

# V REUNIÓN NACIONAL

Octubre 2013

## Carcinomatosis peritoneal de origen gástrico

QT BIDIRECCIONAL  
CRS + HIPEC



Luis González Bayón

Programa de Carcinomatosis Peritoneal

Hospital Universitario Gregorio Marañón

# Carcinomatosis de origen gástrico

1. Quimioterapia sistémica
2. CRS + HIPEC. Factores pronósticos de SV
  - Extensión de la enfermedad
  - Grado de citorreducción alcanzado
  - Experiencia en España
3. Quimioterapia de inducción + cirugía
  - QT sistémica + cirugía
  - QT bidireccional + cirugía
4. QT bidireccional + CRS + HIPEC

# 1. Quimioterapia sistémica

- No hay estudios específicos en carcinomatosis peritoneal de origen gástrico
- ECF vs EOC: **mediana SV de 11,2 meses para EOX**, que hoy se considera el estándar de trat<sup>o</sup> sistémico (REAL-2). No SV a largo plazo. Cunningham D, Starling N, Rao S et al . Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer . N Engl J Med 2008;358:36-46
- SPIRITS compara S1 + cispla con S1 sólo, con **mediana de SV 13 vs 11 meses (p=0.04)** . [Koizumi W](#), [Narahara H](#), [Hara T](#), et al. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):215-21
- TOGA todos los pacientes son HER2+, compara QT sólo (5fu/cap +cispla) vs trastuzumab con quimioterapia **mediana de SV 11 vs 13,8 meses** [Bang YJ](#), [Van Cutsem E](#), [Feyereislova A](#), et al. [Lancet Oncology](#). 2008 Mar;9(3):215-21.

## 2.-CRS +HIPEC

Resultados de tratº con CRS + HIPEC

Autores	Nº pacientes	Mediana SV toda la serie	SV-5
Yonemura et al. Surgery 1996	83 (P1-2 40. P3 43)	10 meses	11%
Glehen et al. Arch Surg 2004	49	10,3 meses	16%
Hall et al. J Gastrointest surg 2004	34	8 meses	6%
Yonemura et al. Br J Surg Oncol 2005	107p	11,5 meses	6,7 %
Experiencia francesa.. Ann Surg Oncol 2010	159	9,2 meses	13%

## Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial

Xiao-Jun Yang, MD<sup>1</sup>, Chao-Qun Huang, MD<sup>1</sup>, Tao Suo, MD<sup>2</sup>, Lie-Jun Mei, MD<sup>1</sup>, Guo-Liang Yang, MD<sup>1</sup>, Fu-Lin Cheng, MD<sup>1</sup>, Yun-Feng Zhou, MD, PhD<sup>1</sup>, Bin Xiong, MD, PhD<sup>1</sup>, Yutaka Yonemura, MD, PhD<sup>3</sup>, and Yan Li, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Hubei Cancer Clinical Study Center and Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behaviors, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China; <sup>2</sup>Department of General Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai, China; <sup>3</sup>NPO Organization to Support Peritoneal Dissemination Treatment, Kishiwada, Osaka, Japan

### ❖ Factores pronóstico independientes de SV:

- CRS +HIPEC
- PC sincrónica
- CC0-1
- >6 ciclos de quimioterapia sistémica
- No complicaciones severas

	CRS	CRS + HIPEC
Patients	34	34
Median PCI	15	15
PCI>20	14 (41.2%)	9 (23.5%)
CC0-1	20/34 (58.8%)	20/34 (58.8%)
Median S	6.5 months	11 months
SV 1y	29,4%	41.2%
SV 3y	5.9%	14.7%
SV 5y	0%	5.9%

# Factores pronóstico de SV

- 1.- extensión de la enfermedad

Autores	Extensión enfermedad	Mediana SV	SV-5
Yonemura et al. Surgery 1996	P1 y P2 P3	14 meses	17% 0%
Glehen et al. Arch Surg 2004	Estadios I y II Estadios III y IV	19 meses 6,6 meses	30,2% 0%
Hall et al. J Gastrointest surg 2004	Estadios 4 (29)	8 meses	8%
Experiencia francesa.. Ann Surg Oncol 2010	PCI <12 >12	15 meses	22% No SV-3
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>Estadios precoces</b>	<b>14-19 meses</b>	<b>17-30%</b>

