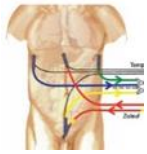


Synopse

Studientitel



Prophylaktische HIPEC kombiniert mit FLOT-Chemotherapie im Vergleich zu alleiniger FLOT-Chemotherapie vor und nach Operation bei Patienten mit diffusem Typ Magenkrebs oder Tumoren des Übergangs zwischen Magen und Speiseröhre -

Die PREVENT Studie - eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III Studie der AIO / CAOGI / ACO

Studienart

Multizentrische, randomisierte, offene, Phase-III-Studie

Ziele

Primäres Studienziel

- Vergleich des Progressions-freien/krankheitsfreien Überlebens (PFS/DFS) in beiden Studienarmen

Sekundäre Studienziele

- Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in beiden Studienarmen
- Vergleich der Peritonealrezidivraten nach 2 und 3 Jahren in beiden Armen
- Bestimmung der Sicherheit der perioperativen FLOT + HIPEC

Sicherheit

- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von intraoperativer HIPEC + perioperativem FLOT im Vergleich zu perioperativem FLOT alleine bei Patienten mit Adenokarzinom vom diffusen Typ (diffuser und gemischter Typ gemäß Lauren-Klassifikation) des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs (GEJ) vom Typ II/III mit Schwerpunkt auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aufgrund der Operation, , unerwünschten Ereignissen des Grades ≥ 3 und Labortoxizitäten des Grades ≥ 3 gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE Version 5.0) des National Cancer Institutes.
- Bewertung der perioperativen Morbidität und Mortalität der oben beschriebenen Schemata

Endpunkte

Primärer Endpunkt

- PFS/DFS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Rezidiv nach der Operation oder bis zum Tod durch irgendeine Ursache

Sekundäre Endpunkte

- OS, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, bezogen auf die Gesamtzahl der rekrutierten und den Studienkriterien entsprechenden Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie mit FLOT +/- HIPEC bei einem diffusen Magen- oder ösophagogastralen Adenokarzinom vom Typ II/III.
- Rate der Patienten mit Peritonealrezidiv nach 2 und 3 Jahren in beiden Armen
- PFS/DFS Raten bei 2, 3 & 5 Jahren
- OS Raten bei 3 & 5 Jahren
- Sicherheitsanalyse der Kombination von perioperativer Chemotherapie kombiniert mit intraoperativer HIPEC
- OS und PFS/DFS (Mediane und Raten) nach Untergruppe (diffus vs. gemischt und Magen vs. GEJ Typ II/III)
- Lebensqualität (QoL) - EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ STO22 Fragebogen
- Postoperative Morbidität/Mortalität am 30. Tag nach der Operation gem. Clavien-Dindo-Klassifikation
- Postoperativer Schmerz nach VAS (Visuelle Analogskala)

Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte und offene Studie mit Patienten mit lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom vom diffusen und Mischtyp des Magens und Typ II/III GEJ, die eine perioperative Chemotherapie in Kombination mit einem intraoperativen HIPEC-Verfahren erhalten sollen.

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination einer perioperativen Chemotherapie in Kombination mit einer intraoperativen HIPEC bei resektablen

Adenokarzinomen vom diffusen und Mischtyp des Magens oder GEJ (Typ II/III) zu untersuchen. Die intraoperative hyperthermische Chemoperfusion wird im Folgenden unter dem Kürzel HIPEC zusammengefasst.

Patienten mit lokalisiertem und lokal fortgeschrittenem diffusem oder Mischtyp-Adenokarzinom des Magens und Typ II/III GEJ (d.h. \geq cT3 beliebiges N oder beliebiges T/N-positiv) unter Ausschluss von Fernmetastasen und nach Erhalt einer neoadjuvanten FLOT- Therapie werden nach einer zentralen Beurteilung der relevanten Daten und Befunde (Central Review) in diese Studie eingeschlossen.

