

Opciones terapéuticas en el cáncer gástrico con carcinomatosis

Ana Ruiz Casado
Oncología Médica
Alicante, 3 de octubre de 2013

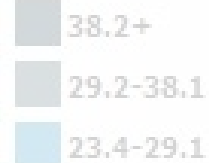


Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda

Comunidad de Madrid



La situación en Europa



Cáncer en Europa (Eurocare)

1988-1999

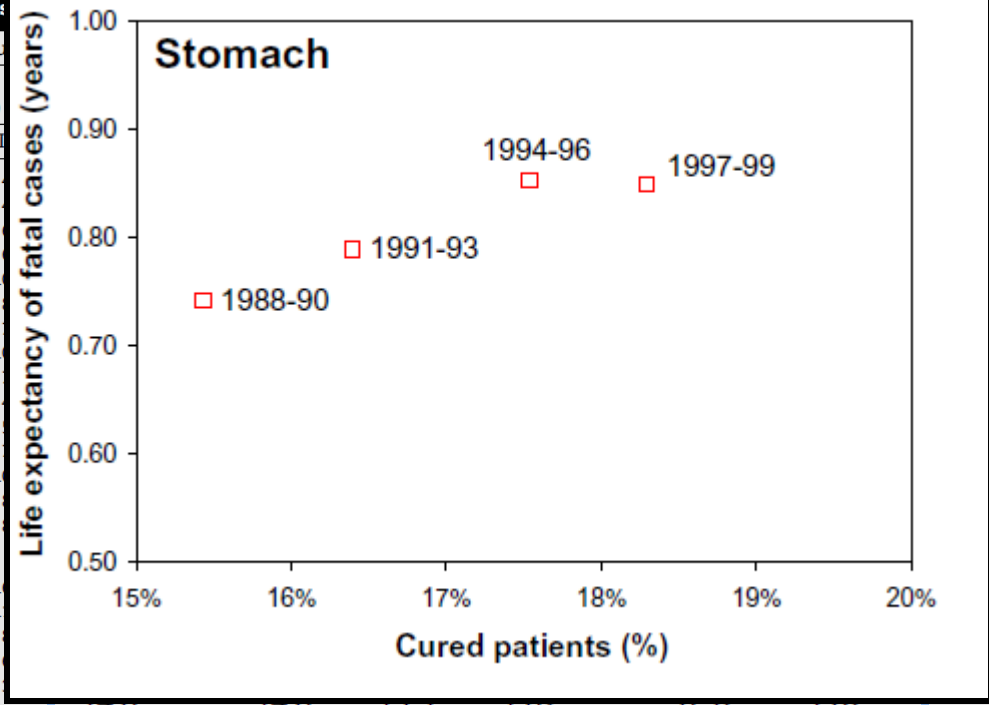
Stomach cancer

Proportion of cured cases (%)		Life expectancy of fatal cases (years)		
Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	E
8.5*	6.8 - 10.2	1.13	1.04 - 1.21	
11.5	10.8 - 12.1	0.82	0.76 - 0.88	

Table 2a - Estimated proportions (%) of curable stomach cancer in adults (15-99 years) in the period 1988-1999 (EUROCARE-4 study) by age at diagnosis

Country	Proportion of cured cases (%)	
	Estimate	95% CI
Czech Republic	4.2*	3.6
Denmark	4.1*	3.7
England	6.3	5.9
Finland	5.6	5.1
France	10.3	9.7 - 10.9
Iceland	7.2*	6.1
Italy	7.0	6.4
Netherlands	9.9	9.3 - 10.5
Norway	6.7	6.2
Poland	4.4*	3.9
Scotland	5.1	4.7
Slovenia	6.7	6.2
Spain	10.0	9.5 - 10.5
Sweden	7.7	7.1
Switzerland	7.3*	6.5
Age class		
15-44 years	16.2	15.9 - 16.5
45-54 years	10.8	10.6 - 11.0
55-64 years	7.8	7.6
65-74 years	5.9	5.7
75-99 years	3.5	3.3
Period		
1988-1990	6.1	5.9 - 6.3
1991-1993	6.5	6.3 - 6.7
1994-1996	7.2	6.8 - 7.5
1997-1999	7.9	7.4 - 8.4