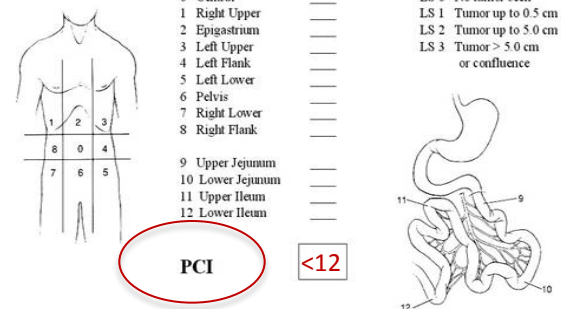
# Extensión de la enfermedad

- Estadios precoces de la enfermedad

Table 1. Peritoneal Carcinomatosis Staging<sup>12</sup>

Stage	Description
0	No macroscopic disease
I	Malignant tumor nodules <5 mm in diameter Localized in one part of the abdomen
II	Tumor nodules <5 mm in diameter Diffuse to the whole abdomen
III	Tumor nodules 5 mm to 2 cm in diameter
IV	Large malignant nodules (>2 cm in diameter)

## Peritoneal Cancer Index



Regions	Lesion Size	Lesion Size Score
0 Central	—	LS 0 No tumor seen
1 Right Upper	—	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	—	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left Upper	—	LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence
4 Left Flank	—	
5 Left Lower	—	
6 Pelvis	—	
7 Right Lower	—	
8 Right Flank	—	
9 Upper Jejunum	—	
10 Lower Jejunum	—	
11 Upper Ileum	—	
12 Lower Ileum	—	

PCI <12

## Peritoneal dissemination Gastric Cancer . Japanese Classification

- P1 limited to the adjacent peritoneum of the stomach or
- P2 several scattered metastases in the distant peritoneum
- P3 numerous metastases to the distant peritoneum

# Factores pronóstico de SV

- 2.- grado de citorreducción alcanzado

Autores	Grado CR (% alcanzado)	Mediana SV	SV-5
Yonemura et al. Surgery 1996	R0 (34%) R1-2	13,8 meses 6,8 meses	17% 2%
Glehen et al. Arch Surg 2004	CCR 0 + CCR 1 (50%) CCR 2	21,3 meses 6,1 meses	29% 0%
Hall et al. J Gastrointest surg 2004	R0 y R1 R2	11,2 meses 3,3 meses.	--- ---
Yonemura et al. Br J Surg Oncol 2005	CC0 (44%) CC1-2	19,2 meses 7,8 meses	13% 2%
Experiencia francesa. Ann Surg Oncol 2010	CC 0 (56%) CC1 CC2-3	18 meses 6 meses 4 meses	23% 3% 3%
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>Grados CR altos</b>	<b>14-21 meses</b>	<b>17 -29%</b>



# Experiencia en España

- Estudio retrospectivo
- 60 pacientes tratados con CRS +HIPEC
- 6 instituciones: 24, 16, 9, 2x5 y 1
- Febrero 1997 a julio 2013
- Criterios de inclusión:
  - Carcinomatosis origen gástrico
  - Tratamiento mediante CRS + HIPEC

# Pacientes

- 60 pacientes: 22H /38M
- Mediana edad 51 (rango 27-64)
- ASA I 7% / II 63% / III 30%
- 90% pacientes tratamiento quimioterapia previo

# Enfermedad

- 47 PRIM (78%) y 13 RECIDIVAS (22%)
- 27 difuso (45%), 27 intestinal (45%)
- 41 (68%) cél anillo sello, 19 (32%) no
- Localización cuerpo ó antro 85%
- T3-4 90%; N+ 82%

# Intraoperatorio

- PCI mediana 8 (rango 0-39)
- 90% gastrectomía; 70% D2
- Nº peritonectomías 0-3%, **2-23%**, **3-28%**, 4-17%.
- Resecciones viscerales 1-12%, 2-30%, 3-10%, 4-10%, 5-8%, 6-8%
- CC score CC0 42p (70%), CC1 16 (27%),
- Anastomosis 2-38%, 3-23%, 4-17%