Alle eingeschlossenen Patienten sollen initial eine diagnostische Laparoskopie vor Beginn der FLOT-Therapie und bereits 3-6 präoperative Zyklen (Deeskalation oder Dosisänderung erlaubt) von zweiwöchentlichem FLOT (*Docetaxel 50 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 1 h; Oxaliplatin 85 mg/m² in 500 ml G5%, iv über 2h; Leucovorin 200 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 30 min; 5-FU 2600 mg/m², iv über 24 h, q2wk*) in der präoperativen Behandlungsphase erhalten haben. Nach Abschluss der neoadjuvanten FLOT-Therapie und anschließender präoperativer Tumorbeurteilung werden Patienten ohne Fortschreiten der Erkrankung (voraussichtlich ca. 90% der Patienten) in die Studie eingeschlossen, stratifiziert nach klinischem Anfangsstadium (N- vs. N+), histologischem Tumortyp (Lauren-Klassifikation diffus vs. gemischt) und Prüfzentrum. Sie werden 1:1 randomisiert, um entweder postoperatives FLOT (Arm A) oder postoperatives FLOT + intraoperatives HIPEC (Arm B) zu erhalten.

Arm A (FLOT)

Die Operation in Arm A soll 4 bis 6 Wochen nach d1 der letzten FLOT-Gabe erfolgen. Die Operation wird in der Art einer Gastrektomie, der transhiatal erweiterten Gastrektomie, durchgeführt. Die Patienten erhalten 4 zusätzliche postoperative Zyklen (8 Wochen) FLOT (*Docetaxel 50 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 1 h; Oxaliplatin 85 mg/m² in 500 ml G5%, iv über 2h; Leucovorin 200 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 30 min; 5-FU 2600*

mg/m², iv über 24 h, q2wk) in der postoperativen Behandlungsphase. Die postoperative Behandlung sollte 6 bis 8 Wochen, maximal jedoch 12 Wochen nach der Operation beginnen.

Arm B (FLOT/ HIPEC)

Die Operation in Arm B soll 4 bis 6 Wochen nach d1 der letzten FLOT-Gabe erfolgen.

Die Operation wird in der Art einer Gastrektomie, der transhiatal erweiterten Gastrektomie, durchgeführt. Die Operation wird mit einer intraoperativen Hyperthermischen IntraPeritonealen Chemoperfusion (HIPEC) kombiniert.

HIPEC selbst kann im geschlossenen oder offenen Verfahren durchgeführt werden (Techniken sind im Protokoll näher beschrieben).

Bevor die hypertherme Perfusion beginnt, sollte die Urinproduktion mehr oder gleich 1 ml/kg/h betragen.

Wir empfehlen die Verwendung von Natriumthiosulfat, aber es sollte bedacht werden, dass dies nur eine Empfehlung ist, die Verwendung hängt von den lokalen Präferenzen und Standards ab.

Zu Beginn der hyperthermen Perfusion: Natriumthiosulfat: 9 g/m² in 200 ml destilliertem Wasser, das mit Natriumchlorid isotoniert wurde, wird über 15-20 Minuten intravenös verabreicht, gleichzeitig zu Beginn der hyperthermen Infusion von Cisplatin. Darauf folgt die kontinuierliche Infusion von 12 g/m² Thiosulfat IV über 6 Stunden (die 12 g/m² sind in 1 Liter destilliertem Wasser aufzulösen und mit 167 ml/h zu infundieren). Nach Positionierung des Einlaufkatheters und der Drainagen wird intraabdominale Cisplatinlösung (75mg/m² in NaCl 0,9%) bei einer Temperatur von 42°C für 90 Minuten verabreicht. Danach wird die Perfusion mit Cisplatin in einer Dosis von 75 mg pro Quadratmeter und mit einer Flussrate von 1 Liter pro Minute eingeleitet (wobei 50% der Dosis zu Beginn, 25% bei 30 Minuten und 25% bei 60 Minuten perfundiert werden). Das Perfusionsvolumen wird so eingestellt, dass der gesamte Bauchraum dem Perfusat ausgesetzt wird. Das HIPEC-Verfahren dauert insgesamt 120 Minuten, einschließlich der 90-minütigen Perfusionszeit. Um ein Hitzetrauma des normalen Gewebes zu

vermeiden, wird die Temperatur der Silikon-Drainage nicht über 42° C erhöht: Die Urinproduktion sollte während der hyperthermen Perfusion und während 3 Stunden nach der Operation nicht weniger als 1 ml/kg betragen.

