parameters internationale richtlijnen

Kenmerk	1 ^e auteur en jaartal publicatie
Histologische typering	WHO 2011
Histologische gradering	Park 2007 102
Tumor diameter	
Invasie-diepte	Sasaki 2006 119 , Butte 2011 15 , Goetze 2012 161
Radicaliteit	Balachandran 2006 6 , Murakami 2011 90
Lymfklierstatus	Goetze 2012 161 , Negi 2011 92
Perineurale invasie	Yamaguchi 1997 153
Lymfatische invasie	Chijiwa 1997 17
Vasculaire invasie	Kobayashi 2012 67

Het verslag van de patholoog vermeldt ten minste alle bevindingen die nodig zijn voor het vaststellen van het TNM-stadium ([zie hoofdstuk TNM](#)). Daarnaast zijn er de bovenstaande parameters (zie tabel 1) die de prognose en het beleid mede bepalen.

Pathologie galwegcarcinoom

Aanbevelingen:

Voor een optimale beoordeling van een resectiepreparaat is het noodzakelijk dat de patholoog beschikt over de volgende klinische informatie: lokalisatie van de tumor, type resectie (welke structuren zijn geresecteerd), ruime of beperkte lymfadenectomie, eventuele neoadjuvante therapie, familiale belasting en aard van de ingreep (palliatief/curatief).

Minimale dataset voor het pathologieverslag voor galwegcarcinoom

De voorkeur gaat uit naar een standaardverslag.

Het pathologieverslag dient informatie te bevatten over ten minste de volgende kenmerken:

- Type operatie preparaat
- Macroscopische beschrijving van de tumor
- Grootte van de tumor
- Lokalisatie en uitgebreidheid van de tumor
- Histologische typering van de tumor (WHO 2010); papillaire variant expliciet vermelden [57](#)
- Histologische gradering van de tumor (WHO 2010)
- Invasiediepte (T stadium)
- Afstand van de tumor tot dichtstbijzijnde resectievlak en specificatie van dit resectievlak
- Volledigheid van resectie
- Specificatie van de verschillende resectieranden:
 - ◆ Proximale en distale galwegen
 - ◆ Leverparenchym
- Perineurale invasie
- Lymf-angioinvasie
- Aantal geëxciideerde en aangedane lymfklieren (N-stadium)

Optioneel is informatie over bijkomende pathologische bevindingen:

- Biliaire Intraepitheliale Neoplasie met gradering: low-grade/high-grade (WHO 2010)
- Intraductal papillary Neoplasia (WHO 2010)

- PSC of andere chronische ontsteking
- Intestinale metaplasie
- Choledochus cyste
- Cholelithiasis

Literatuurbespreking:

Inleiding

Het pathologieonderzoek van het resectiepreparaat is van cruciale betekenis voor de prognose. Ten behoeve van het pathologieverslag dient de patholoog adequate informatie te ontvangen over de voorgeschiedenis van de patiënt en de verrichte ingreep. Het verslag van de patholoog vermeldt ten minste alle bevindingen die nodig zijn voor het vaststellen van het TNM-stadium ([zie hoofdstuk TNM](#)). Daarnaast zijn er andere parameters die de prognose en het beleid mede bepalen. In dit hoofdstuk wordt besproken aan welke eisen het pathologieverslag dient te voldoen en wat de (aanvullende) waarde is van een aantal pathologische kenmerken.

Minimale dataset voor het pathologieverslag voor galwegcarcinoom

Het doel van een pathologisch verslag is driedelig:

1. Het verschaffen van voldoende informatie voor een goede besluitvorming betreffende het beleid voor de individuele patiënt.
2. Het verschaffen van voldoende prognostische informatie.
3. Het verschaffen van voldoende informatie voor een eventuele audit van medisch handelen.

Uit diverse studies is gebleken dat standaardformulieren de verslaglegging van de pathologie verbetert [King 2004]. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een minimale dataset, die nodig is voor bovengenoemde 3 punten.

Een voorbeeld van een standaard sjabloon voor het perihilair/proximaal galweg carcinoom is het cancer-protocol van de College of American Pathologists (www.cap.org). Dit checklist-protocol omvat zowel het macroscopisch en microscopisch onderzoek als de verslaglegging.

Galblaaspoliepen

Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd indien een galblaaspoliep < 10 mm een expectatief beleid te voeren en indien de galblaaspoliep ≥10 mm een cholecystectomie uit te voeren.

Er wordt geadviseerd om in het geval van bijkomende risicofactoren, zoals primair scleroserende cholangitis (PSC), de indicatie tot cholecystectomie te stellen indien de galblaaspoliep ≥ 5 mm.

De werkgroep is van mening dat in geval van een expectatief beleid bij galblaaspoliepen een screeningsinterval van 12 maanden een redelijke periode is.

De werkgroep is van mening dat het niet mogelijk is om op basis van wetenschappelijke argumenten een uitspraak te doen over de duur van follow-up bij galblaaspoliepen.

De werkgroep is van mening dat bij een galblaaspoliep groter dan 15 mm een open cholecystectomie verricht moet worden. Bij een galblaaspoliep kleiner dan 15 mm zonder enige aanwijzing op maligniteit kan laparoscopische cholecystectomie overwogen worden.

Literatuurbespreking:

Poliepen in de galblaas worden over het algemeen bij toeval gevonden bij transabdominale echo, endoscopische ultrasonografie (EUS), CT of MR scan. Van klinisch belang is het onderscheid tussen:

- neoplastische poliepen (adenomen, carcinoma in situ) en
- niet-neoplastische poliepen bijvoorbeeld adenomyomatosis, cholesterol poliepen of inflammatoire poliepen.

De niet-neoplastische varianten zijn verantwoordelijk voor 95% van alle galblaaspoliepen [107](#).

Adenomyomatosis van de galblaas is een degeneratieve, goedaardige aandoening welke bij beeldvorming wordt gekarakteriseerd door een verdikte galblaaswand met intramurale divertikels (sinussen van Rokitansky-Aschoff). Adenomyomatosis is meestal asymptomatisch. In geval van symptomen en indien andere differentiaal diagnostische overwegingen gelden, inclusief de verdenking op een mogelijke maligniteit, is een cholecystectomie aangewezen.

Er wordt algemeen aangenomen dat ook de overgrote meerderheid van de neoplastische galblaaspoliepen geen klinische symptomen veroorzaakt. De klinische relevantie van galblaaspoliepen is gelegen in de kans dat een adenomateuze galblaaspoliep maligne ontaardt. De frequentie waarmee dit gebeurt is onbekend. Wel is een aantal risicofactoren bekend waarvan de poliepgrootte de beste correlatie toont met het risico op maligne ontaarding. In een Japanse serie van 1605 patiënten die een galblaas resectie ondergingen werd bij 18 patiënten een galblaasadenoom (poliep) gevonden waarvan 7 foci bevatten met maligne cellen [72](#). Alle maligne ontaarde poliepen waren >12 mm. Een Japanse multicenter datareview betreffende 503 galblaaspoliepen <20 mm, toonde dat in poliepen <10 mm de incidentie van maligniteit 6% bedroeg maar dat bij poliepen tussen de 10 en 20 mm dit opliep tot 37,5% [163](#). In een andere serie van 411 patiënten werd bij 32 (8%) een benigne en in 8 (2%) een maligne poliep in het galblaasresectiepreparaat gevonden. Het grootste deel van de benigne poliepen betroffen cholesterol poliepen en geen adenomen. Van de benigne poliepen was 94% <10 mm, 88% van de kwaadaardige poliepen waren >10 mm [68](#). Overige risicofactoren voor maligne ontaarding van een adenomateuze galblaaspoliep die in de literatuur worden gemeld zijn:

- leeftijd [132](#) [164](#)
- multipel voorkomen van galblaaspoliepen [124](#)
- combinatie met galblaasstenen [41](#)
- bijkomende premaligne condities zoals een PSC (primair scleroserende cholangitis) [78](#)

Mede op basis van de eerder genoemde data werd in de literatuur veelvuldig en consistent geadviseerd om in geval van galblaaspoliepen >10 mm een cholecystectomie te verrichten. Een tweetal recentere studies stellen de 10 mm grens ter discussie en opperen een lagere bovengrens omdat zij een klinische relevant hogere percentage maligne poliepen <10 mm vonden [100](#) [165](#). Het betreft hier echter wel tertiaire verwijscentra waarbij mogelijk selectie bias een rol speelt. In het geval van een patiënt met een PSC

(premaligne conditie) verdient het in ieder geval de overweging deze bovengrens naar beneden bij te stellen en een cholecystectomie uit te voeren bij poliepen >5 mm.

Er bestaat weinig literatuur of, in geval van een galblaaspoliep >10 mm, een open dan wel laparoscopische cholecystectomie verricht moet worden. In een Japanse studie, waarbij in 16 van 72 patiënten met galblaaspoliepen een carcinoom werd vastgesteld, werd geconcludeerd dat indien een poliep <18 mm was, laparoscopisch cholecystectomie verricht kan worden ⁷³. Deze grens werd aangenomen aangezien 7 van de 8 carcinomen in een vroeg stadium in een poliep < 18 mm waren ontstaan. In een andere studie werd bij 6 van 153 patiënten na laparoscopische cholecystectomie met galblaaspoliepen kleiner dan 15 mm een carcinoom vastgesteld ⁵². Bij twee van de zes werd aanvullende chirurgie verricht in verband met een T2 carcinoom. Met een follow-up variërend van 2-8 jaar zonder recidief tumor, concludeerden de auteurs dat laparoscopische cholecystectomie bij poliepen <15 mm gerechtvaardigd is. Op basis van deze studies menen ook anderen dat laparoscopische cholecystectomie verricht kan worden bij galblaaspoliepen <15 mm zonder verdenking op carcinoom ⁷⁵. Transabdominale echografie lijkt het onderzoek van keuze om poliepen die niet voor resectie in aanmerking komen te vervolgen vanwege de goede mogelijkheid van visualisatie van de galblaas, kosten en beschikbaarheid. Een alternatief is EUS (endoscopische endosonografie).

Conclusies:

Het is aannemelijk om de grootte van een poliep als indicatie te gebruiken voor het opstellen van een expectatief beleid (<10 mm) of een cholecystectomie (≥10mm).

Kozuka 1982 ⁷²; Collective review 1986 ¹⁶³; Koga1988⁶⁸

Er zijn aanwijzingen om in geval van bijkomende risicofactoren, zoals bijvoorbeeld een (primair scleroserende cholangitis) PSC, de bovengrens voor poliep grootte naar beneden bij te stellen tot 5.

Terzi 2000 ¹³²; Yang 1992 ¹⁶⁴; Shinkai 1998 ¹²⁴; Goldin 2009 ⁴¹; Leung 2007 ⁷⁷

Er zijn aanwijzingen dat het veilig is om galblaaspoliepen kleiner dan 15 mm te verwijderen door middel van laparoscopische cholecystectomie.

Kubota 1995 ⁷³; Huang 2001 ⁵²

Er zijn geen eenduidige literatuurgegevens met betrekking tot het optimale tijdsinterval bij follow-up maar de meeste clinici houden een periode van 12 maanden aan.

Het is niet mogelijk om op basis van wetenschappelijke argumenten een uitspraak te doen over de duur van follow-up bij galblaaspoliepen.

Overwegingen:

De belangrijkste risicofactor is de grootte van de adenomateuze poliep. Deze risicofactor wordt geassocieerd met maligne ontaarding.