# HIPEC-técnica abierta

- Todos lo pacientes tuvieron HIPEC
  - 42p (70%) cisplatino-adriamicina
  - 9p (15%) oxaliplatino
  - 8p (13%) mitomicina C
- Duración 50% 90', 30% 60', 20% 30'
- Además 11 pacientes (18%) tuvieron EPIC
  - 4 5FU
  - 7 taxol
- 23 p (48%) QT postoperatoria
- 8p (24%) Cirugía de rescate , 1 p con 2ª HIPEC

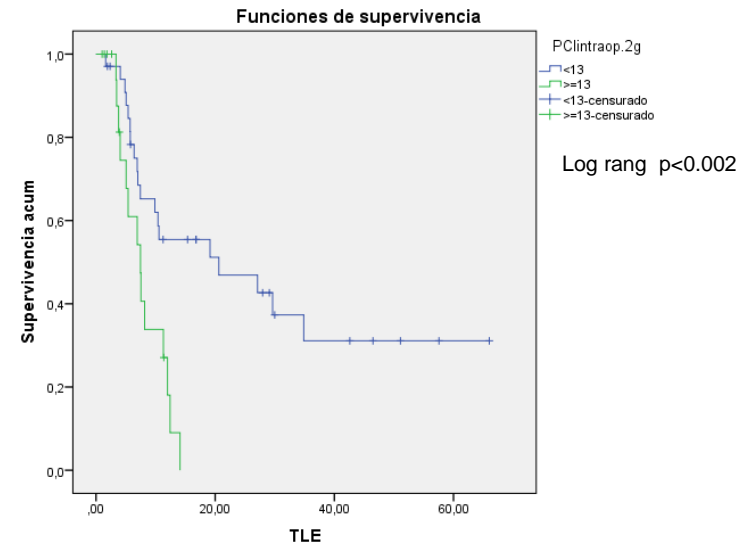
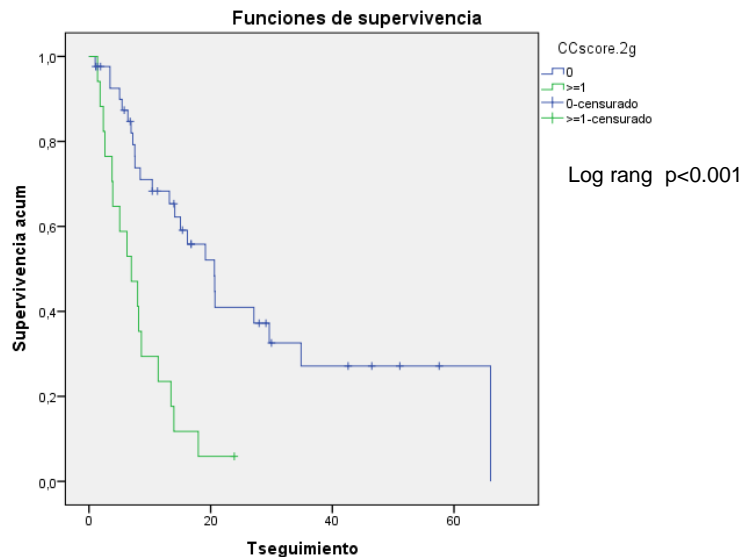
# Morbilidad y Mortalidad

- **Complicación grave** grado 3-4 17p (28%)
  - 6p 10% dehiscencia
  - 5p 8% perforación/fístula
  - 5p 8% respiratoria
  - 2p obstrucción, 1p cardiaca, 1p hemoperitoneo
- 9p 15% **reoperación**
  - 4 dehiscencias
  - 2 fístulas biliares, 2 obstrucción, 1 blanca
- 5 p 8,6% **mortalidad intrahospitalaria:**
  - 3 Sepsis
  - 2 FMO

# Supervivencia

- Mediana de seguimiento 10,39 m (1-66m)