Die Patienten erhalten 4 zusätzliche postoperative Zyklen (8 Wochen) FLOT (*Docetaxel 50 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 1 h; Oxaliplatin 85 mg/m² in 500 ml G5%, iv über 2h; Leucovorin 200 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 30 min; 5-FU 2600 mg/m², iv über 24 h, q2wk*) in der postoperativen Behandlungsphase. Die postoperative Behandlung sollte 6 bis 8 Wochen, maximal jedoch 12 Wochen nach der Operation beginnen.

In beiden Armen werden Tumorbeurteilungen (radiologische Tumorbeurteilung, CT oder MRT) vor der Randomisierung vor Operation und danach alle 3 Monate bis zum Fortschreiten/Rezidiv, Tod oder Ende der Nachbeobachtung durchgeführt. Ein Wechsel von CT zu MRT in der Nachbeobachtungszeit ist jederzeit möglich.

Während der Behandlung finden vor jeder Therapiegabe klinische Visiten (Blutbild, Nachweis der Toxizität) statt. Die Sicherheit von FLOT/ HIPEC wird durch sorgfältige Überwachung aller gemeldeten unerwünschten Ereignisse (AEs) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) kontinuierlich überwacht.

Das Phase III Design beginnt mit einer sog. Sicherheits-Run-in-Phase. Nachdem bei 20 Patienten eine kurativ intendierte Resektion in Arm B durchgeführt wurde, wird zum Zeitpunkt 8 Wochen nach der Resektion des 20. Patienten, eine Zwischenanalyse durchgeführt, die die Durchführbarkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des Armes B zeigt. Es ist nicht geplant, die Rekrutierung für die Interim- Sicherheitsanalyse einzustellen.

Rationale

Der Hauptgrund für das Versagen der Behandlung nach kurativer chirurgischer Resektion von Magenkrebs ist die intra-abdominale Ausbreitung. Lokalrezidive, retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, peritoneale Aussaat und Lebermetastasen werden bei etwa 90% der Patienten mit Tumorprogression beobachtet. Die meisten Rezidive werden innerhalb von 18 Monaten nach der primären chirurgischen Resektion gemeldet. In 40-50% dieser Fälle ist eine Peritonealaussaat die primäre Lokalisation des Rezidivs. Die Wahrscheinlichkeit eines Peritonealrezidivs ist beim diffusen

Typ noch viel höher und liegt zwischen 60 und 70%. (Duarte & Llanos, 1981; Rhomberg & Gruber, 1989) (Haraguchi et al., 1987) (Esaki, Hirayama, & Hirokawa, 1990) (Maehara et al., 1992) Demgegenüber neigen Darmtumore dazu, sich über hämatogene Wege auszubreiten und zeigen nur eine peritoneale Aussaatrate von 20-30%.

Daher bleibt insbesondere der Verlauf bei Magenkrebs vom diffusen Typ unbefriedigend. Dieser Typ ist mit einem jüngeren Alter assoziiert; er betrifft in der Regel den Magen und weist im Vergleich zum intestinalen Typ eine kürzere Dauer und eine schlechtere Prognose auf. Darüber hinaus ist das Ansprechen von Peritonealmetastasen auf eine systemische Chemotherapie schlecht, was vor allem auf das Vorhandensein der "Plasma-Peritoneal-Barriere" zurückzuführen ist, die die Bauchhöhle von den Auswirkungen einer intravenösen Chemotherapie isoliert (Al-Shammaa, Li, & Yonemura, 2008).