Transabdominale echografie is een geschikte techniek om galblaaspoliepen te vervolgen.

Palliatieve behandeling

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat bij de palliatieve behandeling van het galweg- of galblaascarcinoom adequate endoscopische drainage van de galwegen belangrijk is.

De werkgroep is van mening dat radiotherapie niet standaard moet worden aangeboden aan patiënten met een locoregionaal uitgebreid galwegcarcinoom.

De werkgroep is van mening dat stereotactische radiotherapie, met of zonder chemotherapie, bij voorkeur in studieverband kan worden overwogen.

Er wordt geadviseerd om aan patiënten met een locoregionaal uitgebreid of gemetastaseerd galblaas- of galwegcarcinoom de combinatie gemcitabine met cisplatin als palliatieve chemotherapie aan te bieden indien de algemene conditie dit toelaat.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Aangezien galblaas- en galwegcarcinomen uitermate zeldzaam zijn, is het uitvoeren van gerandomiseerde trials uitermate moeilijk. Park et al. onderzochten het onbehandeld natuurlijk beloop van 330 galwegcarcinomen (203 intrahepatisch, 127 hilair) uit hun serie van in totaal 1377 patiënten. Zij vonden dat de mediane overleving van intrahepatisch galwegcarcinoom 3 maanden was en die van hilair galwegcarcinoom 5.9 maanden. Belangrijkste prognostische factoren waren afstandsmetastasen en een carcino embryonaal antigeen (CEA) > 30 ng/ml. ¹⁰¹. Wanneer we deze overlevingscijfers als uitgangspunt nemen blijft interpretatie van retrospectieve series of prospectieve mono arm fase 2 studies moeilijk vanwege de mogelijkheid van selectie. De kwaliteit van leven wordt in de palliatieve setting in belangrijke mate bepaald door de kwaliteit van galwegdrainage. Endoscopische galwegdrainage door middel van metalen (soms plastic) stents heeft hierbij de voorkeur, waarbij nagestreefd moet worden zoveel mogelijk segmenten te draineren. Echter wanneer bij progressie van de tumor de mogelijkheden voor endoscopische drainage zijn uitgeput, zal dienen te worden overgegaan op percutane, transhepatische drainage (PTBD). Gezien de complexiteit van adequate galwegdrainage bij het vergevorderd galweg- of galblaascarcinoom, wordt ook in deze gevallen behandeling in een centrum met expertise aanbevolen.

(Chemo)radiotherapie

Er zijn geen gerandomiseerde trials op het gebied van radiotherapie. Hejna et al. concludeerden in een uitgebreide review van vele kleine series van uitwendige, inwendige en/of intra operatieve radiotherapie dat er een aanwijzing leek te bestaan van enige werkzaamheid, maar dat gerandomiseerde evidence echt nodig was ⁴⁸. In dezelfde review werden 5 chemoradiotherapie studies beschreven met in totaal 146 patiënten en een mediane overleving tussen 8 en 30 maanden. Ook hiervoor is geen gerandomiseerde evidence ⁴⁸. Een recente ontwikkeling is de stereotactische radiotherapie, waarbij een goed af te grenzen tumorgebied nauwkeurig met een beperkte marge tot een hoge dosis bestraald kan worden. Kopek et al beschreven een serie van 27 patiënten waarbij stereotactische bestraling (SBRT) wel feasible leek, zij het ten koste van 3 late duodenumstenoses en 6 bloedende late duodenumulcera ⁷⁰. Dit was vergelijkbaar met brachytherapie series ⁸⁹. Twee recente series toonden opmerkelijke resultaten. Eén kleine serie beschreef tien patiënten waarbij met een combinatie van gemcitabine en 3 maal 10 Gy SBRT een mediane progressievrije overleving van 30 maanden werd bereikt ¹¹¹. Een andere serie toonde een 32 maanden mediane ziektevrije overleving na gefractioneerde stereotactische radiotherapie bij 13 patiënten met een irresectabel proximaal galwegcarcinoom ⁸⁸. Deze cijfers zijn hoopgevend voor stereotactische radiotherapie met of zonder chemotherapie, maar één en ander moet wel in gerandomiseerde studies worden bevestigd.

Chemotherapie

Het verrichten van goede klinische trials naar de werkzaamheid van chemotherapie bij niet resectabele c.q. gemetastaseerde biliaire tumoren wordt in belangrijke mate beperkt door de lage incidentie, heterogeniteit van de patiëntenpopulatie, gestoorde leverfuncties, en frequente infectieproblematiek. De meeste klinische trials met chemotherapie zijn uitgevoerd in een heterogene populatie, bestaande uit galblaascarcinomen, intra- en extrahepatische galwegcarcinomen en carcinomen uitgaande van de ampulla van Vater. Gezien de verschillen in klinisch en biologisch gedrag tussen deze tumoren is een goede interpretatie van de resultaten vaak lastig. Gerandomiseerde studies naar het effect van chemotherapie versus geen

behandeling zijn niet verricht. De meeste fase II studies werden niet gerandomiseerd uitgevoerd in kleine heterogene patiëntenpopulaties. Alhoewel het vaststellen van de tumor grootte bij biliaire tumoren vaak lastig is werd het in de meeste fase II studies response toch als primair eindpunt gebruikt. De meest gebruikte cytostatica zijn 5-fluorouracil / capecitabine, cisplatin, gemcitabine, oxaliplatin, en epi-adriamycine.

Schema's met epi-adriamycine, cisplatin en 5-fluorouracil (5-FU)/capecitabine

In twee niet gerandomiseerde en één gerandomiseerde fase II studies werd kleine patiënten aantallen (25-54) behandeld met de chemotherapie combinatie epirubicine/cisplatin/5-FU of capecitabine (ECF, ECC) [31](#) [113](#) [103](#). In de gerandomiseerde studie werd ECF vergeleken met 5-FU/etoposide/leucovorin (2,FELV). De response rate bedroeg 20-40% en de mediane overleving 8-12 maanden. ECF en FELV lieten geen verschil in uitkomst zien.

Schema's met gemcitabine en cisplatin

In twee niet gerandomiseerde fase II studies [133](#) [40](#) met gemcitabine en cisplatin werd een response rate van 27-29% gezien met een mediane overleving van 8 maanden. In een fase II gerandomiseerde studie werd gemcitabine + cisplatin (GC) vergeleken met gemcitabine [136](#). Gezien de gunstige uitkomst werd deze studie uitgebreid naar een fase III studie. In deze fase III studie werden 410 patiënten met een niet resectabel of gemetastaseerde biliaire tumor (galwegcarcinomen 59%, galblaascarcinomen 36% en ampullacarcinomen 5%) gerandomiseerd tussen GC: gemcitabine (1000 mg/m² en cisplatin 25 mg/m², dag 1 en 8, iedere drie weken) en G: gemcitabine monotherapie (1000mg/m² dag 1, 8 en 15, iedere 4 weken) [137](#). Het primaire eindpunt van deze studie was overleving. De mediane behandelduur in de GC-arm was 21 weken en in de G-arm 14 weken, waarbij de meeste patiënten stopten in verband met ziekteprogressie. Na een follow-up van 8.2 maanden was de mediane overleving in de GC-arm 11,7 en in de G-arm 8,1 maanden (HR 0,64;95% CI, 0,52-0,80; p<0.001). Subgroepanalyse laat géén duidelijk verschil tussen de verschillende biliaire tumoren zien wat betreft overlevingswinst, alhoewel door de kleine aantallen voor de hilaire en ampulla carcinomen deze winst niet significant was. Beide behandelingschema's waren goed te verdragen, met een herkenbaar bijwerkingenprofiel zonder significante verschillen in toxiciteit. Er waren een niet-significante toename van neutropenie graad 3-4 in de GC-arm en meer leverfunctiestoornissen graad 3-4 in de G-arm (waarschijnlijk gerelateerd aan betere ziektecontrole in de gemcitabine-cisplatinegroep). Een analyse naar kwaliteit van leven werd niet verricht in deze studie. Een tweede gerandomiseerde fase II studie, waarbij dezelfde chemotherapie regimens als in de studie van Valle werden vergeleken in een Japanse groep patiënten, liet vergelijkbare resultaten zien [97](#). 83 patiënten werden gerandomiseerd (galwegcarcinomen 57%, galblaascarcinomen 38%, ampullacarcinomen 5%). De mediane overleving was 11,2 vs 7,7 maanden (HR 0.66; 95% CI,0,41-1,05). De trend is duidelijk doch niet significant door het kleine aantal gerandomiseerde patiënten.

Oxaliplatin gebaseerde schema's

In een studie met capecitabine en oxaliplatin (CAPOX) bij 47 patiënten werd een response rate van 27% gezien met een mediane overleving van 12,8 maanden [93](#). Opmerkelijk was dat bij 18 patiënten met een intrahepatisch galwegcarcinoom geen objectieve response werd waargenomen. Oxaliplatin in combinatie met gemcitabine (GEMOX) werd toegepast in 4 trials [3](#) [49](#) [81](#) [4](#) [148](#). De response rate bedroeg 15-40% en de mediane overleving 7,6-15,4 maanden. Een studie liet slechts 1 response zien bij 23 patiënten met een galblaascarcinoom [148](#), terwijl een andere studie vergelijkbare responsen liet zien tussen galwegcarcinomen en galblaascarcinomen. De effectiviteit van deze schema's is dus niet duidelijk aangetoond.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat er geen rol is voor palliatieve radiotherapie bij het locoregionaal uitgebreid galwegcarcinoom.

Hejna 1998 [48](#)

Er zijn aanwijzingen dat stereotactische radiotherapie, al of niet in combinatie met chemotherapie, een voordeel biedt bij locoregionaal uitgebreid galwegcarcinoom.

Kopek 2010 [70](#); Momm 2010 [88](#); Polistina, 2011 [111](#)

Het is aannemelijk dat bij de behandeling van locoregionaal uitgebreid of gemetastaseerd galweg- of galblaascarcinoom gemcitabine en cisplatin een betere overleving geeft dan gemcitabine alleen.

Valle 2010 [137](#); Okusaka 2010 [97](#)

Nazorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Algemeen

Literatuurbespreking:

Het rapport '[Nacontrole in de oncologie](#)' [Gezondheidsraad 2007] definieert nazorg als een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg na behandeling voor kanker. Nazorg vraagt een programmatische aanpak die zich - op basis van terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren - richt op drie elementen:

- Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
- Detectie van nieuwe manifestaties van de primair behandelde kanker of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
- Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan.

In dit hoofdstuk worden met name de eerste twee elementen van nazorg nader uitgewerkt. Het tweede element is in de praktijk ook bekend onder de noemer 'follow-up'. Zie verder ook de richtlijnen [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#), [Herstel na kanker](#) en [Oncologische revalidatie](#).

Gevolgen ziekte en behandeling

Aanbevelingen:

Vroege gevolgen De vroege gevolgen van galblaas / galwegcarcinoom (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze bestaat uit:

- informeren van de patiënt en naasten over de mogelijke klachten en behandelingen van galwegobstructie door middel van geschreven informatie (obstructie klachten, koorts, pijn, gewichtsverlies);
- behandelen van de galwegobstructie door middel van ERCP dan wel PTC, afhankelijk van de setting (curatief / palliatief) / locatie van de tumor;
- regelmatig signaleren van de vroege psychosociale en fysieke gevolgen van galblaas/galwegcarcinoom met behulp van (gevalideerde) signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose (Lastmeter, jeuk anamnese, voedingsanamnese);
- patiënt een duidelijk aanspreekpunt geven bij fysieke / psychosociale klachten (voorkeur verpleegkundig specialist dan wel gespecialiseerde verpleegkundige);
- duidelijk afspreken op welke locatie behandeling van galwegobstructie plaatsvindt (eigen centrum dan wel expertise centrum);
- patiënt verwijzen bij lastmeter score boven de 5 naar betreffende discipline.

