

Voorbehandeling met bestraling en chemotherapie gevolgd door operatie versus alleen operatie voor operatief verwijderbare of mogelijk verwijderbare alvleesklierkanker. Een gerandomiseerd fase III onderzoek (PREOPANC studie)

Gepubliceerd: 09-08-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primair vraagstelling Geeft preoperative radiochemotherapie voorafgaande aan de standaard behandeling, bestaande uit exploratieve laparotomie gevolgd door pancreaticoduodenectomie indien mogelijk, en adjuvante chemotherapie, een verbetering van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Exocriene pancreasaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45151

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREOPANC studie

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Alvleesklierkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alvleesklierkanker, chemotherapie, chirurgie, radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksuitkomstmaten:

Het onderzoeken of preoperative radiochemotherapie voorafgaande aan de standaard behandeling, bestaande uit exploratieve laparotomie gevolgd door pancreaticoduodenectomie indien mogelijk, en adjuvante chemotherapie, de overall survival verbetert (geanalyseerd door intent to treat) van patienten met een resectabel of borderline resectabel pancreas carcinoom

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten die vergeleken zullen worden tussen de beide randomisatie armen worden als volgt gedefinieerd.

- de resectie maatstaf wordt gedefinieerd als het percentage van in aanmerking voor randomisatie komende patienten die daadwerkelijk een resectie ondergaan. Patienten die helemaal geen exploratieve laparotomie ondergaan of een exploratieve laparotomie maar geen resectie worden beschouwd als een mislukking.
- RO resectie maatstaf wordt gedefinieerd als het percentage van in aanmerking

komende patienten die een microscopisch complete (of RO) resectie ondergaan. De resectie wordt beschouwd als RO als de gemarkeerde marge is meer dan 1mm verwijderd van tumorcellen.

- Ziektevrij overleven wordt gedefinieerd als overleven zonder duidelijk terugkerende alvleesklierkanker vanaf de datum van randomisatie, zoals naar aanleiding van klachten van de patient of op een routine CT ontdekt na een periode van 6 maanden. Elk teken van terugkerende of aanhoudende ziekte, locoregionaal of op een afstand, maar ook overlijden door welke oorzaak dan ook, wordt beschouwd als een evenement voor dit eindpunt. Patienten die helemaal geen exploratieve laparotomie ondergaan of een exploratieve laparoscopie ondergaan maar geen resectie worden beschouwd als een mislukking op tijdstip nul.

- Tijd tot locoregionaal falen wordt gedefinieerd als de periode zonder locoregionaal recidief na randomisatie. Locoregionaal recidief wordt beschouwd als een evenement and patienten worden gevolgd tot hun overlijden of metastasen op afstand zonder locoregionaal recidief. Patienten die helemaal geen exploratieve laparotomie ondergaan of die een exploratieve laparoscopie ondergaan maar geen resectie worden beschouwd als een mislukking op tijdstip nul.

- Tijd tot metastases op afstand worden gedefinieerd als het tijdsbestek zonder metastases of afstand na randomisatie. Metastases op afstand wordt beschouwd als een evenement and patienten worden gevolgd tot hun overlijden.

- Postoperatieve complicaties worden gedefinieerd volgens de internationaal geaccepteerde Clavien-Dindo classificatie en definities van post-operatieve

complicaties na pancreas chirurgie (pancreas fistels, vertraagde ontleding van de maag, bloeding) door de Internationale Studie Groep voor Pancreas Chirurgie (analyse van intent-to-treat en per-protocol by patienten die PD/Whipple ondergaan)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pancreas carcinoom heeft een slechte prognose. Pancreaticoduodenectomy kan genezing bieden maar slechts een klein deel van de tumoren is resectabel, en zelfs na resectie is de kans op overleving beperkt. Adjuvante chemotherapie met gemcitabine geeft enige overlevingswinst. De uitkomst van een groot aantal niet-gecontroleerde fase II studies en een SEER database studie suggereren dat preoperatieve radiochemotherapie bij patiënten met een resectabel of borderline resectabel pancreascarcinoom het resectiepercentage en het R0 resectie percentage zou kunnen vergroten en daarmee de overleving verbeteren. Het ontbreken van een controle-arm en de aan fase II studies inherente selectiebias (bijvoorbeeld door alleen te rapporteren over patiënten die een R0 resectie hebben ondergaan) bemoeilijken de interpretatie van deze resultaten. De werkelijke waarde van preoperatieve radiochemotherapie kan alleen worden vastgesteld in een prospectieve gerandomiseerde fase 3 studie met een analyse van intentie van behandeling. Om te onderzoeken of preoperatieve radiochemotherapie de overleving van het resectabel of borderline resectabel pancreascarcinoom kan verbeteren, heeft de Dutch Pancreatic Cancer Group (DPCG) een prospectieve gerandomiseerde fase 3 studie ontworpen: PREOPANC. In deze studie worden patiënten met een resectabel of borderline resectabel pancreascarcinoom gerandomiseerd tussen chirurgie gevolgd door 6 maanden adjuvante chemotherapie met gemcitabine (de huidige standaard), en neoadjuvante chemotherapie met 3 maanden gemcitabine waar radiotherapie in de 2e maand aan wordt toegevoegd, gevolgd door chirurgie en 4 maanden adjuvante chemotherapie met gemcitabine (experimentele arm). De haalbaarheid van dit schema is in eerdere fase II studies aangetoond. Resectabiliteit of borderline resectabiliteit wordt bepaald volgens gedefinieerde criteria. In de experimentele arm wordt galwegdrainage en laparoscopie uitgevoerd voorafgaande aan radiochemotherapie. In totaal zijn 244 patiënten nodig (176 events) om met 80% power een verschil in mediane totale overleving (naar behandelingsintentie) aan te tonen van 6 maanden (van 11 naar 17 maanden).