Alles in allem ist klar, dass zur Verbesserung der perioperativen Protokolle, insbesondere der postoperativen Komponente, bei dieser aggressiven Untergruppe von Magenkrebs noch erhebliche Untersuchungen erforderlich sind.

FLOT, eine auf Docetaxel basierende Dreifachkombination bestehend aus 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel, ist eines der am intensivsten evaluierten Schemata für Magen- und GEJ-Krebs. Sie wurde im metastasierten Setting (S. E. Al-Batran, Hartmann, Probst, et al., 2008), im limitiert metastasierten Setting (S. E. Al-Batran et al., 2017), bei älteren Patienten (S. E. Al-Batran et al., 2013) und bei operablen Patienten (S. E. Al-Batran et al., 2016) evaluiert. In der Phase-II/III-Studie AIO FLOT4 wurde FLOT im Vergleich zu Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF)/Epirubicin, Cisplatin und Xeloda (ECX) untersucht (n = 716). Die Rekrutierung wurde 2015 abgeschlossen. Der Phase II-Teil der randomisierten Phase II/III-Studie FLOT4 zur histopathologischen Regression ist in Lancet Oncology veröffentlicht (S. E. Al-Batran et al., 2016). Der Phase II-Teil umfasste 300 Patienten, von denen 265 Patienten auf einer intent-to-treat-Basis auswertbar waren. Das mittlere Alter lag bei 62 Jahren; 202 [76%] der 265 Patienten

waren männlich. 119 [93%] von 128 und 126 [92%] von 137 Patienten erhielten alle geplanten präoperativen Zyklen von FLOT bzw. ECF/ECX. FLOT war im Vergleich zu ECF mit signifikant höheren pCR-Raten assoziiert (20 [16%] von 128 gegenüber 8 [6%] von 137; $p=0,02$). Auch die Rate der vollständigen oder subtotalen Regression (TRG1a/b) war bei FLOT signifikant höher (47 [37%] von 128 vs. 31 [23%] von 137; $p=0,02$). Die Unterschiede waren bei Tumoren des intestinalen Typs ausgeprägter. Trotz der Probleme einer systemischen Chemotherapie bei Magenkarzinomen vom diffusen Typ konnte FLOT die Wirksamkeit bei Magenkarzinomen vom Siegelringzelltyp gemäß den Phase-III-Daten der FLOT4-Studie zeigen [Al-Batran et al. 2019]. FLOT gilt in Deutschland als Standard-Chemotherapieschema bei Magenkrebs im perioperativen Setting. Daher gilt FLOT auch als bestes Backbone-Protokoll für die aktuelle multimodale Studie für Patienten mit Magenkrebs vom diffusen Typ. Aber bei der diffusen Form des Magenkarzinoms zeigen entweder ECF oder FLOT allein zufriedenstellende Remissionsraten.

Die hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) ist eine zunehmend angewandte Therapiemethode für Patienten mit Peritonealmetastasen. Obwohl es einige Belege für ihre Wirksamkeit bei ausgewählten Krankheitsentitäten gibt, konnte sie aufgrund fehlender randomisierter Studien nicht zur Standardbehandlung werden. Darüber hinaus ist die Heilungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit makroskopischer Beteiligung der Bauchhöhle geringer, was viele Ärzte dazu veranlasst, belastende Therapieansätze einschließlich HIPEC für diese Patienten zu vermeiden. Im Gegensatz dazu könnte der präventive Einsatz von HIPEC einen eleganteren Ansatz darstellen, da Patienten mit operabler Erkrankung fit sind und eine mikroskopische Beteiligung haben und somit eine theoretische Chance auf Heilung haben. Dies würde ein intensiveres Therapieschema rechtfertigen.