	Global	CC0	CC1-3
Mediana SV	14 meses	20,6 meses	6,9 meses
SV2	29,5%	40,9%	6,7%
SV5	19,6%	27,1%	---



# Factores pronósticos

- Análisis multivariante: factores pronóstico independientes estadísticamente significativos
  - ASA
  - PCI intraop
  - CC score

Resultados a tener en consideración



# Carcinomatosis de origen gástrico

1. Quimioterapia sistémica
2. CRS + HIPEC. Factores pronósticos de SV
  - Extensión de la enfermedad
  - Grado de citorreducción alcanzado
3. Quimioterapia de inducción + cirugía
  - QT sistémica + cirugía
  - QT bidireccional + cirugía
4. QT bidireccional + CRS + HIPEC

# 3.- QT sistémica + cirugía

Ann Surg Oncol  
DOI 10.1245/s10434-009-0706-z

Annals of  
**SURGICAL ONCOLOGY**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

## **Induction Chemotherapy with S-1 Plus Cisplatin Followed by Surgery for Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination**

Hiroshi Okabe, MD, PhD<sup>1</sup>, Shugo Ueda, MD, PhD<sup>2</sup>, Kazutaka Obama, MD, PhD<sup>1</sup>, Hisahiro Hosogi, MD, PhD<sup>1</sup>, and Yoshiharu Sakai, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan; <sup>2</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan

# S-1 plus cisplatin followed by surgery

- 41p identified by staging laparoscopy 30Cy+; 13 p P3, 18 p P1 or P2 dissemination
- S1 + CDDP 38p completed two cycles scheduled
- 32p underwent surgery. 22p R0
- 19p (46%) peritoneal dissemination disappeared CR

	Serie	R0 resection	R1-2 /no surg	P0-P2
Median S time	20.4 m	43.2 m	12.6 m / 10.3 m	
SV 3 años	36%	58,4%		50%
3y DFS	17,4%	29%		
Median DFS time	12,3 m	22,8m		

Hiroshi Okabe, Shugo Ueda, Kazutaka Obama, Hisahiro Hosogi, Yoshiharu Sakai. Induction Chemotherapy with S-1 Plus Cisplatin Followed by Surgery for Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination. Ann Surg Oncol 2009;16:3227-3236

# Quimioterapia bidireccional de inducción (sistémica e IP simultáneas)

## ● Nutrición de los implantes peritoneales:

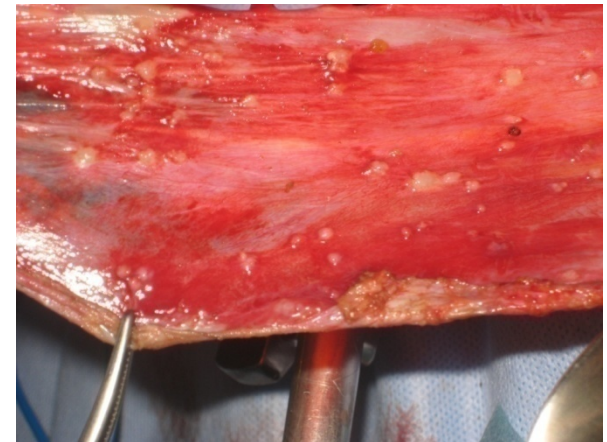
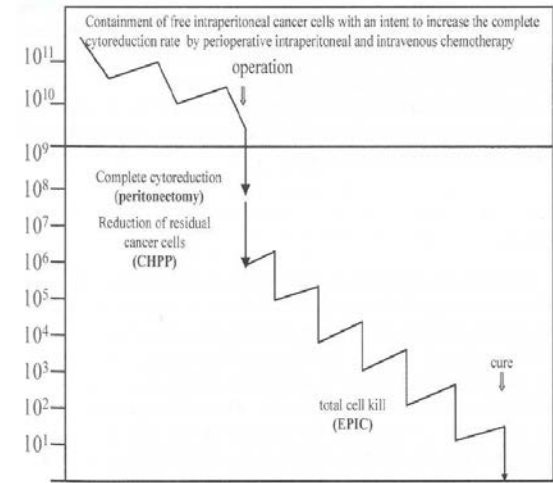
- desde el peritoneo
- aporte sanguíneo

Cunliffe WJ. in Sugarbaker P "Management of gastric cancer" 1991.