Heroverweging na één jaar en informatie over late gevolgen

- Verken één jaar na afronding van de primaire behandeling van galblaas / galwegcarcinoom de resterende gevolgen van (de behandeling van) galblaas / galwegcarcinoom en de behoefte aan nazorg hierbij, en sluit het nazorgtraject zo mogelijk af. Zo nodig kan dit leiden tot een deelscenario voor nazorg of tot verwijzing.
- Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan (galwegobstructie klachten, koorts, jeuk, ascites, gewichtsverlies, vermoeidheid, passageklachten, pijn). Informeer de patiënt bij welke zorgverlener hij bij het optreden van klachten terecht kan en neem dit op in het nazorgplan.

- Zorg voor overdracht naar de huisarts.

Individueel nazorgplan

- Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften.
- Het nazorgplan wordt ingezet, tenminste op de volgende momenten: bij ontslag uit het ziekenhuis, bij de afronding van de primaire kankerbehandeling, bij heroverweging van de nazorg één jaar na afronding van de behandeling, en indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de nazorg.
- Geadviseerd wordt om het nazorgplan van de patiënt op te nemen in elektronische databases en dossiers en te gebruiken voor interdisciplinaire overdracht, onder andere naar de huisarts.

Literatuurbespreking:

Ziekte en behandeling hebben grote gevolgen

Patiënten met kanker verkeren tijdens het diagnostische en therapeutische traject in een onzekere situatie. Er is in deze fase een grote behoefte aan duidelijke informatie. Goede mondelinge uitleg maar ook schriftelijke documentatie is hiervoor onontbeerlijk. Het heeft meerwaarde als de patiënt, naast het gesprek met de medisch specialist, voorlichting krijgt van een gespecialiseerde verpleegkundige of een verpleegkundig specialist (nurse practitioner) over het diagnostisch proces, de ziekte, behandeling en verwerking ⁸³.

Vroege gevolgen

Vroege gevolgen zijn die gevolgen die de patiënt direct na diagnose en tijdens behandeling of in de eerste periode (tot één jaar) na de behandeling ervaart. De Gezondheidsraad (2007) stelt dat tijdige behandeling door vroege signalering van ziektelast van vroege gevolgen kan verminderen. De zorg met betrekking tot vroege gevolgen valt primair onder de verantwoordelijkheid van de behandelend specialist. Uiteraard kunnen hierbij andere hulpverleners ingeschakeld worden.

Late gevolgen

Late gevolgen bij een galblaas / galwegcarcinoom zijn vrijwel altijd gerelateerd aan inadequate drainage van de galwegen. Dit kan ontstaan door verlittekening van de hepaticojejunostomie en anderzijds door recidief van de tumor, lokaal danwel gemetastaseerd.

Bij een lokaal recidief van de tumor zal de behandeling gericht zijn op adequate drainage van de galwegen met plaatsen van een biliaire metalen stent. Uit de literatuur blijkt dat obstructie klachten in de palliatieve fase zowel endoscopisch (ERCP) als percutaan (PTC) plaats kunnen vinden. Er is echter onvoldoende evidence om een voorkeur uit te spreken ²⁰.

Indien er sprake is van een recidief dan zijn er geen curatieve behandelopties meer en de behandelingen zullen gericht zijn op het palliëren van de klachten. Klachten die voorkomen zijn: jeuk, afvallen, verminderde eetlust, pijn, ascites, vermoeidheid, passageklachten ten gevolge van tumor doorgroei in het duodenum.

Medicamenteuze behandeling van jeuk wordt in de literatuur met wisselend succes beschreven ¹⁶⁶.

Behandeling van passageklachten als gevolg van tumordoorgroei kan endoscopisch dan wel chirurgisch plaatsvinden. Hierbij wordt een levensverwachting van minder dan 6 maanden aangehouden om een duodenale metalen stent te plaatsen.

In de palliatieve setting dient individueel per patiënt de overweging te worden gemaakt welke ingrepen zinvol zijn in relatie tot het verwachte resultaat. Kwaliteit van leven staat hierbij voorop.

Overweging werkgroep

Zolang onduidelijk is of de detectie van late gevolgen in een asymptomatische fase voor de patiënt gezondheidswinst oplevert, bestaat er onvoldoende rechtvaardiging om alle patiënten langdurig onder controle te houden. Het is van belang de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen te geven en hoe daarmee om te gaan. De patiënt moet geïnformeerd worden bij welke zorgverlener hij bij het optreden van deze klachten terecht kan. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van het individuele nazorgplan (zie [bijlage 10](#)).

Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard toegepast te worden. In de richtlijn [Detecteren behoefte psychosociale zorg](#) wordt een signaleringsinstrument ([de Lastmeter](#)) aanbevolen.

Bij het galblaas/galwegcarcinoom kan tevens gedacht worden aan symptoomregistratie. Hierbij dient gefocust te worden op klachten van obstructie icterus: jeuk, ontkleurde ontlasting, donkere urine, koorts (>38,5) en koude rillingen. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van het [dagboek jeuk registratie](#) (IKNL), de [Lastmeter](#), Jeuk score (bijvoorbeeld VAS score), een score om de voedingstoestand te meten (bijvoorbeeld [Must score](#)), [meten van pijnklachten](#) (bijvoorbeeld VAS-pijnscore) en gebruik maken van het Nazorgplan (zie [bijlage 10](#)).

De gespecialiseerde verpleegkundige (oncologie- of mdl-verpleegkundige) dan wel verpleegkundig specialist kan deze signalerende functie overnemen van de medisch specialist. Zij heeft daarin tevens een belangrijke taak de mantelzorger van de patiënt voor te lichten over welke observaties van belang zijn bij de patiënt.

Richtlijnen voor ondersteunende zorg

Naast de in Nazorg, [subhoofdstuk algemeen](#) genoemde niet tumorspecifieke richtlijnen op het gebied van nazorg, zijn er diverse andere richtlijnen die adequate nazorg ondersteunen. Deze richtlijnen (bijvoorbeeld op de gebieden [palliatieve zorg](#), [pijn](#), [verpleegkundige zorg](#) en [voeding](#)) zijn terug te vinden op www.oncoline.nl onder de niet-tumorspecifieke richtlijnen.

Detectie nieuwe kankermanifestaties

Aanbevelingen:

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker leidt tot winst in duur of kwaliteit van leven bij een galweg- of galblaascarcinoom.

Informeer de patiënt over de mogelijkheden en beperkingen van vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker. Eerlijkheid over de beperkingen verdient de voorkeur boven het zinloos opsporen van onbehandelbare ziekte. Het voorkomt valse hoop en gaat onnodige medicalisering tegen.

Literatuurbespreking:

Er bestaat geen literatuur die welke vorm van follow-up na resectie van een galweg- of galblaascarcinoom beschrijft of ondersteunt. Follow-up gericht op het diagnosticeren van een recidief galblaascarcinoom, recidief proximaal galwegcarcinoom of metastasen daarvan, is niet zinvol. Bij een recidief tumor van een galweg / galblaascarcinoom is er geen winst te behalen in duur of kwaliteit van leven door vroege detectie van nieuwe tumor manifestaties met curatieve behandeling en vroegdetectie leidt niet tot verandering van het behandelplan. De follow-up dient gericht te zijn op de kwaliteit van leven van de individuele patiënt. Wanneer een patiënt klachten krijgt, is diagnostiek te overwegen indien dit mogelijk consequenties heeft voor de palliatieve behandeling.

Voorlichting noodzakelijk

Het rapport van de Gezondheidsraad geeft aan dat er structurele aandacht moet zijn voor genuanceerde voorlichting over de mogelijkheden en beperkingen van vroege detectie van nieuwe manifestaties van kanker. Eerlijkheid over de beperkingen verdient de voorkeur boven het zinloos opsporen van onbehandelbare ziekte. Het voorkomt valse hoop en gaat onnodige medicalisering tegen.

Organisatie nazorg

Aanbevelingen:

Maak afspraken over de taakverdelingen voor de nazorg, die geboden wordt in het ziekenhuis, de eerste- of derdelijns instellingen.

Zorg ervoor dat bij de afronding van primaire behandeling voor de nazorg een vaste contactpersoon voor iedere patiënt aangesteld wordt. Spreek dit multidisciplinair af in het team en met de huisarts.

Informeer de patiënt wie de vaste contactpersoon in de nazorg voor hem is. Leg dit vast in het nazorgplan voor de patiënt.

Zorg voor regelmatige interdisciplinaire overdracht van informatie, zeker ook naar de huisarts, bijvoorbeeld via het nazorgplan van de patiënt.

Literatuurbespreking:

Oncologische zorg is bij uitstek multidisciplinaire zorg, die voor de herstelfase deels vanuit de kliniek en deels in de eerste- of derdelijns instellingen geboden wordt. Er blijkt geen eenduidig bewijs voor de beste taakverdeling (nazorg aangeboden door de specialist, een nurse practitioner of huisarts) en aanpak in de nazorg (persoonlijke en telefonische consulten). De behoeften van patiënten blijken ook divers. De Gezondheidsraad geeft aan dat de nazorg na de behandeling wegens kanker beter moet worden gecoördineerd. Dit sluit aan bij de aanbevelingen van de Inspectie van de Gezondheidszorg voor de kwaliteit van de oncologische zorgketen. De behandelaar en overige hulpverleners spreken bij de afronding van de tumorgerichte behandeling onderling en met de patiënt af wie de coördinatie van de (continuïteit van) nazorg op zich neemt. Het nazorgplan voor de patiënt kan fungeren als middel voor de overdracht van zorg tussen de zorgverleners betrokken in de oncologische zorglijn.

Organisatie van zorg

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat de behandeling van het galwegcarcinoom en het galblaascarcinoom dient plaats vinden in een hooggespecialiseerd centrum.

De werkgroep is van mening dat er op termijn gestreefd moet worden de (chirurgische) behandeling verplicht te registreren in de DUCA (Dutch Upper GI Cancer Audit).

Literatuurbespreking:

De medische zorg bij patiënten met een galwegcarcinoom is complex en omvat:

- de differentiële diagnostiek
- stadiëring
- preoperatieve of palliatieve drainage van de galwegen (via endoscopische of percutane route)
- preoperatieve vena portae embolisatie
- chirurgische resectie
- chemo(radio)therapeutische behandeling
- PA-beoordeling van het resectie preparaat

Dit brede scala van aandachtspunten en inzet van verschillende medische technieken vereist de input en betrokkenheid van een toegewijd multidisciplinair oncologisch team bestaande uit:

- een (interventie-)MDL arts
- een (interventie-) radioloog
- een hepato-pancreato-biliaire (HPB) chirurg
- een oncoloog
- een patholoog

Interventies bij galwegcarcinomen zoals ERCP of percutane drainage en in het bijzonder chirurgische resectie zijn hoog complexe ingrepen. Er is wetenschappelijk vastgesteld dat concentratie van zorg in hoog volume centra leidt tot significant betere uitkomsten bij hoog complexe chirurgische ingrepen zoals pancreas [77](#) [45](#) [144](#) en slokdarm resecties [82](#). Er is geen reden om aan te nemen dat dit anders is voor complexe interventies zoals leverresecties bij proximale galwegcarcinomen. Om deze reden is door de Nederlandse Vereniging van Heelkunde ook een leverresectie geclassificeerd als een hoog complexe laagvolume chirurgische behandeling waarvoor kwalitatieve voorwaarden voor de zorginstelling worden genoemd, aangevuld met een volumenorm van minimaal 20 chirurgische behandelingen per jaar (Zie [Nederlandse Vereniging van Heelkunde 2011](#)).

