

Radiofrequente ablatie van het lokaal irresectabel pancreascarcinoom en de mogelijkheid tot een resectie na inductie-chemotherapie: de PELICAN-studie

Radiofrequency ablation and the possibility of a resection after induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: the PELICAN trial

drs. M.S. Walma¹, drs. S.J.E. Rombouts¹, drs. N. Haj Mohammad², dr. J.W. Wilmink³, dr. D.J. Richel⁴, dr. H.C. van Santvoort⁵, dr. M.G.H. Besselink⁶ en dr. I.Q. Molenaar⁷, namens de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG)

Samenvatting

Patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom hebben een slechte prognose, ondanks de ontwikkeling van nieuwe chemotherapeutische behandelingen. Radiofrequente ablatie (RFA) is haalbaar en veilig gebleken bij deze patiëntenpopulatie met aanwijzingen voor overlevingswinst. De PELICAN-studie is een gerandomiseerde multicentrumstudie die als doel heeft te onderzoeken of RFA plus palliatieve chemotherapie een verlenging van de levensduur geeft ten opzichte van

palliatieve chemotherapie alleen. Bovendien biedt de studie voor sommige patiënten een mogelijkheid tot resectie van de tumor na 2 maanden inductiechemotherapie. Sinds april 2015 zijn 11 van de 15 centra, aangesloten bij de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG; www.dpcg.nl), open voor inclusie. Voor verwijzing van patiënten of aanvullende informatie over de PELICAN-studie kunt u terecht op www.pelicantrial.nl, mailen naar pelican@dpcg.nl of bellen naar 06 83 90 42 42. (*Ned Tijdschr Oncol* 2016;13:91-4)

Summary

Although new chemotherapeutic regimens improve survival in patients with locally advanced pancreatic cancer, the prognosis remains poor. Radiofrequency ablation (RFA) is feasible and safe, and has been suggested

to improve overall survival. The PELICAN trial is a randomized controlled multicenter trial and aims to investigate the overall survival after RFA plus palliative chemotherapy compared to palliative chemotherapy alone. Moreover, it makes resection of the tumor after 2 months

¹arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ³medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, ⁴medisch oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, ⁵chirurg, afdeling Heelkunde, St. Antonius Ziekenhuis, ⁶chirurg, afdeling Heelkunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, ⁷chirurg, afdeling Heelkunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M.S. Walma, arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde, Huispostnummer G04.228, Universitair Medisch Centrum Utrecht, UMC Utrecht Cancer Center, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 86 76, e-mailadres: m.s.walma@umcutrecht.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: De PELICAN-studie wordt ondersteunt door KWF kankerbestrijding door middel van een beurs voor datamanagement van klinische studies (referentienummer: UU 2014-6970). Daarnaast voorziet Olympus Nederland het studieteam van de benodigde RFA-apparatuur en de te gebruiken elektroden.

Trefwoorden: chemotherapie, FOLFIRINOX, gemcitabine, lokaal ablatieve therapie, lokaal irresectabel pancreascarcinoom, nab-paclitaxel, radiofrequente ablatie, RFA

Keywords: chemotherapy, FOLFIRINOX, gemcitabine, local ablative therapy, locally advanced pancreatic cancer, nab-paclitaxel, radiofrequency ablation, RFA

of induction chemotherapy for some patients possible. The study is open for inclusion since April, 2015. Eleven of the 15 centers, part of the Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG; www.dpcg.nl), are recruiting. To refer pa-

tients or for additional information concerning the PELICAN trial, please visit www.pelicantrial.nl or contact pelican@dpcg.nl or +31 6 83 90 42 42.