Doel van het onderzoek

Primair vraagstelling

Geeft preoperative radiochemotherapie voorafgaande aan de standaard behandeling, bestaande uit exploratieve laparotomie gevolgd door pancreaticoduodenectomie indien mogelijk, en adjuvante chemotherapie, een verbetering van de overall survival (geanalyseerd door intent to treat) van patienten met een resectabel of borderline resectabel pancreas carcinoom

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicenter, gerandomiseerde fase III klinische studie. Patientten zullen loten (randomisatie) tussen standaardbehandeling en de standaardbehandeling voorafgegaan door laparoscopie en radiochemotherapie. Primaire uitkomst zal vooral overleven na randomisatie zijn. Alle patientten zullen worden gevolgd tot aan hun dood of ten minste 24 maanden na inclusie. De overlevingsgegevens zullen gebruikt worden over de evaluatie van de overlevingsverschillen tussen de twee gerandomiseerde groepen. Randomisatie zal afzonderlijk worden ingedeeld voor de deelnemende instellingen. Verder zullen de patientten afzonderlijk ingedeeld worden naar resectabiliteit cq. borderline resectabiliteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Laparoscopie In de radiochemotherapie arm zal een laparoscopie gepland worden zodat de start van de radiochemotherapy niet later dan 4 weken na randomisatie zal zijn. Laparoscopie wordt uitgevoerd volgens de institutionele richtlijnen. De minimum vereisten voor een succesvolle procedure zijn: visualisatie van het buikvlies, de lever oppervlak, diafragma, en de basis van het dikke darm mesenterium. Geen peritoneale wassingen worden uitgevoerd. **Chemoradiatie** Bij patientten gerandomiseerd voor radiochemotherapie zal, als laparoscopy geen peritoneale of lever metastasen heeft aangetoond, radiotherapie gepland worden voor de pancreas tumor met een variable marge in de positie en beweging van de pancreas en tumor. Een hypofractioned schema van 15 fracties van 2.4 Gy in drie weken zullen worden gegeven, gecombineerd met de tweede dosering van gemcitabine. (gemcitabine 1000mg/m², dag 1, 8, 15)

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van de chemoradiatietherapie zoals beschreven in het protocol en in de patienteninformatie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch of cytologische bevestigde adenocarcinoom van de pancreas
2. Primair verwijderbare tumor of Borderline verwijderbare tumor
3. Karnofsky performance status $\geq 70\%$
4. Geschiktheid om operatie en chemotherapie te ondergaan
5. Leucocytes $\geq 3.5 \times 10^9/l$
6. Platelets $\geq 100 \times 10^9/l$
7. Hemoglobine $\geq 6 \text{ mmol/l}$
8. Nierfunctie: E-GFR $> 50 \text{ ml/min}$

9. Leeftijd ≥ 18 jaar
10. Ondertekend instemmingsformulier
11. Patienten in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve contraceptie gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. T1 resectabele tumor, centraal gelegen met geen verbinding met de SMA, coeliakie-as, CHA of SMV/PV.
2. Duidelijk lokaal gevorderde, inoperabele tumor.
3. Carcinoom van het Papilla Vateri
4. Co-morbiditeit die zich verzet tegen een operatie of radiochemotherapy
5. Metastasen op afstand, met inbegrip van cytologisch bewezen N2 lymfkliermetastasen (basis van coeliakie stam of tussen de vena cava inferior en de aorta)
6. Eerder radiotherapie of chemotherapie die radiochemotherapy verhindert
7. Eerdere actieve maligniteit korter dan 5 jaar voor de diagnose van pancreaskanker
8. Zwangerschap
9. Dreigende darmobstructie
10. Actieve bloeding
11. Oncontroleerbare infectie
12. Anamnestic bekende positieve status voor HIV of hepatitis B of C

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-04-2013

Aantal proefpersonen: 244
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: gemcitabine
Generieke naam: Gemzar
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-11-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

8 - Voorbehandeling met bestraling en chemotherapie gevolgd door operatie versus all ... 24-05-2025

Datum:	24-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-003181-40-NL
CCMO	NL40472.078.12