Omdat het galwegcarcinoom een relatief zeldzame tumor betreft met een geschatte incidentie van 1-2/100.000, treft de ziekte in Nederland een beperkt aantal van ongeveer 170-340 patiënten per jaar. Een minderheid van de patiënten komt in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie. Deze getallen maken inzichtelijk dat, om enige expertise in de behandeling van deze patiënten te verkrijgen, het zeer wenselijk is deze zorg te concentreren.

Nog zeldzamer dan het proximale galwegcarcinoom is het galblaascarcinoom met een geschatte incidentie 0,7-1/100.000 (100-170 patiënten per jaar). In de meeste gevallen betreft het een bij toeval gevonden galblaascarcinoom bij een patiënt die een cholecystectomie onderging vanwege galwegstenen. Wanneer een galblaascarcinoom zich klinisch manifesteert, bijvoorbeeld met icterus, gaat het meestal om een gevorderde tumor waarbij curatieve resectie niet mogelijk is. Eventuele chirurgische interventie omvat een oncologische resectie met eventuele partiële leverresectie (en lymfadenectomie) waardoor ook dergelijke ingrepen moeten worden beschouwd als hoog complexe laagvolume chirurgische behandeling.

Conclusies:

Het is aangetoond dat concentratie van zorg van hoog complexe laagvolume chirurgische behandeling in hoog volume centra leidt tot significant betere uitkomsten.

Lemmens 2011 [77](#); Gooikens 2011 [46](#); Van Heek 2005 [144](#); Markar 2011 [82](#)

Leverresecties zijn door de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde geclassificeerd als hoog complexe laagvolume chirurgische behandeling waarvoor kwalitatieve voorwaarden voor de zorginstelling worden

genoemd, aangevuld met een volumenorm van minimaal 20 chirurgische behandelingen per jaar.
[Nederlandse Vereniging van Heelkunde 2011](#)

Overwegingen:

Gezien de complexiteit van de ingreep, waarbij een leverresectie slechts een onderdeel is van de behandeling, lijkt het aannemelijk en redelijk om ook voor de chirurgische behandeling van het proximale galwegcarcinoom te streven naar centralisatie en een minimale volume norm van 20 chirurgische behandelingen per jaar.

Vanwege de lage incidentie van het galwegcarcinoom en de complexiteit van differentieel diagnostische en preoperatieve zorg, inclusief preoperatieve galwegdrainage en eventuele vena portae embolisatie, is het wenselijk de zorg van dergelijke patiënten te concentreren in die centra waar tevens de operatie plaats vindt.

Vanwege de lage incidentie van het symptomatische galblaascarcinoom en de mogelijke indicatie tot een re-resectie in geval van een bij toeval ontdekt galblaascarcinoom in het resectie preparaat, waarbij een kans bestaat dat in het kader van een oncologische resectie een partiële leverresectie noodzakelijk is, moeten dergelijke ingrepen worden beschouwd als hoog complexe laagvolume chirurgische behandeling waarvoor behandeling is aangewezen in een centrum.

Palliatieve zorg

Literatuurbespreking:

Er wordt verwezen naar de richtlijnen palliatieve zorg op www.pallialine.nl.

Implementatie en evaluatie

Literatuurbespreking:

Implementatie Het bevorderen van het gebruik van de richtlijn begint met een brede verspreiding, onder andere door middel van:

- het publiceren van de richtlijn op www.oncoline.nl
- het maken en verspreiden van een samenvattingskaartje
- het schrijven en aanbieden van een artikel ter publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde alsmede een samenvatting in het Nederlands Tijdschrift voor Oncologie.

Een goede verspreiding alléén is nog geen garantie voor daadwerkelijk gebruik van de richtlijn in de dagelijkse praktijk. Als aanvulling daarop ontwikkelt IKNL een implementatieplan. Dit plan bevat voor de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn een overzicht van (mogelijk) belemmerende en bevorderende factoren voor toepassing van deze aanbevelingen. Op basis hiervan beschrijft het plan de belangrijkste doelgroepen en (adviezen voor) concrete acties om implementatie te bevorderen.

Evaluatie

De lage incidentie van galweg- en galblaascarcinoom (zie hoofdstuk [Algemeen](#)) bemoeilijkt statistisch verantwoord onderzoek naar naleving van deze richtlijn op basis van indicatoren. Om deze reden wordt afgezien van een evaluatie van de richtlijn op basis van gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie ([NKR](#)).

TNM en Bismuth Corlette

Literatuurbespreking:

In 2009 verscheen de zevende editie van de TNM Classification of Malignant Tumours.

Galblaascarcinoom

Gallbladder (ICD-O C23)

Rules for Classification

The classification applies to carcinomas of gallbladder and cystic duct. There should be histological confirmation of the disease.

The following are the procedures for assessing T, N, and M categories:

T	categories Physical examination, imaging, and/or surgical exploration
N	categories Physical examination, imaging, and/or surgical exploration
M	categories Physical examination, imaging, and/or surgical exploration

Regional Lymph Nodes

Regional lymph nodes are the hepatic hilus nodes (including nodes along the common bile duct, common hepatic artery, portal vein, and cystic duct).

Coeliac, periduodenal, peripancreatic, and superior mesenteric artery node involvement is considered distant metastasis (M1).

T - Primary Tumour (zie figuur hoofdstuk [chirurgische behandeling galblaascarcinoom](#))

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour invades lamina propria or muscular layer
	T1a Tumour invades lamina propria
	T1b Tumour invades muscular layer
T2	Tumour invades perimuscular connective tissue; no extension beyond serosa or into liver
T3	Tumour perforates the serosa (visceral peritoneum) and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, extrahepatic bile ducts
T4	Tumour invades main portal vein or hepatic artery or invades two or more extrahepatic organs or structures

N - Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis (including nodes along the cystic duct, common bile duct, common hepatic artery, and portal vein)

M - Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological Classification The pT en pN categories correspond to the T and N categories.

pM1	Distant metastasis microscopically confirmed
pM0 and pMX	are not valid categories.

G Histopathological Grading

GX	Grade of differentiation cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated

G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T4	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Summary

T1	Lamina propria or muscular layer
	T1a Lamina propria
	T1b Muscular layer
T2	Perimuscular connective tissue
T3	Serosa, one organ, and/or liver
T4	Portal vein, hepatic artery, or two or more extrahepatic organs
N1	Along cystic duct, common bile duct, common hepatic artery, portal vein

Galwegcarcinoom (proximaal)**Extrahepatic Bile Ducts - Perihilar (ICD-O C24.0)****Rules for Classification**

The classification applies to carcinomas of the extrahepatic bile ducts of perihilar localization (Klatskin tumour). Included are the right, left, and the common hepatic ducts. The following are the procedures for assessing T, N, and M categories

T categories	Physical examination, imaging, and/or surgical exploration
N categories	Physical examination, imaging, and/or surgical exploration
M categories	Physical examination, imaging, and/or surgical exploration

Anatomical Sites and Subsites

Perihilar cholangiocarcinomas are tumours located in the extrahepatic biliary tree proximal to the origin of the cystic duct.

Regional Lymph Nodes

The regional nodes are the hilar and pericholedochal nodes in the hepatoduodenal ligament.

TNM Classification**T - Primary Tumour**

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue
T2a	Tumour invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue
T2b	Tumour invades adjacent hepatic parenchyma
T3	Tumour invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery
T4	Tumour invades the main portal vein or its branches bilaterally; or the common hepatic artery; or the second-order biliary radicals bilaterally; or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement

N - Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis including nodes along the cystic duct, common bile duct, common hepatic artery, and portal vein

M - Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological Classification

The pT en pN categories correspond to the T and N categories.

pN0	Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 15 or more lymph nodes. If the regional lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0
pM1	Distant metastasis microscopically confirmed
pM0 and pMX	are not valid categories.

G Histopathological Grading

GX	Grade of differentiation cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

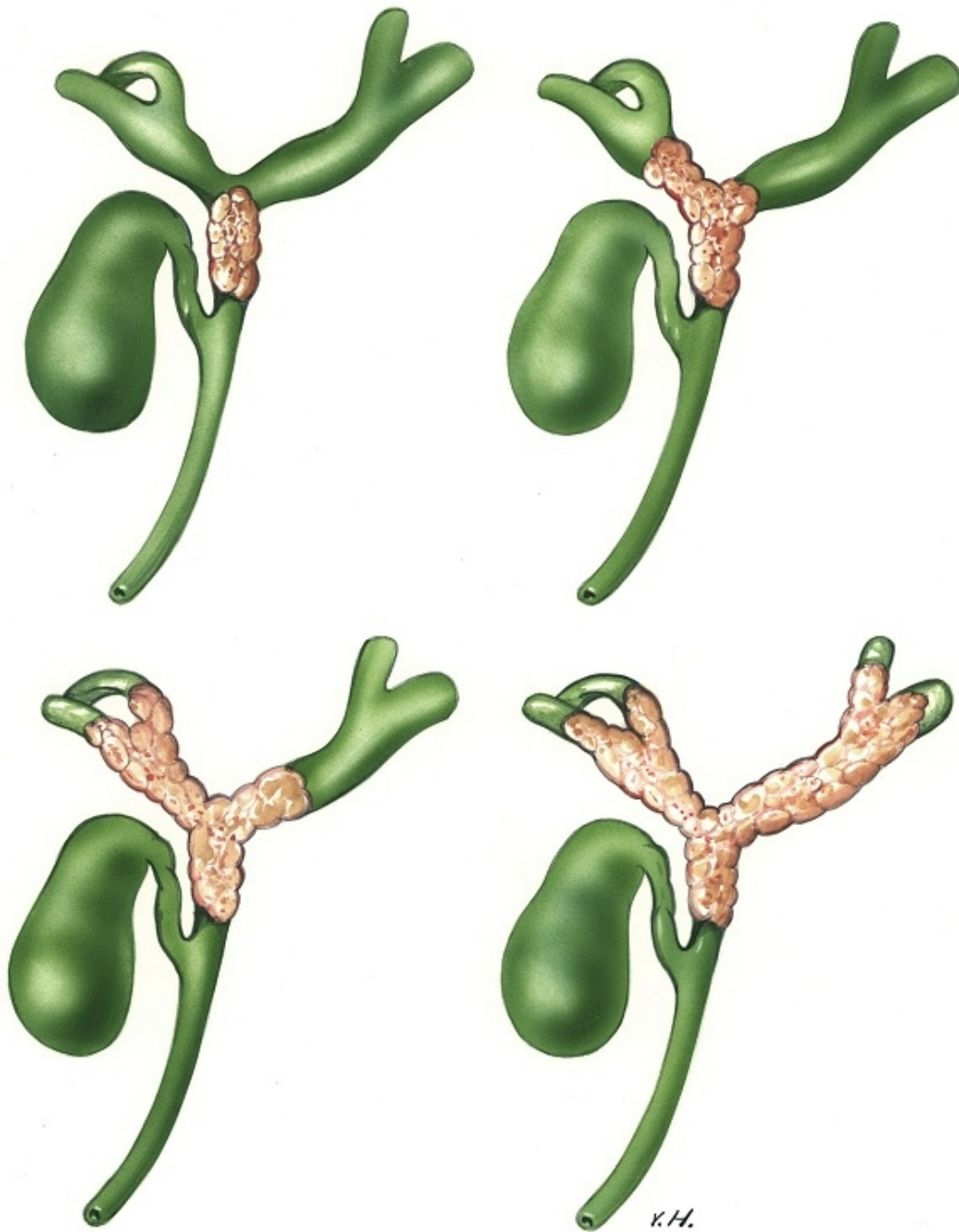
Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a, T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0, N1	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Summary