Inleiding

Per jaar presenteren zich in Nederland ongeveer 2.300 nieuwe patiënten met een pancreascarcinoom.¹ De enige in opzet curatieve behandeling voor deze patiëntenpopulatie is een resectie van de tumor. Slechts 10-20% van de patiënten komt hiervoor in aanmerking. Ongeveer 30-40% heeft geen metastasen, maar kan desondanks geen resectie ondergaan vanwege een te grote lokale vaatbetrokkenheid.² De Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG, www.dpcg.nl) definieert een lokaal irresectabel pancreascarcinoom in de DPCG-richtlijn uit 2012 als een tumor met een arteriële betrokkenheid van >90°, dan wel een veneuze occlusie of veneuze betrokkenheid van >270°.³ De internationale richtlijn (National Comprehensive Cancer Network; NCCN) gebruikt als definitie een arteriële betrokkenheid van >180° of een zodanige veneuze betrokkenheid, dat reconstructie geen optie is.⁴ De prognose van deze patiëntengroep bedraagt zonder interventie slechts 6-8 maanden.¹

De huidige behandeling van het lokaal irresectabel pancreascarcinoom is palliatieve chemotherapie. Gedurende vele jaren was gemcitabine-monotherapie de standaardbehandeling. De responskans is laag (ongeveer 9%) en de overlevingswinst is minimaal.⁵⁻⁷ Recentelijk toonden Conroy et al. aan dat FOLFIRINOX (een combinatie van oxaliplatine, leucovorine, irinotecan en 5-fluoruracil) superieur is aan gemcitabine-monotherapie bij gemetastaseerde ziekte. Bij patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance score van 0-1 en een normaal bilirubine werd een responskans van 31,6% en een mediane totale overleving van 11,1 maanden beschreven.⁸ Ook nab-paclitaxel plus gemcitabine toonden bij patiënten met een ECOG-performance score van 0-2 een significant betere overleving dan gemcitabine-monotherapie (8,7 versus 6,6 maanden) en de responskans steeg naar 23%.⁹ Ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies worden beide chemotherapieschema's ook toegepast bij patiënten met lokaal irresectabel pancreascarcinoom.

Een recente studie uit het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam (september 2013-maart 2015) toonde aan dat 11% van alle 132 patiënten die zich presenterden met lokaal irresectabel pancreascarcinoom na 2 maanden inductiechemotherapie (veelal

FOLFIRINOX) alsnog een potentieel curatieve resectie konden ondergaan met een mediane overleving van 34 maanden.¹⁰ Ook in de literatuur zijn series beschreven waarin na FOLFIRINOX ongeveer 10-20% alsnog een potentieel curatieve resectie konden ondergaan en de overleving gelijk was aan patiënten na een primaire resectie.^{11,12}

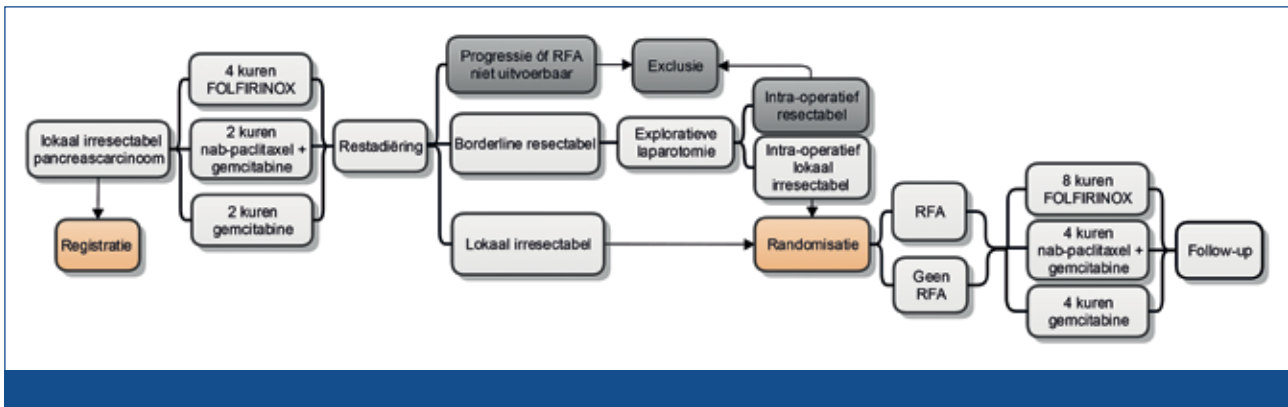
Vanwege de persisterende slechte prognose is er de laatste jaren veel onderzoek verricht naar nieuwe behandelmethoden zoals lokale ablatieve therapieën.¹³ Radiofrequente ablatie (RFA) is een techniek waarbij één of meerdere elektroden in de tumor worden gepositioneerd, waarna stroom door de elektroden wordt gevoerd, wat leidt tot warmteontwikkeling en dus thermische schade van de tumor (zie *Figuur 1*). Een recente systematische review toont aan dat RFA door middel van een open procedure voor patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom veilig is, pijn kan reduceren en de overleving tot een beschreven maximum van 25,7 maanden kan verlengen.¹³ Geen van de geïncludeerde studies is echter een gerandomiseerde studie. Derhalve is er een grote kans op selectiebias.