* Asterisk indicates estimates with associated confidence interval



Stomach cancers diagnosed in European registries participating in the

and rectum cancers	Life expectancy of fatal cases (years)			
	CI	Estimate	95% CI	
31.1	2.44	2.26	2.61	
39.1	2.46	2.34	2.59	
41.9	2.12	2.01	2.24	
49.8	2.53	2.31	2.75	
51.3	2.64	2.45	2.83	
49.4	3.14	2.74	3.54	
48.4	2.58	2.37	2.79	
49.4	2.49	2.37	2.61	
48.2	2.69	2.52	2.85	
27.8	1.93	1.77	2.08	
41.5	2.36	2.23	2.49	
34.5	2.22	2.06	2.38	
45.9	2.30	2.15	2.46	
46.8	3.04	2.90	3.18	
49.8	3.11	2.79	3.42	
48.6	3.03	2.89	3.16	
44.0	2.97	2.87	3.07	
42.2	3.10	2.99	3.22	
42.0	2.68	2.60	2.77	
41.6	1.57	1.53	1.62	
41.2	42.3	1.76	1.71	1.82
43.3	44.8	1.82	1.75	1.88
45.5	48.1	1.95	1.86	2.04
45.6	51.4	2.09	1.92	2.26

11.0	11.0	11.5	1.02	0.97	1.07
12.5	12.0	13.0	0.67	0.63	0.70
15.4	15.0	15.8	0.74	0.69	0.79
16.4	15.9	16.9	0.79	0.74	0.84
17.5	16.8	18.2	0.85	0.80	0.91
18.3	17.2	19.4	0.85	0.79	0.91

the limit of tolerance of 10%.

¿Hay diferencias organizativas?

diagnosis. The proportion of microscopically verified cases is a good indication of the use of gastroscopy in each country involved, and indirectly of the quality of the health care system. It was particularly low in Ragusa and in Poland. The pro-

Table 3 – Percentage of resected and unresected gastric cancers and the corresponding 5- and 10-year relative survival rates by geographic area.

	Resected								Unresected*				
	Proportion of cases	1-year survival		5-year survival		10-year survival		Proportion of cases	1-year survival		5-year survival		
		%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI		%	95% CI	%	95% CI	
France	61.4	60.8	55.4–64.4	30.9	26.3–35.5	25.1	20.4–30.1	37.6	17.1	12.9–21.7	1.5	0.6–3.4	
Northern Italy	52.5	62.0	57.1–66.4	35.8	30.9–40.8	34.1	28.9–39.3	44.5	9.1	6.4–12.4	0.7	0.2–2.0	
Ragusa	29.4	56.4	40.9–69.2	33.2	19.5–47.6	16.5	6.6–30.3	67.8	22.1	14.5–30.7	0.6	0.0–3.9	
Netherlands	51.4	63.3	57.5–68.6	34.8	28.9–40.7	29.5	23.1–36.3	47.5	15.1	11.2–19.5	5.6	2.9–9.4	
Granada	49.5	53.0	44.6–60.9	23.8	16.7–31.7	18.7	11.9–26.8	47.5	12.8	7.9–18.9	0.1	0.0–1.8	
Yorkshire	45.7	55.2	45.6–63.7	27.9	19.3–37.2	23.9	15.3–33.5	54.4	6.3	3.2–11.0	0.2	0.0–2.1	
Slovakia	59.4	54.4	47.6–60.8	28.2	22.0–34.7	24.5	18.2–31.3	40.6	15.4	10.3–21.6	5.6	2.6–10.7	
Slovenia	44.5	63.0	55.6–69.4	32.8	25.8–39.9	29.0	22.2–36.1	53.6	9.8	6.4–14.0	1.5	0.4–4.1	
Poland	29.8	57.3	49.8–64.2	26.1	19.5–33.2	19.3	12.9–26.6	69.4	14.0	10.9–17.4	3.8	2.2–6.1	

* The 10-year relative survival was not calculated, being 0% in most areas.