T1	Ductal wall
T2a	Beyond ductal wall
T2b	Adjacent hepatic parenchyma
T3	Unilateral branches of portal vein or hepatic artery
T4	Main portal vein; bilateral branches; common hepatic artery; second-order biliary radicals bilaterally; unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement
N1	Nodes along cystic duct, common bile duct, common hepatic artery, portal vein

Classificatie van Bismuth Corlette



Classificatie van proximale galwegcarcinomen (klatskin-tumoren) volgens Bismuth-Corlette ¹⁴⁵

type I	tumor juist distaal van de confluens van rechter en linker d. hepaticus
type II	tumor reikt voorbij de confluens tot in de linker en rechter d. hepaticus
type III	doorgroei van de tumor tot in de tweede segmentele splitsing van de linker (IIIb) of rechter (IIIa) d. hepaticus in de lever
type IV	doorgroei van de tumor tot in de tweede segmentele splitsing van de linker <i>en</i> rechter d. hepaticus in de lever

Referenties

1 - [Agrawal S](#)

Agrawal S, Sonawane RN, Behari A, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, et al. Laparoscopic staging in gallbladder cancer. [Dig Surg. 2005;22:440-5.](#)

2 - [Anderson C](#)

Anderson C, Kim R. Adjuvant therapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: a review of the literature and future directions. [Cancer Treat Rev. 2009 Jun;35\(4\):322-7.](#)

3 - [André T](#)

André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. GERCOR Group. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. [Ann Oncol. 2004;15\(9\):1339-43.](#)

4 - [André T](#)

André T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. [Br J Cancer. 2008;99\(6\):862-7.](#)

5 - [Araida T](#)

Araida T, Yoshikawa T, Azuma T, Ota T, Takasaki K, Hanyu F. Indications for pancreatoduodenectomy in patients undergoing lymphadenectomy for advanced gallbladder cancer. [J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004;11:45-9.](#)

6 - [Balachandran P](#)

Balachandran P, Agarwal S, Krishnani N, Pandey CM, Kumar A, Sikora SS, et al. Predictors of long-term survival in patients with gallbladder cancer. [J Gastrointest Surg. 2006 Jun;10\(6\):848-54.](#) PubMed PMID: 16769541.

7 - [Bartlett DL](#)

Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. [Ann Surg. 1996;224:639-46.](#)

8 - [Baton O](#)

Baton O, Azoulay D, Adam DV, Castaing D. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and longterm outcomes. [J Am Coll Surg. 2007; 204\(2\):250-60.](#)

9 - [Benoist S](#)

Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. French University Association for Surgical Research, [Am J Surg. 1998;175:118-22.](#)

10 - [Benzoni E](#)

Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U, Adani GL, Favero A, Cojutti A, et al. Resective surgery for liver tumor; a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. [Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2006; 5:526-33.](#)

11 - [Bismuth H](#)

Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. [Surg Gynecol Obstet. 1975;140\(2\):170-8.](#)

12 - [Bonet Beltrán M](#)

Bonet Beltrán M, Roth AD, Mentha G, Allal AS. Adjuvant radio-chemotherapy for extrahepatic biliary tract cancers. [BMC Cancer. 2011 Jun 24;11:267.](#)

13 - [Bonet Beltrán M](#)

Bonet Beltrán M, Allal AS, Gich I, Solé JM, Carrió I. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. [Cancer Treat Rev. 2012 Apr;38\(2\):111-9.](#)

14 - Brown KM

Brown KM, Geller DA. Porcelain gallbladder and risk of gallbladder cancer. [Arch Surg 2011; 146\(10\): 1148](#)

15 - Butte JM

Butte JM, Matsuo K, Gönen M, D'Angelica MI, Waugh E, Allen PJ, et al . Gallbladder cancer: differences in presentation, surgical treatment, and survival in patients treated at centers in three countries. [J Am Coll Surg. 2011 Jan;212\(1\):50-61](#). Epub 2010 Nov 12. PubMed PMID: 21075015.

16 - Chijiwa K

Chijiwa K, Nakano K, Ueda J et. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. [J Am Coll Surg. 2001;192:600-7](#).

17 - Chijiwa K

Chijiwa K, Yamaguchi K, Tanaka M. Clinicopathologic differences between long-term and short-term postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. [World J Surg. 1997 Jan;21\(1\):98-102](#). PubMed PMID: 8943185.

18 - Choi JY

Choi JY, Kim MJ, Lee JM, Kim KW, Lee JY, Han JK, Choi BI. Hilar Cholangiocarcinoma: Role of preoperative Imaging with Sonography, MDCT, MRI, and Direct Cholangiography. [AJR Am J Roentgenol. 2008 Nov;191\(5\):1448-57](#). Review.

19 - Chung YE

Chung YE, Kim MJ, Park YN, Lee YH, Choi JY. Staging of extrahepatic cholangiocarcinoma. [Eur Radiol. 2008 Oct;18\(10\):2182-95](#). Epub 2008 May 6. Review.

20 - Connor S

Connor S, Barron E, Redhead DN, Ireland H, Madhavan KK, Parks RW, et al. Palliation for suspected unresectable hilar cholangiocarcinoma. [Eur J Surg Onc;2007;33:341-5](#)

21 - Chryssou E

Chryssou E, Guthrie JA, Ward J, Robinson PJ. Hilar cholangiocarcinoma: MR correlation with surgical and histological findings. [Clin Radiol. 2010 Oct;65\(10\):781-8](#). Epub 2010 Jul 31.

22 - Cuberta P

Cuberta P, Gainant A, Ccchiaro G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. [Ann Surg. 1994;219:275-80](#).

23 - D'Angelica M

D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. [Ann Surg Oncol. 2009;16:806-16](#).

24 - De Bellis M

De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, Cramer H, Chappo J, McHenry L Jr, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (part 1). [Gastrointest. Endosc 2002; 56:552-61](#).

25 - DeOliveira ML

DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. [Ann Surg 2007; 245\(5\):755-62](#).

26 - Downing SR

Downing SR, Cadogan KA, Ortega G, Oyetunji TA, Siram SM, Chang DC, et al. Early-stage gallbladder cancer in the surveillance, epidemiology, and the end results database. [Arch Surg. 2011;146:734-8](#).

27 - Duffy A

Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). [J Surg Oncol. 2008;98:485-9](#).

28 - Dumonceau JM

Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, Vilmann P, Giovannini M, Frossard JL, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. [Endoscopy. 2011 Oct;43\(10\):897-912](#). Epub 2011 Aug 12.

29 - [Ebata T](#)

Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma. [Ann Surg 2003; 238: 720-7](#)

30 - [Ebata T](#)

Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nagino M. Portal Vein Embolization before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer: Current Technique and Review of 494 Consecutive Embolizations. [Dig Surg. 2012;29\(1\): 23-9](#).

31 - [Ellis PA](#)

Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, Cunningham D. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. [Eur J Cancer. 1995;31A\(10\):1594-8](#).

32 - [Erdogan D](#)

Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. [Br J Surg 2008;95:727-34](#).

33 - [Erdogan D](#)

Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Rauws EA, et al. Incidence and management of bile leakage after partial liver resection. [Dig Surg 2008; 25:60-6](#).

34 - [Etala E](#)

Etala E. Gallbladder cancer. [Prensa Med Argent 1967; 54\(28\): 1479-84](#).

35 - [Fong Y](#)

Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after noncurative intervention. [Ann Surg. 2000;232:557-69](#)

36 - [Friman S](#)

Friman S, Foss A, Isoniemi H, Olausson M, Höckerstedt K, Yamamoto S, et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: selection is essential for acceptable results. [Scand J Gastroenterol. 2011;46:370-5](#).

37 - [Fuks D](#)

Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. [World j Surg 2011;35:1887-97](#)

38 - [Furukawa H](#)

Furukawa H, Ikuma H, Asakura-Yokoe K, Uesaka K. Preoperative staging of biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose PET: prospective comparison with PET+CT, MDCT and histopathology. [Eur Radiol. 2008 Dec;18\(12\):2841-7](#). Epub 2008 May 29.

39 - [Gerhards MF](#)

Gerhards MF, van Gulik TM, González González D, Rauws EA, Gouma DJ. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma. [World J Surg. 2003 Feb;27\(2\):173-9](#).

40 - [Giuliani F](#)

Giuliani F, Gebbia V, Maiello E, Borsellino N, Bajardi E, Colucci G, Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. Gemcitabine and cisplatin for inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas: a multicenter phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). [Ann Oncol. 2006;17 Suppl 7:vii73](#).

41 - [Goldin RD](#)

Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. [Histopathology 2009;55:218-29](#).

42 - González González D

González González D, Gouma DJ, Rauws EA, van Gulik TM, Bosma A, et al. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. [Ann Oncol. 1999;10:215-20.](#)

43 - Goere D

Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, Carrere N, Sibert A, Vilgrain V et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. [Surg Endosc 2006; 20\(5\):721-5.](#)

44 - Goetze TO

Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. [Surg Endosc. 2010;24:2156-64.](#)

45 - Goetze TO

Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German registry. [Surg Endosc. 2012 May;26\(5\):1382-9. Nov 17. \[Epub ahead of print\].](#)

46 - Gooiker GA

Gooiker GA, van der Geest LG, Wouters MW, Vonk M, Karsten TM, Tollenaar RA, et al. Quality improvement of pancreatic surgery by centralization in the western part of the Netherlands. [Ann Surg Oncol. 2011; 18:1821-9.](#)

47 - Gourgiotis A

Gourgiotis A, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. [Am J Surg. 2008;196:252-6.](#)

48 - Hejna M

Hejna M, Pruckmayer M, Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature. [Eur J Cancer.1998 ;34:977-86.](#)

49 - Harder J

Harder J, Riecken B, Kummer O, Lohrmann C, Otto F, Usadel H, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. [Br J Cancer. 2006;95\(7\):848-52.](#)

50 - Hoekstra LT

Hoekstra LT, van Gulik TM, Gouma DJ, Busch OR. Posthepatectomy bile leakage: How to manage. [Dig Surgery 2012; 29\(1\): 48-53.](#)

51 - Horgan AM

Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. [J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30\(16\):1934-40. Epub 2012 Apr 23.](#)

52 - Huang CS

Huang CS, Lien HH, Jeng JY, Huang SH. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of polypoid lesions of the gallbladder. [Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2001;11:242-7.](#)

53 - Hueman MT

Hueman MT, Vollmer CM Jr, Pawlik TM. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. [Ann Surg Oncol. 2009;16:2101-15.](#)