Opzet van de PELICAN-studie

De DPCG is een landelijke multidisciplinaire werkgroep waarin alle specialismen betrokken bij de be-



Figuur 1. Radiofrequente ablatie.



Figuur 2. Schematische weergave PELICAN-studie.

handeling van het pancreascarcinoom zijn vertegenwoordigd. Een van de belangrijkste doelen van de DPCG is de prognose en dus de behandeling van het pancreascarcinoom te verbeteren. Zij is de initiatiefnemer van een multicentrum gerandomiseerde studie, de PELICAN-studie: 'Pancreatic Locally advanced Irresectable Cancer Ablation in the Netherlands'. In deze studie worden patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom gerandomiseerd tussen behandeling met RFA plus chemotherapie en chemotherapie alleen. Sinds april 2015 is de PELICAN-studie geopend en inmiddels zijn 11 van de 15 deelnemende DPCG-centra open (www.pelicantrial.nl; pelican@dpcg.nl). Het primaire eindpunt van de studie is overleving en secundaire eindpunten zijn onder andere morbiditeit, pijnscores, kwaliteit van leven, progressievrije overleving en tumormarkerrespons. Omdat er nog te weinig aanwijzingen zijn dat de lokale behandeling ook effect heeft op metastasen op afstand, worden patiënten voorafgaand aan inclusie 2 maanden behandeld met inductiechemotherapie. Indien patiënten geen progressie tonen volgens de RECIST-criteria, dan komen zij in aanmerking voor inclusie in de studie.¹⁴ Er is gekozen voor een pragmatische opzet, waarbij alle huidige meest gangbare therapieën voorafgaand aan inclusie zijn toegestaan: 4 kuren FOLFIRINOX, 2 kuren nab-paclitaxel plus gemcitabine of 2 kuren gemcitabine-monotherapie. Het is tevens gedurende het gehele behandeltraject toegestaan om wegens toxiciteit van therapie te wijzigen.

Figuur 2 toont een schematisch overzicht van de PELICAN-studie. Na inductiechemotherapie volgt evaluatie door middel van een (meerfase) CT-pancreas. Een expertpanel, bestaande uit radiologen, chirurgen en interventieradiologen die ervaring hebben met RFA-pancreas, beoordeelt onder andere of er mogelijkheden zijn voor een resectie. Afhankelijk van de

vasculaire betrokkenheid wordt een exploratieve laparotomie verricht met in opzet een resectie. Indien de tumor peroperatief irresectabel blijkt, wordt gerandomiseerd tussen RFA plus chemotherapie versus chemotherapie alleen. Inmiddels hebben binnen de studie reeds meerdere patiënten een potentieel curatieve resectie ondergaan. Patiënten die evident lokaal irresectabel blijven na inductiechemotherapie (>180 graden arteriële betrokkenheid) worden direct gerandomiseerd op de polikliniek en ondergaan niet standaard een exploratieve laparotomie. Afhankelijk van de studiegroep vervolgen patiënten direct na randomisatie of na herstel van RFA de chemotherapie. Na de start van de studiebehandeling zullen patiënten na 1, 3, 6, 12 en 18 maanden poliklinisch worden gevolgd. In totaal zullen 228 patiënten worden geïncludeerd in 2 tot 3 jaar tijd.