Das HIPEC-Verfahren ist in Deutschland sogar ein etabliertes Verfahren nach den S3-Richtlinien bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs. ("S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom", August 2014)

Wir glauben, dass es eine starke theoretische Begründung für die Durchführung einer randomisierten Studie gibt, die die Wirksamkeit und Sicherheit der präventiven HIPEC in Kombination mit FLOT (dem derzeit wirksamsten Chemotherapieprotokoll) bei der perioperativen Behandlung von Patienten mit resektablem Adenokarzinom vom diffusen Typ des Magens oder GEJ Typ II/III untersucht.

Behandlungsplan vor Einschluss

Die Behandlung mit präoperativem FLOT ist kein aktiver Teil der Studie, sondern der Einschlusskriterien.

Präoperativ 3-6 Zyklen, Beginn des nächsten Zyklus am 15. Tag (d15):

- Docetaxel 50 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 1 h, d1
- Oxaliplatin 85 mg/m² in 500 ml G5%, iv über 2 h, d1
- Leucovorin 200 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 30 min, d1*
- 5-FU 2600 mg/m², iv über 24 h, d1

*Hinweis zur präoperativen FLOT-Therapie: Das oben beschriebene Schema ist das Standardprotokoll für die FLOT-Behandlung. Wenn präoperatives FLOT jedoch andersartig, aber nach lokalen Standards angewendet wurde, kommen Patienten für eine Aufnahme in Frage. Im Allgemeinen kann Leucovorin durch Natriumfolinat ersetzt werden, das nach lokalen Richtlinien verabreicht wird. Die oben für FLOT beschriebenen Infusionsdauern und Lösungsvolumina sind Empfehlungen. Die Prüfärzte können ihre lokalen Protokolle verwenden.

Zeitplan der Behandlung

Arm A (ausschließlich FLOT)

Geplanter chirurgischer Eingriff 4 bis 6 Wochen nach d1 der letzten FLOT-Gabe

gefolgt von

Postoperativ 4 Zyklen FLOT, Beginn des nächsten Zyklus am Tag 15 (d15) (integraler Bestandteil der Studie/ Deeskalation oder Dosisänderung erlaubt):

- Docetaxel 50 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 1 h, d1
- Oxaliplatin 85 mg/m² in 500 ml G5%, iv über 2 h, d1
- Leucovorin 200 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 30 min, d1*
- 5-FU 2600 mg/m², iv über 24 h, d1

* Hinweis zur postoperativen FLOT-Therapie: Leucovorin kann durch Natriumfolinat ersetzt werden, das nach lokaler Richtlinie verabreicht wird. Die oben beschriebenen Infusionsdauern und Lösungsvolumina für FLOT sind Empfehlungen. Die Prüfarzte können ihre lokalen Protokolle verwenden. Die Studienbehandlung kann auch über zwei Tage verabreicht werden, z.B. FLO an Tag 1 und Docetaxel an Tag 2 jedes Zyklus.

Arm B (HIPEC/FLOT)

Intraoperative HIPEC während der Magen-/ösophago-gastralen Resektion:

Das HIPEC-Verfahren kann nach dem Closed- oder Open-Abdomen Verfahren durchgeführt werden.

1.) Closed-Abdomen Technik:

Bei der Closed-Abdomen Technik werden die Zu- und Abflussleitungen nach der Erstellung der Anastomosen durch separate Inzisionen gelegt und danach die Bauchdecke geschlossen, bevor wie bei der Open-Abdomen Technik mit der Perfusionsphase im Rahmen der HIPEC begonnen wird.