Carcinomatosis peritoneal de origen gástrico: EVOCAPE- Francia

- 125 Pts
- 73 pts (58%) sincrónico
- Supervivencia media 6,5m
- Supervivencia mediana 3,1 m
- Factores pronósticos:
 - pTNM
 - Estadio CP
 - Ascitis
 - Metástasis hepática
 - NO FUE PRONÓSTICO SINCRÓNICA VS METACRÓNICA
- El extremo del rango (0.1-48) es inesperadamente prolongado

Carcinomatosis peritoneal de origen gástrico- Holanda

- Se revisan los casos de ca gástrico registrados en Registro de Tumores de Eindhoven (2,4 M) entre 1995 y 2011
 - Se pretende analizar la incidencia de CP, pronóstico y factores de riesgo
 - Sólo se revisan los casos de CP sincrónica (por limitaciones del registro)
- 5220 pacientes diagnosticados de cáncer de estómago. **14% tuvieron CP** (35% de los st IV); 9% tenían CP como única localización mts (24% de los st IV)
- Carcinomatosis peritoneal como única localización metastásica: **4,6 meses**
- La resección del tumor primario (en presencia de CP) se acompaña de mayor supervivencia: 9,9 vs 3,7 m
- No ha habido mejoría en la supervivencia a lo largo del tiempo
 - Ningún paciente tratado con HIPEC

1ª conclusión

- La carcinomatosis peritoneal de origen gástrico es una situación relativamente infrecuente
- La incidencia de la CP de origen gástrico se sitúa por debajo de la requerida para considerar una “enfermedad huérfana” (en la UE es 5/10000 ó menos de 185000 pacientes /año)
 - Eso supone dificultad en el reclutamiento para ensayos randomizados
 - La industria farmacéutica no lo considerará una prioridad
 - No va a haber presiones de las asociaciones de pacientes
- La investigación y la mejora dependerá del esfuerzo de los profesionales y de la investigación independiente



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2013 Gastric Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Gastric Cancer Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY--REGIMENS AND DOSING SCHEDULES^{††}

CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC OR LOCALLY ADVANCED CANCER (WHERE LOCAL THERAPY IS NOT INDICATED)

FIRST-LINE THERAPY

Trastuzumab (with chemotherapy)

Trastuzumab 8 mg/kg IV loading dose on Day 1 of Cycle 1, then
Trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days²²
or
Trastuzumab 6 mg/kg IV loading dose on Day 1 of cycle 1, then 4 mg/kg IV every 14 days

PREFERRED REGIMENS

DCF (docetaxel, cisplatin, and fluorouracil)

Docetaxel 75 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 40 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 1000 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1 and 2
Cycled every 21 days²³

Docetaxel 40 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 400 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 1000 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1 and 2
Cisplatin 40 mg/m² IV on Day 3
Cycled every 14 days²⁴

Docetaxel 60 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 60 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 750 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1-4
Cycled every 21 days²⁵

Docetaxel 75-85 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 75 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 300 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1-14
Cycled every 21 days²⁶

PREFERRED REGIMENS---continued

DCF modifications

Docetaxel 50 mg/m² IV on Day 1
Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Day 1
Cycled every 14 days²⁷

Docetaxel 50 mg/m² IV on Day 1
Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1 and 2
Cycled every 14 days²⁸

Docetaxel 40 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1-3
Cycled every 21 days²⁹

ECF

Epirubicin 50 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 60 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1-21
Cycled every 21 days^{30,31}

ECF modifications

Epirubicin 50 mg/m² IV on Day 1
Oxaliplatin 130 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1-21
Cycled every 21 days³¹