54 - Ikeyama T

Ikeyama T, Nagino M, Oda K, Ebata T, Nishio H, Nimura Y. Surgical approach to Bismuth type I and II hilar cholangiocarcinoma. [Ann Surg 2007; 246: 1052-7.](#)

55 - Isambert M

Isambert M, Leux C, Metairie S, Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? [J Visc Surg. 2011;148:e77-84.](#)

56 - Ito K

Ito K, Ito H, Allen PJ, Gonen M, Klimstra D, D'Angelica MI, Fong Y, et al. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma. [Ann Surg 2010; 251: 675-81](#)

57 - Jarnagin WR

Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. [Ann Surg 2001; 234\(4\):507-17](#)

58 - Jin K

Jin K, Lan H, Zhu T, He K, Teng L. Gallbladder carcinoma incidentally encountered during laparoscopic cholecystectomy: how to deal with it. [Clin Transl Oncol. 2011;13:25-33](#)

59 - Joseph S

Joseph S, Connor S, Garden OJ. Staging laparoscopy for cholangiocarcinoma. [HPB 2008; 10: 116-9.](#)

60 - Kawasaki S

Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer. Application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. [Ann Surg 2003; 238: 84-92.](#)

61 - Khan ZS

Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder. [Arch Surg 2011; 146\(10\): 1143-7.](#)

62 - Kim JH

Kim JH, Kim WH, Yoo BM, Kim JH, Kim MW. Should we perform surgical management in all patients with suspected porcelain gallbladder? [Hepatogastroenterology 2009; 56\(93\): 943-5.](#)

63 - Kitagawa Y

Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: Audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. [Ann Surg 2001; 233: 385-92.](#)

64 - Kloek JJ

Kloek JJ, van Delden OM, Erdogan D, ten Kate FJ, Rauws EA, Busch OR, et al. Differentiation of malignant and proximal bile duct strictures: The diagnostic dilemma. [World J Gastroenterol 2008; 14:5032-8.](#)

65 - Kloek JJ

Kloek JJ, Ten Kate FJ, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Surgery for extrahepatic cholangiocarcinoma: predictors of survival. [HPB \(Oxford\) 2008; 10\(3\):190-5.](#)

66 - Kloek JJ

Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, Rauws EA, van Delden OM, Lameris JS, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. [J Gastrointest Surg 2010 Jan;14\(1\):119-25.](#)

67 - Kobayashi A

Kobayashi A, Oda T, Fukunaga K, Sasaki R, Ohkohchi N. Invasion of the hepatic artery is a crucial predictor of poor outcomes in gallbladder carcinoma. [World J Surg. 2012 Mar;36\(3\):645-50.](#) PubMed PMID: 22270983.

68 - Koga A

Koga A, Watanabe K, Fukuyama T, et al. Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder. [Arch Surg 1988;123:26-9.](#)

69 - Kondo S

Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. [Br J Surg. 2000;87:418-22.](#)

70 - Kopek N

Kopek N, Holt MI, Hansen AT, Høyer M. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. [Radiother Oncol. 2010 Jan;94\(1\):47-52.](#)

71 - Kosuge T

Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. [Ann Surg. 1999 Nov;230\(5\):663-71.](#)

72 - Kozuka S

Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, et al. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. [Cancer 1982; 50: 2226-34.](#)

73 - Kubota K

Kubota K, Bandai Y, Noie T, et al. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy. [Surgery. 1995;117:481-7.](#)

74 - Lai EC

Lai EC, Lau WY. Gallbladder cancer – a comprehensive review. [Surgeon. 2008;6:101-10.](#)

75 - Lee KF

Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. [Am J Surg. 2004;188:186-90.](#)

76 - Lee SE

Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. [World J Gastroenterol. 2011;17:174-80.](#)

77 - Lemmens VE

Lemmens VE, Bosscha K, van der Schelling G, Brenninkmeijer S, et al. Improving outcome for patients with pancreatic cancer through centralization. [Br J Surg. 2011 Oct;98\(10\):1455-62.](#)

78 - Leung UC

Leung UC, Wong PY, Roberts RH, Koea JB. Gall bladder polyps in sclerosing cholangitis: does the 1-cm rule apply? [ANZ J Surg 2007;77:355-7.](#)

79 - Li N

Li N, Liu C, Bi W, Lin X, Jiao H, Zhao P. MRCP and 3D LAVA imaging of extrahepatic cholangiocarcinoma at 3T MRI. [Clin Radiol. 2012 Jun;67\(6\):579-86. doi: 10.1016/j.crad.2011.10.016. Epub 2011 Dec 3](#)

80 - Maker AV

Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, Kuk D, Gonen M, Fong Yet al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? [Ann Surg Oncol. 2012;19:409-17.](#)

81 - Manzione L

Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. [Oncology. 2007;73\(5-6\):311-5.](#)

82 - Markar SR

Markar SR, Karthikesalingam A, Thrumurthy S, Low DE. Volume-Outcome Relationship in Surgery for Esophageal malignancy: Systematic Review and Meta-analysis 2000-2011. [J Gastrointest Surg. 2012 May;16\(5\):1055-63.](#)

83 - Melville A

Melville A. Better quality of care for UGI cancer patients. [Nurs Times 2001; 97:36-7](#)

84 - Mihalache F

Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, Acalovschi M. Survival and Quality of Live of cholangiocarcinoma patients: a prospective study over a 4 year period. [J Gastrointestin Liver Dis:2010\(9\):19\(3\):285-90.](#)

85 - Miller G

Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. [Eur J Surg Oncol. 2008;34:306-12](#)

86 - Miyazaki M

Miyazaki M, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: Does it work or not? [Surgery 2007; 141: 581-8.](#)

87 - Mohamadnejad M

Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, LeBlanc JK, Pitt HA, House MG, et al. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. [Gastrointest Endosc 2011;73:71-8](#)

88 - Momm F

Momm F, Schubert E, Henne K, Hodapp N, Frommhold H, Harder J, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for Klatskin tumours. [Radiother Oncol. 2010 Apr;95\(1\):99-102.](#) Epub 2010 Mar 26. PubMed PMID: 20347169.

89 - Morganti AG

Morganti AG, Trodella L, Valentini V, Montemaggi P, Costamagna G, Smaniotto D, et al. Combined modality treatment in unresectable extrahepatic biliary carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Mar 1;46\(4\):913-9.](#)

90 - Murakami Y

Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, et al . Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection. [J Gastrointest Surg. 2011 Jun;15\(6\):1007-16.](#) Epub 2011 Mar 10. PubMed PMID: 21547707.

91 - Nagino M

Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer: Surgical Outcome and Long-term Follow-Up. [Ann Surg 2006; 243\(3\): 364-72.](#)

92 - Negi SS

Negi SS, Singh A, Chaudhary A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio? [J Gastrointest Surg. 2011 Jun;15\(6\):1017-25.](#) Epub 2011 Apr 13. PubMed PMID: 21487831.

93 - Nehls O

Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, Hofheinz RD, Hass HG, Horger MS, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. [Br J Cancer. 2008;98\(2\):309-15.](#)

94 - Neuhaus P

Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. [Ann Surg 1999; 230\(6\):808-18.](#)

95 - Neuhaus P

Neuhaus P, Thelen A. Radical surgery for right-sided klatskin tumor. [HPB \(Oxford\) 2008; 10\(3\):171-3.](#)

96 - Nimura Y

Nimura Y. Preoperative biliary drainage before resection for cholangiocarcinoma (Pro). [HPB \(Oxford\). 2008;10\(2\):130-3.](#)

97 - Okusaka T

Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. [Br J Cancer. 2010;103\(4\):469-74](#)

98 - Ouchi K

Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y, Organizing Committee, The 30th Annual Congress of the Japanese Society of Biliary Surgery.. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. [J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2002;9:256-60](#)

99 - Park HS

Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, Han JK, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography [AJR Am J Roentgenol. 2008 Feb;190\(2\):396-405.](#)

100 - Park JY

Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. [J Gastroenterol Hepatol 2009;24:219–22.](#)

101 - Park J

Park J, Kim MH, Kim KP, Park do H, Moon SH, Song TJ, et al. Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy: A Large-Scale Observational Study. [Gut Liver. 2009 Dec;3\(4\):298-305.](#)

102 - Park JS

Park JS, Yoon DS, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Chi HS, Kim BR. Actual recurrence patterns and risk factors influencing recurrence after curative resection with stage II gallbladder carcinoma. [J Gastrointest Surg. 2007 May;11\(5\):631-7.](#)

103 - Park SH

Park SH, Park YH, Lee JN, Bang SM, Cho EK, Shin DB, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. [Cancer. 2006;106\(2\):361-5.](#)

104 - Pawlik TM

Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, et al. Incidence finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. [J Gastrointest Surg. 2007;11:1478-87.](#)

105 - Pawlik TM

Pawlik TM, Choti MA. Biology dictates prognosis following resection of gallbladder carcinoma: sometimes less is more. [Ann Surg Oncol 2009;16:787-8.](#)

106 - Pearlstone DB

Pearlstone DB, Mansfield PF, Curley SA, Kumparatana M, Cook P, Feig BW. et al. Laparoscopy in 533 patients with abdominal malignancy. [Surgery. 1999;125:67-72.](#)

107 - Persley KM

Persley KM. Acalculous cholecystitis, cholesterolosis, adenomyomatosis, and polyps of the gallbladder. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. Philadelphia (PA): Saunders; 2006. p. 1450–6.

108 - Petrowsky H

Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. [J Hepatol. 2006 Jul;45\(1\):43-50.](#) Epub 2006 Apr 19.

109 - Piehler JM

Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. [Surg Gynecol Obstet. 1978;147:929-42.](#)

110 - Pilgrim C

Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. [Eur J Surg Oncol. 2009;35:903-7.](#)

111 - Polistina FA

Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, Francescon P, Scalchi P, Febbraro A, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. [Radiother Oncol. 2011 May;99\(2\):120-3.](#) Epub 2011 May 27. PubMed PMID: 21621289

112 - Rahbari NN

Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). [Surgery 2011; 149\(5\): 713-24.](#)

113 - Rao S

Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Daniel F, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. [Br J Cancer. 2005;92\(9\):1650-4.](#)

114 - Ricardo AE

Ricardo AE, Feig BW, Ellis LM et al. Gallbladder cancer and trocar site recurrences. [Am J Surg. 1997;174:619-22.](#)

115 - Robles R

Robles R, Figueras J, Turrion VS, Margarit C, Moya A, Varo E, et al. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. [Ann Surg. 2004;239:265-71.](#)

116 - Rosen CB

Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. [Transpl Int. 2010;23:692-7.](#)

117 - Ruys AT

Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? [Ann Surg Oncol. 2011 Sep;18\(9\):2647-53.](#)

118 - Ruys et al

Ruys AT, Bennink RJ, van Westreenen HL, Engelbrecht MR, Busch OR, Gouma DJ, et al. FDG-positron emission tomography/computed tomography and standardized uptake value in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. [HPB \(Oxford\). 2011 Apr;13\(4\):256-62](#)

119 - Sasaki R

Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, Takeda Y, Hoshikawa K, Takahashi M et al. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer – from the perspective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. [World J Surg. 2006;30\(1\):36-42.](#)

120 - Schreckenbach T

Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C. Posthepatectomy liver failure. [Dig Surg 2012; 29\(1\): 79-85.](#)

121 - Sewnath ME

Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. [Ann Surg 2002; 236:17-27.](#)

122 - Seyama Y

Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T et al. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. [Ann Surg 2003; 238\(1\):73-83.](#)