2.) Open-Abdomen Technik:

Bei der Open-Abdomen Technik wird die Bauchdecke angehoben, um einen Trichter zu schaffen, in dem das Chemoperfusat durch Zu- und Abflussleitungen zirkuliert, die an eine Pumpe und eine Heizeinheit angeschlossen sind. Das Infusionsschema wird wie folgt durchgeführt:

- Intraabdominale Cisplatin Lösung (75mg/m² in NaCl 0.9%) wird bei einer Temperatur von 42°C über 90 Minuten verabreicht.
- Die Perfusion mit Cisplatin bei einer Dosis von 75 mg pro Quadratmeter und mit einer Flussrate von 1 Liter pro Minute wird eingeleitet (wobei 50% der Dosis zu Beginn, 25% bei 30 Minuten und

25% bei 60 Minuten perfundiert werden). Das Perfusionsvolumen wird so eingestellt, dass das gesamte Abdomen dem Perfusat ausgesetzt wird. Das HIPEC-Verfahren dauert insgesamt 120 Minuten, einschließlich der 90-minütigen Perfusionsperiode. Um ein Hitzetrauma des normalen Gewebes zu vermeiden, sollte die Temperatur des Silikon-Drainage nicht über 42° C erhöht werden. (Abweichungen entsprechend den lokalen Standards sind zulässig)

Postoperativ 4 Zyklen FLOT, Beginn des nächsten Zyklus am Tag 15 (d15) (integraler Bestandteil der Studie/ Deeskalation oder Dosisänderung erlaubt):

- Docetaxel 50 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 1 h, d1
- Oxaliplatin 85 mg/m² in 500 ml G5%, iv über 2h, d1
- Leucovorin 200 mg/m² in 250 ml NaCl 0.9%, iv über 30 min, d1*
- 5-FU 2600 mg/m², iv über 24 h, d1

* Hinweis zur postoperativen FLOT-Therapie: Leucovorin kann durch Natriumfolinat ersetzt werden, das gemäß lokaler Richtlinie verabreicht wird. Die oben beschriebenen Infusionsdauern und Lösungsvolumina für FLOT sind Empfehlungen. Die Studienärzte können ihre lokalen Protokolle verwenden. Die Studienbehandlung kann auch über zwei Tage verabreicht werden, z.B. FLO an Tag 1 und Docetaxel an Tag 2 jedes Zyklus.

Einschluss- kriterien

1. Histologisch gesichertes, medizinisch operables, resektables diffuses Adenokarzinom oder Adenokarzinom vom gemischten Typ nach Laurén Klassifikation der GEJ (AEG II-III) oder des Magens (uT3, uT4a, jede N-Kategorie, M0 oder jedes T N+ M0)
2. Patient hat 3 bis 6 Zyklen neoadjuvantes FLOT erhalten (Deeskalation oder Dosisänderung erlaubt)
3. Keine vorangehende zytotoxische oder zielgerichtete Therapie außer der neoadjuvanten FLOT-Therapie (einschließlich deeskaliertem oder dosisreduziertem Schema)
4. Keine vorherige partielle oder vollständige Tumorresektion

5. Weibliche und männliche Patienten ≥ 18 und ≤ 75 Jahre. Weibliche gebärfähige Patientinnen müssen innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn einen negativen Schwangerschaftstest haben.

Männer und Frauen mit reproduktivem Potenzial müssen sich bereit erklären, während der Studie hochwirksame Verhütungsmaßnahmen* durchzuführen. Männliche Patienten müssen sich auch damit einverstanden erklären, während der Behandlung kein Kind zu zeugen und während der Behandlungszeit zusätzlich ein Kondom zu verwenden. Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter muss ebenfalls einer angemessenen Verhütungsmaßnahme zustimmen.

* hochwirksame (d. h. Ausfallrate von $<1\%$ pro Jahr bei konsistenter und korrekter Anwendung) Methoden: intravaginale und transdermale kombinierte (Östrogen und Gestagen enthaltende) hormonelle Empfängnisverhütung; injizierbare und implantierbare hormonelle Empfängnisverhütung nur mit Gestagen; Intrauterinpeessar (IUP); intrauterines Hormonfreisetzungssystem (IUS); bilateraler Tubenverschluss; vasktomierter Partner; sexuelle Abstinenz (vollständige Abstinenz ist definiert als Verzicht auf heterosexuellen Verkehr während der gesamten mit den Studienbehandlungen verbundenen Dauer des Risikos).