PREFERRED REGIMENS---continued

ECF modifications---continued

Epirubicin 50 mg/m² IV on Day 1
Cisplatin 60 mg/m² IV on Day 1
Capecitabine 625 mg/m² PO BID on Days 1-21
Cycled every 21 days³¹

Epirubicin 50 mg/m² IV on Day 1
Oxaliplatin 130 mg/m² IV on Day 1
Capecitabine 625 mg/m² PO BID on Days 1-21
Cycled every 21 days³¹

Fluorouracil and cisplatin

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Day 1
Cycled every 14 days³²

Cisplatin 50 mg/m² IV daily on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 2000 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Day 1
Cycled every 14 days^{33,34}

Cisplatin 80 mg/m² IV daily on Day 1
Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on Days 1-14
Cycled every 21 days³⁵

Tratamiento estándar

The selection, dosing, and administration of anticancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and because of individual patient variability, prior treatment, nutritional status, and comorbidity. The optimal delivery of anticancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anticancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.

^{††}Chemotherapy regimen dosing and schedules are based on extrapolations from published literature and clinical practice.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



Opciones terapéuticas

- El tratamiento estándar es QUIMIOTERAPIA
 - La quimioterapia frente al BSC* mejora la SLP, la SG y la calidad de vida (meta-análisis** y randomizados)
 - La mejor supervivencia se obtiene combinando fluoropirimidina, antraciclina y cisplatino*
- El beneficio estimado para la QT (vs BSC) es de 8m vs 5m (SG) y 5m vs 2m (SLP)
- Si existe sobreexpresión de Her 2 el tratamiento estándar es Cisplatino / fluoropirimidina/ Herceptin (Fase III)
- Si Her 2 neg, paciente joven y PS 0 el estándar es DCF (Fase III)
 - Sino, ECF, ECX, EOX ó combinaciones de taxanos u oxaliplatino
- No se han publicado ensayos fase III que incluyan de forma exclusiva pacientes con CP de origen gástrico

*BSC Best supportive care

**Wagner et al. JCO 2006

ENSAYOS RANDOMIZADOS EN CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO (Cualquier metástasis)

Esquema	Pacientes	Medianas Supervivencia
DCF: Docetaxel/Cisplatino/FU (V325) (vs CF) Ajani, JCO 2007	445 pts	9,2 vs 8,6 m
REAL: Epirrubicina + 5FU/Capecitabina + CDDP-LOHP Cunningham, NEJM 2008	1002 pts	9,3m - 11,2m (2X2 no inferioridad)
Cisplatin/FU +/- Herceptin Bang, Lancet 2010	594 pts	13,8 vs 11,1m
Capecitabina/Oxaliplatino + Epirrubicina +/- panitumumab Waddell 2013	553 pts	8,8 vs 11,3 m
Cisplatino-capecitabina +/- bevacizumab Ohtsu 2013	774 pts	12,1 vs 10,1 m

Los artículos no proporcionan información sobre diferentes localizaciones. No tenemos cifras específicas para CP

¿Cuál es la validez de estos ensayos para pacientes con SOLO CP? ¿Cuántos pacientes con sólo citología + fueron incluidos?