In- en exclusiecriteria voor de PELICAN-studie

Patiënten met een pathologisch bewezen adenocarcinoom van het pancreas, die voldoen aan de criteria voor lokale irresectabiliteit, komen in aanmerking voor de studie.^{3,4} Er moet RECIST stabiele ziekte zijn na het voltooien van 2 maanden inductiechemotherapie.¹⁴ De patiënt moet fit zijn voor zowel chemotherapie als een operatieve ingreep. Eerdere behandeling van het pancreascarcinoom anders dan FOLFIRINOX of (nab-paclitaxel plus) gemcitabine is een exclusie-criterium, evenals een tweede primaire maligniteit in de afgelopen 5 jaar. Tot slot oordeelt een ervaren expertpanel of voorafgaand aan de randomisatie een exploratieve laparotomie plaatsvindt en of RFA technisch gezien veilig haalbaar is.

Conclusie

De slechte prognose van patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom toont de noodzaak

voor het onderzoeken van nieuwe behandelmogelijkheden. De PELICAN-studie heeft als doel te onderzoeken of RFA in combinatie met palliatieve chemotherapie een verlenging van de levensduur geeft in vergelijking met palliatieve chemotherapie alleen. Een deel van de patiënten zal alsnog een potentieel curatieve resectie kunnen ondergaan na inductiechemotherapie. Voor verwijzing van patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom naar één van de PELICAN-centra kunt u contact met ons opnemen via pelican@dpcg.nl of tel.: 06 83 90 42 42.

Referenties

1. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL). Te raadplegen via www.cijfersoverkanker.nl, bekeken op 4 januari 2016.
2. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2011;378:607-20.
3. Dutch pancreatic cancer group (DPCG). Te raadplegen via www.dpcg.nl, bekeken op 4 januari 2016.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines version 2.2015. Pancreatic Adenocarcinoma. 2015. Te raadplegen via www.tri-ko-be.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf, bekeken op 4 januari 2016.
5. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
6. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776-83.
7. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-16.
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
9. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2).
10. Nederlands Trial Register. Behandeling met het Nanoknife® systeem bij patiënten met alveesklierkanker die niet operatief verwijderd kan worden. NTR nummer: NT4230. Te raadplegen via www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4230, bekeken op 16 februari 2016.
11. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center Experience. *Oncologist* 2013;18:543-8.
12. Marthey L, Sa-Cnha A, Blanc JF, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of an AGEO multicenter prospective observational cohort. *Ann Surg Oncol* 2015;22:295-301.
13. Rombouts SJ, Vogel JA, Van Santvoort HC, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2015;102:182-93.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.

Ontvangen 22 februari 2016, geaccepteerd 21 maart 2016.

In samenwerking met

- Dr. I.Q. Molenaar, chirurg, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. M.G.H. Besselink, chirurg, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Drs. M.W.J. Stommel, chirurg, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen
- Dr. M.R. Meijerink, interventieradioloog, VU medisch centrum Amsterdam
- Dr. J.I. Erdmann, chirurg, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. R.M. van Dam, chirurg, Maastricht Universitair Medisch Centrum
- Dr. I.H.J.T. de Hingh, chirurg, Catharina Ziekenhuis Eindhoven
- Dr. D. Boerma, chirurg, Sint Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
- Dr. J.M. Klaase, chirurg, Medisch Spectrum Twente Enschede
- Dr. G.A. Patijn, chirurg, Isala Zwolle
- Dr. S. Festen, chirurg, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis Amsterdam
- Dr. D. Roos, chirurg, Reinier de Graaf Gasthuis Delft
- Dr. A.J. ten Tije, medisch oncoloog, Amphia Ziekenhuis Breda
- Dr. D. Lips, Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch
- Dr. M.B. Polée, medisch oncoloog, Medisch Centrum Leeuwarden