123 - Shih SP

Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD, Pitt HA, Choti MA, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. [Ann Surg. 2007;245:893-901.](#)

124 - Shinkai H

Shinkai H, Kimura W, Muto T. Surgical indications for small polypoid lesions of the gallbladder. [Am J Surg 1998;175:114-7.](#)

125 - Shirai Y

Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K et al. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. [Ann Surg. 1992;215:326-31.](#)

126 - Shirai Y

Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K, Hatakeyama K. Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder carcinoma: long term results. [Cancer. 1997;80:1904-09.](#)

127 - Skipworth JR

Skipworth JR, Olde Damink SW, Imber C, Bridgewater J, Pereira SP, Malagó M. Review article: surgical, neo-adjuvant and adjuvant management strategies in biliary tract cancer. [Aliment Pharmacol Ther. 2011 Nov;34\(9\):1063-78.](#)

128 - Stephen AE

Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. [Surgery 2001; 129\(6\): 699-703.](#)

129 - Sun CD

Sun CD, Zhang BY, Wu LQ, Lee WJ. Laparoscopic cholecystectomy for treatment of unexpected early-stage gallbladder cancer. [J Surg Oncol. 2005;91:253-57.](#)

130 - Sudan DL

Sudan D, DeRoover A, Chinnkotla S, Fox I, Shaw B Jr, McCashland T, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. [Am J Transplant. 2002;2:774-9.](#)

131 - Takada T

Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al; Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. [Cancer. 2002 Oct 15;95\(8\):1685-95.](#)

132 - Terzi C

Terzi C, Sokmen S, Seckin S, Albayrak L, Uğurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. [Surgery 2000;127: 622-7.](#)

133 - Thongprasert S

Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. [Ann Oncol. 2005;16\(2\):279-81.](#)

134 - Tillemann EH

Tillemann EH, de Castro SM, Busch OR, Bemelman WA, Van Gulik TM, Obertop H, et al. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. [J Gastrointest Surg. 2002 May-Jun;6\(3\):426-30](#); discussion 430-1.

135 - Towfigh S

Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. [Am Surg 2001; 67\(1\):7-10.](#)

136 - Valle JW

Valle JW, Wasan H, Johnson P, Jones E, Dixon L, Swindell R, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study. [Br J Cancer. 2009;101\(4\):621-7.](#)

137 - Valle J

Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. [N Engl J Med. 2010;362\(14\):1273-81.](#)

138 - Van den Broek MA

Van den Broek MA, Olde Damink SW, De Jong CH, Lang H, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathopathology, risk factors and treatment. [Liver Int 2008; 28:767-80.](#)

139 - Van der Gaag NA

Van der Gaag NA, Kloek JJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ. Preoperative biliary

drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. [J Gastrointest Surg. 2009 Apr;13\(4\):814-20.](#)

140 - Van der Gaag NA

Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. [N Engl J Med. 2010 Jan 14;362\(2\):129-37.](#)

141 - Van Gulik TM

Van Gulik TM, Gouma DJ. Changing perspectives in the assessment of resectability of hilar cholangiocarcinoma. [Ann Surg Oncol. 2007 Jul;14\(7\):1969-71.](#)

142 - Van Gulik TM

Van Gulik TM, Dinant S, Busch OR, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. New surgical approaches to the Klatskin tumour. [Aliment Pharmacol Ther 2007; 26 Suppl 2:127-32.](#)

143 - Van Gulik TM

Van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch OR, van Tienhoven GJ, Lameris JS, Rauws EA, Gouma DJ. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. [Eur J Surg Oncol 2011; 37\(1\): 65-71.](#)

144 - van Heek NT

van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. [Ann Surg. 2005;242:781-8.](#)

145 - Velde CJH van de

Velde CJH van de, Krieken JHJM van, Mulder PHM de, Vermorken JB. Oncologie, 7e dr. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005.

146 - Vern-Gross TZ

Vern-Gross TZ, Shivnani AT, Chen K, Lee CM, Tward JD, MacDonald OK, et al. Survival outcomes in resected extrahepatic cholangiocarcinoma: effect of adjuvant radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Sep 1;81\(1\):189-98](#)

147 - Vilgrain V

Vilgrain V. Staging cholangiocarcinoma by imaging studies. [HPB \(Oxford\). 2008;10\(2\):106-9.](#)

148 - Wagner AD

Wagner AD, Buechner-Steuvel P, Moehler M, Schmalenberg H, Behrens R, Fahlke J, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and 5-FU in advanced bile duct and gallbladder carcinoma: two parallel, multicentre phase-II trials. [Br J Cancer. 2009;101\(11\):1846-52.](#)

149 - Wakai T

Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. [Cancer 2005; 103: 1210-6.](#)

150 - Weber A

Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. [World J Gastroenterol. 2008 Jul 14;14\(26\):4131-6.](#) Review.

151 - Weber A

Weber A, Roland M Schmid, Christian Prinz. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. [World J Gastroenterol 2008 July 14; 14\(26\): 4131-6](#)

152 - Weber SM

Weber SM, DeMatteo RP, Fong y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Staging laparoscopy in patients with extra-hepatic biliary carcinoma. [Ann Surg. 2002;235:392-9.](#)

153 - Yamaguchi K

Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K, Tanaka M. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. [Br J Surg. 1997 Feb;84\(2\):200-4](#). PubMed PMID: 9052434.

154 - [Ten Hoopen-Neumann](#)

Ten Hoopen-Neumann H, Gerhards MF, van Gulik TM, Bosma A, Verbeek PC, Gouma DJ. Occurrence of implantation metastases after resection of Klatskin tumors. [Dig Surg 1999; 16\(3\):209-13](#).

155 - [Fuks D](#)

Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. [World J Surg 2011;35:1887-97](#)

156 - [Z'graggen K](#)

Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA et al. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. [Surgery. 1998;124:831-8](#)

157 - [Dinant S](#)

Dinant S, Gerhards MF, Busch OR, Obertop H, Gouma DJ, van Gulik TM. The importance of complete excision of the caudate lobe in resection of hilar cholangiocarcinoma. [HPB \(Oxford\) 2005; 7\(4\):263-7](#).

158 - [Ito F](#)

Ito F, Cho CS, Rikkers LF, Weber SM. Hilar cholangiocarcinoma: current management. [Ann Surg 2009; 250\(2\):210-8](#).

159 - [Balachandran P](#)

Balachandran P, Agarwal S, Krishnani N, Pandey CM, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Predictors of long-term survival in patients with gallbladder cancer. [J Gastrointest Surg. 2006 Jun;10\(6\):848-54](#). PubMed PMID: 16769541.

160 - [Murakami Y](#)

Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, S, et al. Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection. [J Gastrointest Surg. 2011 Jun;15\(6\):1007-16](#). Epub 2011 Mar 10. PubMed PMID: 21547707.

161 - [Goetze TO](#)

Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German Registry. [Surg Endosc. 2012 May;26\(5\):1382-9](#). Epub 2011 Nov 17. PubMed PMID: 22089259.

162 - [King PM](#)

King PM, Blazeby JM, Gupta J, Alderson D, Moorghen M. Upper gastrointestinal cancer pathology reporting: a regional audit to compare standards with minimum datasets. [J Clin Pathol. 2004 Jul;57\(7\):702-5](#).

163 - [collective review](#)

No authors listed. Collective review of 503 cases of small polypoid lesions (less than 20mm in maximum diameter) of the gallbladder: size distribution in various diseases and the depth of carcinomatous invasion, [Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi](#) 1986;83:2086-7

164 - [Yang HL](#)

Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. [Br J Surg](#) 1992;79:227-9.

165 - [Zielinski MD](#)

Zielinski MD, Atwell TD, Davis PW, Kendrick ML, Que FG. Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics. [J Gastrointest Surg](#) 2009;13:19-25.

166 - [Kremer AE](#)

Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Puhl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. [Drugs](#). 2008;68(15):2163-82

Bijlagen

1. Leden van de werkgroep

Naam	Functie	Werkplek	Vereniging
Prof. dr. T.M. van Gulik, <i>voorzitter</i>	Chirurg	AMC, Amsterdam	NVvH
prof.dr. M.J. Bruno	MDL-arts	EMC, Rotterdam	NVMDL
Mw. prof.dr. A.S.H. Gouw	Patholoog	UMCG, Groningen	NVVP
Dr. E. v.d. Linden	Radioloog	MCH, Den Haag	NVvR
Mw. dr. I.D. Nagtegaal	Patholoog	UMC St Radboud, Nijmegen	NVVP
Mw. A. Ormeling	Patiëntenvertegenwoordiger	NFK	NFK
Mw. C. Pek	Nurse-practioner	EMC, Rotterdam	V&VN
Prof. dr. D.J. Richel	Internist-oncoloog	AMC, Amsterdam	NIV
H.J. Roelants	Patiëntenvertegenwoordiger	NFK	NFK
Mw. A. Schoorlemmer	Verpleegkundig consulent	AMC, Amsterdam	V&VN
Dr. E. Sieders	Chirurg	UMCG, Groningen	NVVH
Dr. G. van Tienhoven	Radiotherapeut-oncoloog	AMC, Amsterdam	NVRO
drs. J.J.F. de Groot, <i>procesbegeleider</i>	Adviseur richtlijnen	IKNL loc. Maastricht	
Mw. S. Janssen-van Dijk	Secretaresse	IKNL loc. Rotterdam	

2. Onafhankelijkheid werkgroepleden

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben door middel van het invullen van een belangenverklaring verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

3. Betrokken verenigingen/instanties

Initiatief en organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland

Mandaterende verenigingen/instanties

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

Autoriserende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie (V&VN Oncologie)

Instemmende verenigingen

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

4. Uitgangsvragen

Uitgangsvragen voor zowel galweg- als galblaascarcinoom: 1. Welke organisatie van zorg wordt aanbevolen bij patiënten met wezenlijke verdenking op proximaal galweg- of galblaascarcinoom?

1. 2a. Is het nemen van een biopsie noodzakelijk voor diagnosestelling van proximale galweg- of galblaascarcinoom? 2b. Welke preoperatieve voorbereiding en/of behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom?
2. 3a. Wat is de optimale beeldvorming voor diagnosestelling van proximale galweg- of galblaascarcinoom?
3. 3b. Welke beeldvormende techniek resulteert in de meest accurate stadiëring bij patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom?
4. 4. Voor welke patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom wordt chirurgische resectie geadviseerd?
5. 5a. Welke chirurgische behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom?
6. 5b. Welke adjuvante behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom na chirurgische resectie?
7. 5c. Welke follow-up wordt geadviseerd bij patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom na chirurgische resectie?
8. 5d. Welke items moeten aan bod komen in de pathologie verslaglegging bij patiënten met verdenking op proximale galweg- of galblaascarcinoom?
9. 6a. Welke niet-chirurgische behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom?
10. 6b. Welke follow-up wordt geadviseerd bij patiënten met proximale galweg- of galblaascarcinoom na niet-chirurgische behandeling?

Uitgangsvragen voor galblaascarcinoom

7. Welke behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met een incidenteel gevonden galblaascarcinoom?
8. Welke behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met een poliep of dysplasie in de galblaas?