## ● QT bidireccional

- Reducir carga tumoral
- Aumentar resecciones completas

Yonemura Y et al. EJSO 2006 and J Surg Oncol 2009



## Safety and Efficacy of Bidirectional Chemotherapy for Treatment of Patients With Peritoneal Dissemination From Gastric Cancer: Selection for Cytoreductive Surgery

---

YUTAKA YONEMURA, MD, PhD,<sup>1\*</sup> YOSHIO ENDOU, MD, PhD,<sup>2</sup> MASAYA SHINBO, MD, PhD,<sup>3</sup>  
TAKUMA SASAKI, MD, PhD,<sup>4</sup> MASAMITU HIRANO, MD, PhD,<sup>5</sup> AKIYOSHI MIZUMOTO, MD, PhD,<sup>5</sup>  
TAKAYUKI MATSUDA, MD, PhD,<sup>5</sup> NOBUYUKI TAKAO, MD, PhD,<sup>5</sup> MASUMI ICHINOSE, MD, PhD,<sup>5</sup>  
MITSUKUNI MIZUNO, MD, PhD,<sup>5</sup> MASAHIRO MIURA, MD, PhD,<sup>6</sup> MAKOTO IKEDA, MD, PhD,<sup>7</sup>  
SATOSHI IKEDA, MD, PhD,<sup>7</sup> GOU NAKAJIMA, MD, PhD,<sup>7</sup> JOU YONEMURA, MD, PhD,<sup>1</sup>  
TAKAFUMI YUUBA, MD, PhD,<sup>8</sup> SEIJI MASUDA, MD, PhD,<sup>8</sup> HIRONOBU KIMURA, MD, PhD,<sup>1</sup>  
AND NOBUO MATSUKI, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*NPO Organization to Support Peritoneal Dissemination Treatment, Kishiwada, Osaka, Japan*

<sup>2</sup>*Department of Experimental Therapeutics, Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa, Japan*

<sup>3</sup>*Department of Surgery, Kishiwada Tokusyuikai Hospital, Osaka, Japan*

<sup>4</sup>*Department of Pharmacology, Aichi-Gakuin University, Aichi, Japan*

<sup>5</sup>*Department of Surgery, Kusatsu General Hospital, Shiga, Japan*

<sup>6</sup>*Department of Anatomy, School of Medicine, Ooita University, Ooita, Japan*

<sup>7</sup>*Department of Surgery, Ikeda Hospital, Shizuoka, Japan*

<sup>8</sup>*Department of Surgery, Towakai Hospital, Osaka, Japan*

- TS-1 PO 21 days +1 week rest and days 1-8-15 IP Docetaxel 30 + CDDP 30
- Median 2,1 courses of TS-1, 5.8 of IP chemo
- Evaluation: cytology + TAC

# Bidirectional chemotherapy

- 79 p -44 primary/35 recurrent-
- 41 p underwent surgery-32 p CC0 (78%)
- 38 p progression – no surgery
- Grade 4 toxicity 1.3%
- 3y-SV CC0 ... 33%
- post-NIPS peritoneal cytology status and completeness of cytoreduction are the independent prognostic factors.

original article

*Annals of Oncology* 21: 67–70, 2010  
doi:10.1093/annonc/mdp260  
Published online 15 July 2009