6. ECOG ≤ 1

7. Ausschluss von Fernmetastasen durch CT oder MRT von Abdomen, Becken und Thorax, Knochenscan oder MRT (bei Verdacht auf Knochenmetastasen aufgrund klinischer Anzeichen). Ausschluss der Infiltration benachbarter Organe oder Strukturen durch CT oder MRT

8. Laparoskopischer Ausschluss einer Peritonealkarzinomatose im Anfangsstadium, vor Beginn der FLOT-Chemotherapie

9. Adäquate hämatologische, hepatische und Nierenfunktionsparameter zur Durchführung des chirurgischen Eingriffes und der HIPEC nach Ermessen des Prüfarztes

10. Patient, der fähig und bereit ist, seine schriftliche Einwilligungserklärung zu geben und sich an das Studienprotokoll und die geplanten chirurgischen Eingriffe zu halten

Ausschluss- kriterien

1. Patient ohne neoadjuvante Therapie oder solche, die eine andere neoadjuvante Therapie als FLOT erhielten
2. Bekannte Überempfindlichkeit gegen 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin oder Docetaxel
3. Andere bekannte Kontraindikationen gegen, 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin oder Docetaxel
4. Klinisch signifikante aktive koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie oder kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV
5. Klinisch signifikanter Herzklappenfehler
6. Frühere oder aktuelle Vorgeschichte von anderen bösartigen Tumoren, die nicht kurativ behandelt wurden und seit mehr als 3 Jahren keine Anzeichen einer Erkrankung aufweisen, mit Ausnahme des kurativ behandelten Basalzellkarzinoms der Haut und des In-situ-Karzinoms des Gebärmutterhalses
7. Kriterien der primären Inoperabilität sind z.B.:
 - Radiologisch dokumentierte Hinweise auf eine größere Invasion von Blutgefäßen oder die Invasion benachbarter Organe (T4b).
 - Patient mit beteiligten retroperitonealen (z. B. para-aortalen, parakavalen oder interaortokavalen Lymphknoten) oder mesenterialen Lymphknoten (Fernmetastasen!)
8. Andere schwere innere Krankheit oder akute Infektion
9. Patient wurde innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss einer größeren Operation unterzogen
10. Zirrhose vom Grad Child-Pugh B (oder schlimmer) oder Zirrhose (jeden Grades) und eine Vorgeschichte von hepatischer Enzephalopathie oder Aszites
11. Teilnahme an einer weiteren interventionellen klinischen Studie in der Zeitspanne von 30 Tagen vor dem Einschluss und während der Studie

12. Patientin, die schwanger ist oder stillt oder plant, schwanger zu werden
13. Patient in einer geschlossenen Anstalt aufgrund einer Behörden- oder Gerichtsentscheidung (AMG § 40, Abs. 1 Nr. 4)
14. Jede andere gleichzeitige antineoplastische Behandlung einschließlich Bestrahlung
15. Bekannter intraabdominaler Verwachsungsbauch
16. Bereits vorhandene Peritonealaussaat

Fallzahl

Insgesamt werden $n = 200$ Patienten (100 Arm A, 100 Arm B) mit Siegelringzellkarzinom (diffuser oder gemischter Typ gem. Lauren-Klassifikation), Adenokarzinom des Magens und GEJ Typ II/III in die Studie eingeschlossen. Die Stichprobengröße basierte auf den Daten der Phase III-Ergebnisse der FLOT4-Studie.

Dauer der Studie (geplant)

Die Rekrutierungsphase wird 42 Monate dauern (ca. 5 Patienten pro Monat). Die gesamte Studiendauer beträgt 66 Monate (42 Monate Rekrutierung plus 24 Monate Follow Up nach Last Patient In). Die Studie kann je nach der Anzahl der beobachteten Ereignisse früher oder später analysiert werden.