

Statement der Organgruppe Peritoneum der Assoziation Chirurgische Onkologie ACO bezüglich der Prodigie 7 Studie beim KRK

Die Prodigie 7 Studie ist eine prospektiv randomisierte Studie und hat den Wert der HIPEC beim peritoneal metastasierten Kolorektalkarzinom mit einem PCI <25 untersucht. Beim ASCO Meeting 2018 wurden die ersten Langzeitergebnisse vorgestellt. Die Hypothese der Studie war, dass durch die HIPEC eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 30 auf 48 Monate erreicht werden kann (Quenet F. Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36:suppl; abstr LBA 3503).

Innerhalb von 6 Jahren wurden in den zwei Armen jeweils 133 Patienten eingeschlossen. Die Morbidität nach 30 Tagen unterschied sich nicht, jedoch war nach 60 Tagen die Grad 3-5 Morbidität erhöht im HIPEC-Arm. Nach 64 Monaten follow-up lag das Gesamtüberleben bei 41,2 Monaten im Kontrollarm und 41,7 Monate im HIPEC-Arm. Die HR war 1. Die rezidivfreie Überlebenszeit war 11 versus 13 Monate (p=0,5).

Das Gesamtüberleben war somit in beiden Armen CRS vs. CRS mit HIPEC gleich, wobei beide Arme eine systemische Chemotherapie erhielten und Oxaliplatin in dem Setting keinen Überlebensvorteil zeigte. Die HIPEC wurde mit Oxaliplatin hoch dosiert und über eine kurze Zeit verabreicht durchgeführt.

Basierend auf diese Studie wurde der Wert der HIPEC mit hochdosiertem Oxaliplatin für 30 Minuten beim KRK in Frage gestellt.

Limitationen der (noch nicht publizierten) Prodigie 7 Studie sind mannigfaltig:

- die Hypothese war grundsätzlich falsch. Sie ist vor 10 Jahren entstanden und die Autoren gingen davon aus, dass die HIPEC allein das mediane Überleben von 30 auf 48 Monaten verbessern wird (HR 0,6), was -aus heutiger Sicht unmöglich erscheint.
- Die HIPEC wurde mit Oxaliplatin zu hoch dosiert und mit 30 Minuten zu kurz appliziert.
- Die Patienten erhielten alle eine systemische Chemotherapie und diese war sehr unterschiedlich was die Zusammensetzung, Dosierung und Dauer

anging. Daraus ergab sich eine negative Selektion von Patinierten, da auch Fälle mit einem Progress eingeschlossen wurden. Der Ras-Status war nicht regelhaft Grundlage der postoperativen Chemotherapie, die ohnehin unterschiedlich durchgeführt wurde.

- Es gab keine Stratifizierung bezüglich des PCI. Viele Pat. mit einem hohen PCI wurden gerade am Anfang eingeschlossen, auch um die Rekrutierung voranzutreiben.
- Die Histologie war uneinheitlich (Siegelringzellige Adenokarzinome waren inkludiert). Der Anteil der Pat. mit einem Siegelringzellkarzinom ist unbekannt. Gerade diese Pat. schneiden prognostisch sehr schlecht ab, wie wir derzeit wissen.
- Es gab 16 cross over Pat. in den HIPEC Arm
- Die Dauer der Patientenrekrutierung war sehr lang.
- Es haben auch Zentren eingeschlossen, die nur wenige Fälle im Jahr operieren wobei gerade in Frankreich ein Zentrumseffekt nachgewiesen und publiziert werden konnte
- Die Subgruppe PCI 11-15 hat von der HIPEC profitiert.

Take home messages:

Message 1: CRS ist sinnvoll und kann bei den Patienten mit einem peritoneal metastasierten KRK ein medianes Überleben von 42 Monaten ermöglichen. Dieses wurde gerade in Deutschland 2018 durch die COMBATAC Studie und die populationsbasierte Analyse in Ostbayern bestätigt (11,12).

Daher sollte es weiterhin an zertifizierten Zentren durchgeführt werden. Die ASCO warnte davor, dass man jetzt ubiquitär die CRS durchführen soll, diese muss in Zentren erfolgen um die Komplikationsrate und die Letalität niedrig zu halten. In Zentren hat man insgesamt die größeren Erfahrungen im Umgang mit diesen komplizierten Krankheitsbildern.

Message 2: Die HIPEC über 30 Min mit Oxaliplatin hochdosiert sollte nicht mehr durchgeführt werden. Bei nicht muzinöser peritonealer Metastasierung sollte grundsätzlich eine HIPEC beim PCI von max. 15 durchgeführt werden.

Message 3: HIPEC sollte mindesten 60 Minuten (besser 90 Min) bei 42°C ausgeführt werden. Hierbei kann MMC, CDDP (auch als Kombination) als Zytostatikum eingesetzt werden.

Message 4: Grundsätzlich sollte eine HIPEC beim PCI (v.a. von nicht muzinösen Tumoren) max. 15 durchgeführt werden. Diese muss allerdings mit Mitomycin C erfolgen (z.B. 25-35mg/qm KOF, 60-90 Minuten, Dosis auf jeweils 30min aufgeteilt). Dies entspricht unverändert den meisten Protokollen die v.a. in den USA eingesetzt werden. Nachdem Cisplatin in der Gyn-Studie positiv war, könnte man alternativ zu MMC auch Cisplatin in Erwägung ziehen.

Message 5: Die OG befürwortet die Durchführung einer weiteren Phase III Studie, wie bereits in Frankreich geplant. Idealerweise wäre eine zweiarmige Studie, z.B. beste systemische Chemotherapie mit bester CRS versus beste systemische Chemotherapie mit bester CRS + HIPEC (MMC 30 mg für 90 Minuten) mit vergleichbaren Patienten - risikoadjustiert mit Einbeziehung des PCI und Histologie.