## **Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis**

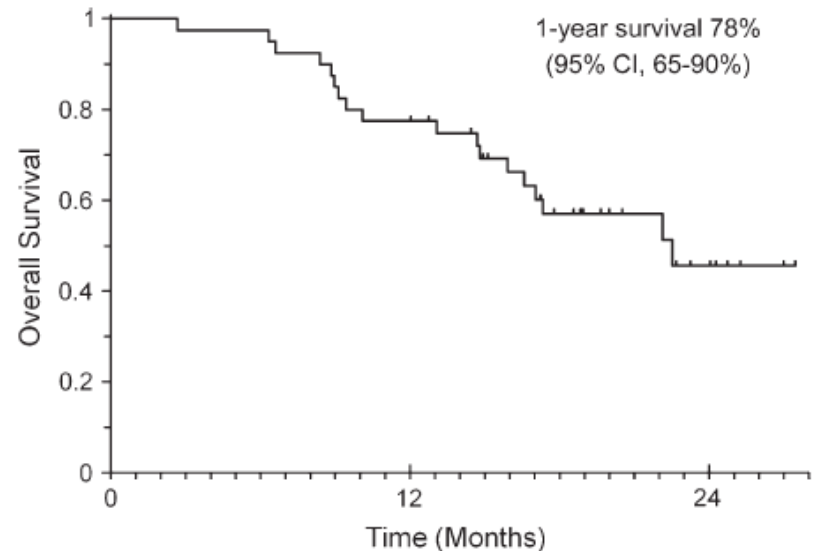
H. Ishigami\*, J. Kitayama, S. Kaisaki, A. Hidemura, M. Kato, K. Otani, T. Kamei, D. Soma, H. Miyato, H. Yamashita & H. Nagawa

*Department of Surgical Oncology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan*

- TS-1 po 14 days. Days 1 and 8 PTX IV and IP. 1 w rest
- Median courses 7
- Evaluation: cytology + TAC

# Bidirectional chemotherapy

- 40 p with primary and recurrent PC
- grade 3/4 toxic effects:  
neutropenia (38%),  
leukopenia (18%)  
anemia (10%).
- 16p underwent surgery  
CC0 (40%)
- 1y-SV 78%
- 2y-SV 46%





# Esquemas bidireccionales

Day	1	8	15	21	Author
IV IP	MTX 100mg/m <sup>2</sup> + 5FU 600mg/m <sup>2</sup> TXT 40mg/m <sup>2</sup> + CBP 150 mg/m <sup>2</sup>	idem	idem	idem	Yonemura Y et al. Eur J Surg Oncol 2006
Oral IP	TS1 twice a day continuous 21d TXT 30mg/m <sup>2</sup> + CSP 30mg/m <sup>2</sup>	idem	idem	1w rest	Yonemura Y et al. J Surg Oncol 2009
Oral IV IP	TS1 80mg/m <sup>2</sup> continuous 14 d PTX 20mg/m <sup>2</sup> PTX 20mg/m <sup>2</sup>	idem	1w rest	Start new cycle	Ishigami H et al. Ann Oncol 2009
Oral IV	TS1 80 mg/m <sup>2</sup> 21 días	CSP 60mg/ m <sup>2</sup>		Start new cycle	Okabe H et al. Ann Surg Oncol 2009

MTX methotrexate. TXT taxotere. CBP carboplatin. CSP cisplatin. PTX Paclitaxel

Author	Año/características	respuesta	Cirugía/CCO	MedSV	Tox ¾ Qtinduc	CY+ →-
Yonemura Y et al. Eur J Surg Oncol 2006	2001-2003 61p (P3) 29prim/ 32recidiva	62% Cytol/TAC	30p (50%) 14p (50%)	Todos 14,4 m CCO 20 m	13%	71%
Yonemura Y et al. J Surg Oncol 2009	2002-2004 79p 44prim/ 35recidiva	63% Cytol/TAC	41p (53%) 32p (78%)	CCO-1 20m SV 3 30%	2,6% hemat 3,9% renal y cath	63%
Ishigami H et al. Ann Oncol 2009	2006-2007 40p 21prim/ 13 recidiva	56% Cytol/TAC	16p 38%	Todos 22,5m  SV-2 46%	38%neutro 18% leuco 10%anemia	86%
Okabe H et al. Ann Surg Oncol 2009	2002-2008 41p:30CY+1 8P3. 13P1-P3	46% Cytol/TAC /laparosc	32p / 22p	Todos 20,4m CCO 43 m	22% neutrop	37%

# QT inducción + cirugía. Conclusión

- Puede facilitar CR completa
- Medianas de SV por encima de 20 meses
- SV a largo plazo