5. Zoekstrategie

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en aanbevelingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

De richtlijn is ontwikkeld (zie ook hoofdstuk [Algemeen](#)) volgens de methodiek van consensus based richtlijnontwikkeling. Hierbij zijn alle stappen van de evidence based methodiek doorlopen. Het enige verschil bestaat in het feit dat de literatuur door de experts in de werkgroep is gezocht en besproken, in plaats van dat deze systematisch is gezocht, beoordeeld, gewogen en samengevat door methodologische experts. Gezien de geringe incidentie van deze tumorsoort en mede daardoor beperkt beschikbare onderzoeksliteratuur zou het toepassen van de kostbare evidence based methodiek een beperkt rendement opleveren.

Zoekstrategie

De volledigheid van de door de werkgroep leden samengestelde lijst met referenties werd gewaarborgd met een aanvullende beperkte literatuursearch vanuit het IKNL. Er werd gezocht in de database Pubmed naar artikelen in het Engels of Nederlands.

Betreft uitgangsvraag 7 (*Welke behandeling wordt geadviseerd bij patiënten met een incidenteel gevonden galblaascarcinoom?*) werd een specifieke zoekstrategie uitgezet. De volgende syntax werd op 16 januari 2012 gehanteerd:

Search: (("Therapeutics"[Mesh]) OR (((("Drug Therapy"[Mesh]) OR "General Surgery"[Mesh]) OR "Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) OR (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR "Endoscopy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR "Chemoradiotherapy, Adjuvant"[Mesh])) OR (chemothera) OR (surg*)) AND (((("Gallbladder"[Mesh]) OR (gallbladder) OR (gall-bladder) OR (gall bladder)) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer) OR (carcinom*) OR (tumor) OR (tumour) OR (neoplasm*) OR (malignan*)) OR ("Gallbladder Neoplasms"[Mesh])) AND ("incidental findings"[MeSH Terms] OR incidental finding[Text Word]) Limits: English, Dutch; geen tijdvak gespecificeerd.*

Deze zoekstrategie leverde een lijst met 91 items op die, na een handmatige selectie, werd aangeboden aan de werkgroep.

Daarnaast is een brede zoekstrategie ten uitvoer gebracht op 22 januari 2012. Daarbij werd de volgende

syntax gehanteerd:

(bile duct) OR (*biliar**) OR ("*Bile Ducts*"[Mesh]) OR ("*Biliary Tract*"[Mesh]) OR ("*Gallbladder*"[Mesh]) OR (*gallbladder*) OR (*gall-bladder* OR (*gall bladder*))) AND ("*Neoplasms*"[Mesh]) OR (*cancer*) OR (*carcinom**) OR (*tumor* OR (*tumour* OR (*neoplasm**) OR (*malignan**))) OR ("*Bile Duct Neoplasms*"[Mesh]) OR ("*Biliary Tract Neoplasms*"[Mesh]) OR ("*Klatskin's Tumor*"[Mesh]) OR (*cholangiocarcinoma*) OR ("*Cholangiocarcinoma*"[Mesh]) AND ("*meta-analysis*"[pt] AND (*english*[la] OR (*dutch*[la])) OR "*meta-anal*"[tw] OR "*metaanal*"[tw] OR ("*quantitativ* review*"[tw] OR "*quantitative* overview*"[tw]) OR ("*systematic* review*"[tw] OR "*systematic* overview*"[tw]) OR ("*methodologic* review*"[tw] OR "*methodologic* overview*"[tw]) OR ("*review*"[pt] AND "*medline*"[tw] AND (*english*[la] OR (*dutch*[la])) OR (*randomized controlled trial*[pt] OR (*controlled clinical trial*[pt] OR (*randomized*[tiab] OR (*placebo*[tiab] OR (*clinical trials as topic*[mesh:noexp] OR (*randomly*[tiab] OR (*trial*[tij] NOT (*animals*[mh] NOT (*humans*[mh] AND (*last 5 years*"[PDat])))) NOT (((*Pancreatic Neoplasms*"[Mesh]) AND (*pancrea**)))) NOT (((*Lung Neoplasms*"[Mesh]) AND (*lung cancer*)))) NOT ("*Liver Neoplasms*"[Mesh])) NOT ("*Neoplasm Metastasis*"[Mesh])) NOT ("*Palliative Care*"[Mesh])

Limits: English, Dutch; literatuur niet ouder dan vijf jaar.

De 293 referenties werden handmatig geclusterd per type uitgangsvraag en aangeboden aan de werkgroepleden.

6. Actualisatie

De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren toetst daarom jaarlijks de actualiteit van de richtlijn. Het bestuur van deze landelijke werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om de behoefte voor herziening van de huidige richtlijn bij de beroepsgroepen te peilen. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2017 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd voor een herziene versie van de richtlijn.

7. Houderchap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

8. Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

9. Verantwoording

Het Integraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- **Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- **Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- **Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- **Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- **Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- **Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

10. Voorbeeld Nazorgplan Oncologie

Doel nazorgplan

Het nazorgplan wordt in de nazorg ingezet voor:

- informatieverstrekking aan de patiënt
- signalering, begeleiding en behandeling van problemen en gevolgen van kanker(behandeling)
- monitoring van ziekte en gevolgen
- zelfzorg van de patiënt
- verslaglegging
- interdisciplinaire overdracht

Inhoud nazorgplan

De onderdelen van het nazorgplan zijn (in ieder geval):

- Samenvatting van de behandeling
- De afspraken voor nazorg gericht op vroeg detectie van nieuwe manifestaties van kanker
- Beschrijving van de (voorkomende) gevolgen van kanker en de behandelingen, die al bij beëindiging van de behandeling opgetreden kunnen zijn of pas later manifest worden
- Informatie over gezondheidsgedrag en leefstijl
- Informatie over de effecten van de kanker en de behandeling op de kwaliteit van leven: fysiek, psychisch en sociaal
- Informatie over nazorginterventies en -voorzieningen
- Informatie over werkhervatting en financiële gevolgen
- Informatie over de betreffende zorgverleners bij specifieke problemen

Maatwerk

Het nazorgplan Galweg/Galblaascarcinoom is een algemeen plan voor de patiëntenpopulatie met kanker van de galblaas of galwegen. Dit zal:

- op de behandellocaties verder uitgewerkt moeten worden, aangevuld met lokale informatie, materialen en middelen en informatie over lokale voorzieningen en interventies, plus de afspraken over de taakverdeling tussen de verschillende betrokken zorgverleners
- per patiënt individueel op maat gemaakt moeten worden
- opgenomen moeten worden in het digitale patiëntendossier

Momenten voor nazorgplan in de zorglijn (zie figuur Nazorg in zorgpad)

Het Nazorgplan dient besproken en op maat gemaakt te worden in een consultatie op ten minste de volgende momenten:

1. bij ontslag uit het ziekenhuis
2. bij de afronding van de primaire kankerbehandeling
3. bij heroverweging van de nazorg één jaar na afronding van de behandeling
4. indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de nazorg

Literatuur

Richtlijn Herstel na kanker, IKNL 2011

11. Protocol CT techniek**CT techniek**

Er moet worden gestreefd naar dunne collimatie (0,5-0,625mm) en een lage pitch (< 1). Bij voorkeur moet 120 kV worden gebruikt en de buisstroom worden gemoduleerd met volumetrische modulatie techniek (gemiddelde buisbelasting in scan 200-300 mAs). Beeldreconstructie met zowel dunne (1-2 mm) als dikkere (3-5 mm) overlappende sneden. Indien voorhanden kan de beeldreconstructie met Iteratieve Reconstructie worden gedaan, om de stralingsdosis te beperken. Coronale en sagittale MPR reconstructies (2-3mm) kunnen beter inzicht geven in de anatomie en de diagnostische zekerheid doen toenemen.

Jodiumhoudend contrastmiddel moet via een contrastinjectie pomp worden toegediend in voldoende dosis (125-150 ml contrastmiddel met een concentratie van 300-400 mg/ml (streef naar een Jodiumdosis van 40-45 gram in een standaard (70-80kg) patiënt (ca. 600 mg/kg); meer bij overgewicht, minder bij ondergewicht). Betreffende de toedieningssnelheid is 3ml/s veelal goed.

Scan tenminste tijdens de laat-arteriele fase (35 s na aankomst van contrastmiddel in de abdominale aorta) en tijdens de portaal-veneuze fase (60s na aankomst van contrastmiddel in de abdominale aorta). De meerwaarde van een delayed scan van de lever en galwegen 15 minuten na start van contrastinjectie bij galwegtumoren is dubieus.

Een voorbeeld voor een 64-channel CT wordt hieronder gegeven:

Series	kV	Gem mAs	collimatie	coupedikte	increment
Laat-arterieel	120	250-300	64 x 0.5-0.625 mm	1-2 mm* 3-5mm	1 mm* 3-5mm
Portaal-veneus	120	200-250	64 x 0.5-0.625 mm	1-2 mm* 3-5mm	1 mm* 3-5mm
Planning					
Tracking aorta thv L2			drempel	150 HU	
Bovenrand lever-onderrand	L4		35 sec		
Bovenrand lever-onderrand	L4		60 sec		
Contrast					
Contrast (300mg/ml)		3 ml/sec	125-150 ml		
NaCl		3 ml/sec	40-50 ml		
Reconstructies					
MPR coronaal		laat-arterieel	2-3 mm		
MPR coronaal		portaal	2-3 mm		

* Isotrope dataset met dunne beelden - voor interactieve beoordeling en generatie van MPR worden deze eerst gestapeld tot 3-5mm beelden in werkstation.

12. Protocol MRI**MRI techniek (combinatie van MRI lever met MRCP)**

1.5 Tesla gesloten systeem voldoet ruimschoots.

MRCP

Een cholangiografische (MRCP) sequentie bij voorkeur 3D en zo isotroop mogelijk (1 mm coupes), zodat deze ook gereconstrueerd kan worden in andere vlakken (coronale serie met bijv axiale reconstructie) geeft informatie over de intra-en extrahepatische galwegen en indirect ook informatie over de uitbreiding van de tumor.

Een dikke plak van 2-4 cm in coronale richting van het hilusgebied kan als overzicht dienen. Daarbij kan een corresponderende coronale T2w serie met dunne sneden (3-4mm) behulpzaam zijn om de cholangiografische beelden direct te correleren met parenchymbeelden.

MRI lever

Naast een standaard T2w sequentie met vetsuppressie (6 mm) in het axiale vlak kan ook een coronale T2w worden verricht als basis.

Daarnaast is een T1w sequentie met vetsuppressie (bij voorkeur 3D sequentie met 3 mm coupes) voor en na Gadolinium toediening in de laat-arteriële en portaal-veneuze fase noodzakelijk voor de evaluatie van de vasculaire betrokkenheid van zowel de arteriële als de portale vaten. Verder beoordeelt men op deze series de aanwezigheid van levermetastasen en pathologische lymfklieren. Deze series kunnen indien gewenst ook in coronale richting worden gereconstrueerd.

Diffusie-gewogen beeldvorming (coupe dikte 4 mm) wordt gebruikt om een betere delineatie van de tumor te verkrijgen. Hierbij is de exacte b-waarde niet heel belangrijk. Een hoge b-waarde heeft wel het voordeel dat het bijkomende (soms storende) signaal van de gedilateerde galwegen wegvalt.

Optioneel is het scannen met leverspecifiek contrastmiddel (gadoxetaat, Primovist) waarbij behalve de vasculaire fase ook een hepatobiliaire fase kan worden toegevoegd (na 20 minuten). Hierbij worden de galwegen met contrast gevuld na excretie door de lever. Deze laatste techniek is evenwel in de literatuur nog niet gestaafd bij galwegtumoren.

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.