# Ensayo fase II QT bidireccional + CRS-HIPEC + QT adyuvante

- Reclutamiento 30 pacientes que cumplan todo el protocolo (bidireccional + CRS –HIPEC+ adyuvante)
- Objetivo primario: SLE en CC0
- Objetivos secundarios:
  - morbilidad QT bidireccional
  - Morbi-mortalidad CRS + HIPEC
  - otros
- 36 meses seguimiento

# Criterios de inclusión

- Edad 18-65 años
- Diagnóstico histológico de cáncer gástrico primario
- Diagnóstico histológico de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico
- Ausencia de metástasis a distancia
- ECOG PS 0-2 para NIPS, 0-1 para CRS + HIPEC
- Quimioterapia sistémica inducción para el CG con CP con respuesta o estabilidad
- Apto para cirugía mayor

# Reclutamiento

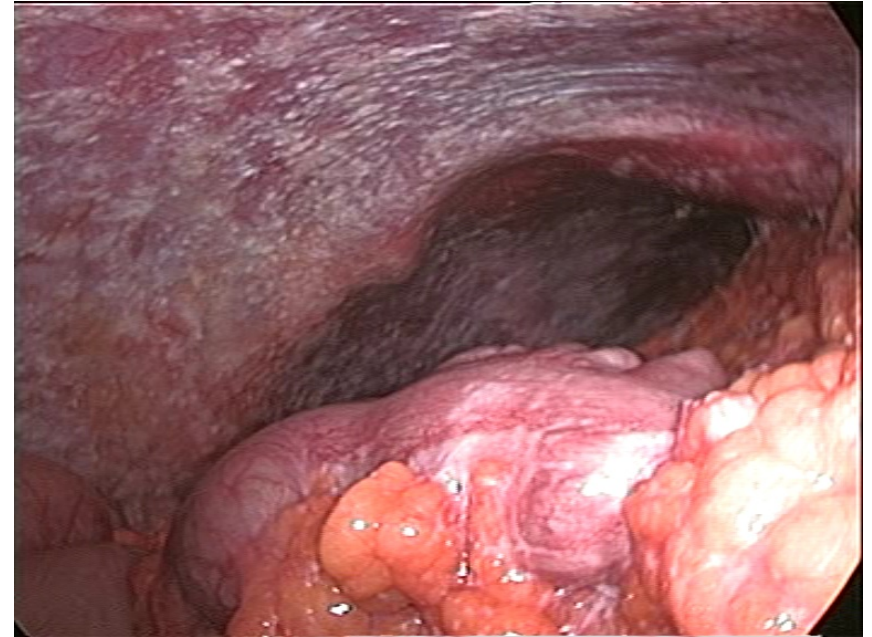
- Comienzo en junio 2010 - abierto
- Evaluados ..... 33
- NIPS .....14
- CRS + HIPEC.....7



RECLUTAMIENTO MUY MUY BAJO

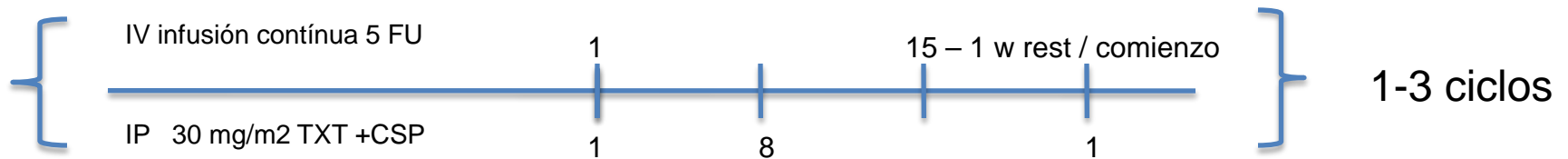
# Laparoscopia estadificación

- PCI altos o muy altos



## Ensayo fase II sobre seguridad y eficacia de quimioterapia bidireccional y CRS + HIPEC en Madrid

- Esquema de quimioterapia bidireccional:
  - Infusión continua IV de 5FU 200 mg/m<sup>2</sup>/día (15 días)
  - IP TXT 30 mg/m<sup>2</sup> + CSP 30 mg/m<sup>2</sup> (día 1 y 8)



❖ CRS + HIPEC

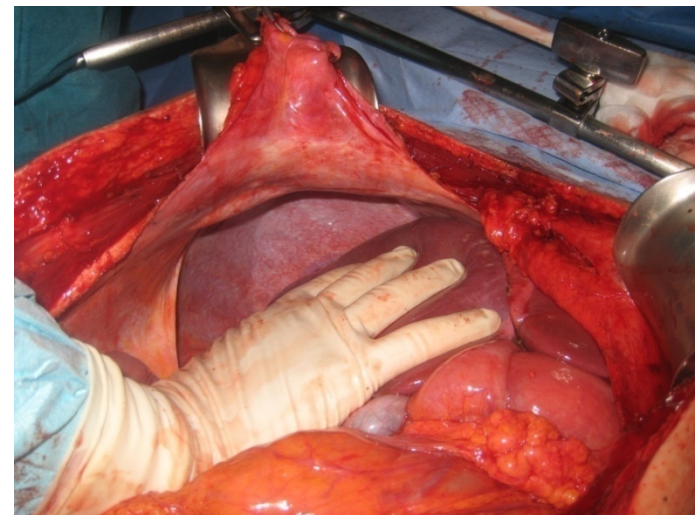


# NIPS

- Complicaciones :
  - Neutropenia grado 3-4.... 70%
  - Diarrea grado I-II ..... 80%
  - No complicaciones del cateter

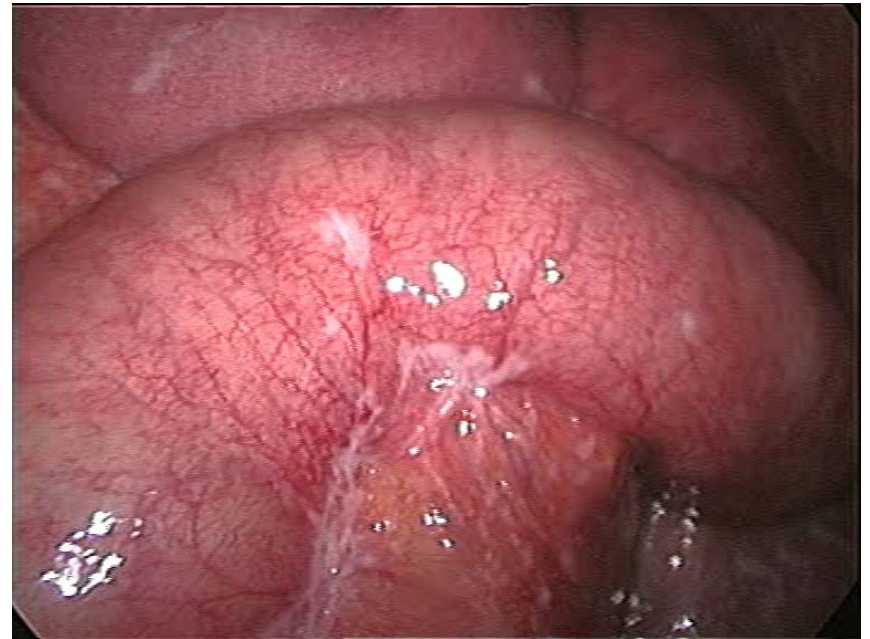
# Evaluación de respuesta

- Clínica, Citología, TAC, laparoscopia
- **Clínica:** Ascitis persistente. Deterioro PS >2
- **Citología** negativa o negativización
- **TAC** ... estabilidad



# Evaluación de respuesta

- **Laparoscopia:**
  - Persistencia de lesiones irresecables
  - Difícil interpretación de respuesta patológica
- Si puede producirse “Downstaging”
- NECESITAMOS MÁS EXPERIENCIA



# CONCLUSIONES

- CRS + HIPEC en carcinomatosis de origen gástrico:
  - ofrece resultados que hay que considerar
  - Fase III Chino
  - Probablemente aplicable a estadios precoces
- QT inducción, QT bidireccional puede rescatar pacientes para cirugía
- Necesitamos ensayos clínicos con reclutamiento eficiente
- Biology is King, patient selection is Queen and technical procedures are Princess of the Kingdom