¿Cuál es la validez externa?: pacientes no seleccionados

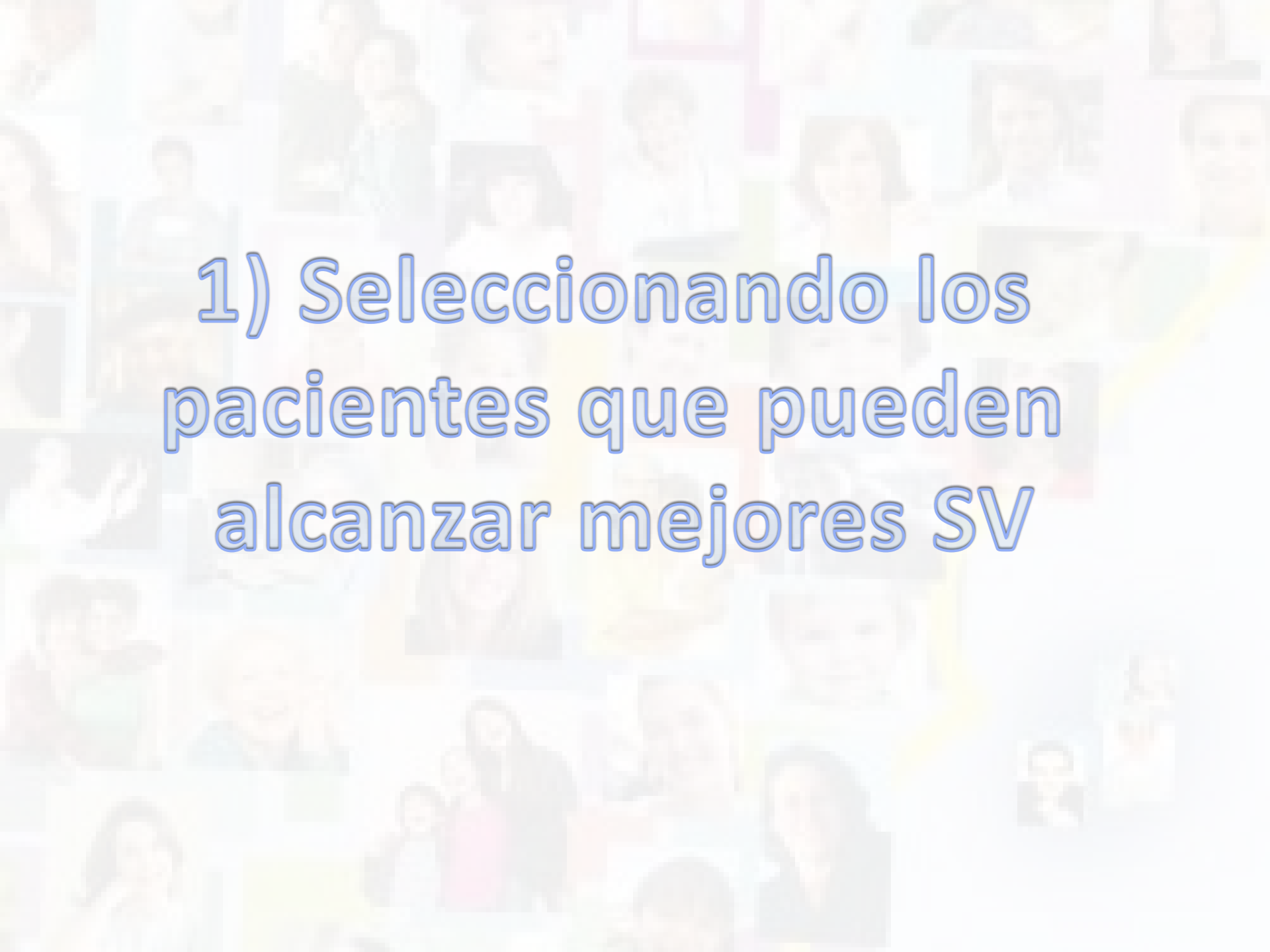
Un problema específico de la CP para ensayos es que con frecuencia presentan “enfermedad no evaluable”

No hay pacientes con CP de origen gástrico que sobrevivan 5 años sólo con QT

1ª conclusión

- La carcinomatosis peritoneal de origen gástrico es una situación relativamente infrecuente
- La incidencia de la CP de origen gástrico se sitúa por debajo de la requerida para considerar una “enfermedad huérfana” (en la UE es 5/10000 ó menos de 185000 pacientes /año)
 - Eso supone dificultad en el reclutamiento para ensayos randomizados
 - La industria farmacéutica no lo considerará una prioridad
 - No va a haber presiones de las asociaciones de pacientes
- La investigación y la mejora dependerá del esfuerzo de los profesionales y de la investigación independiente
- El pésimo pronóstico de la CP, nos aproxima a un escenario similar al del “uso compasivo”

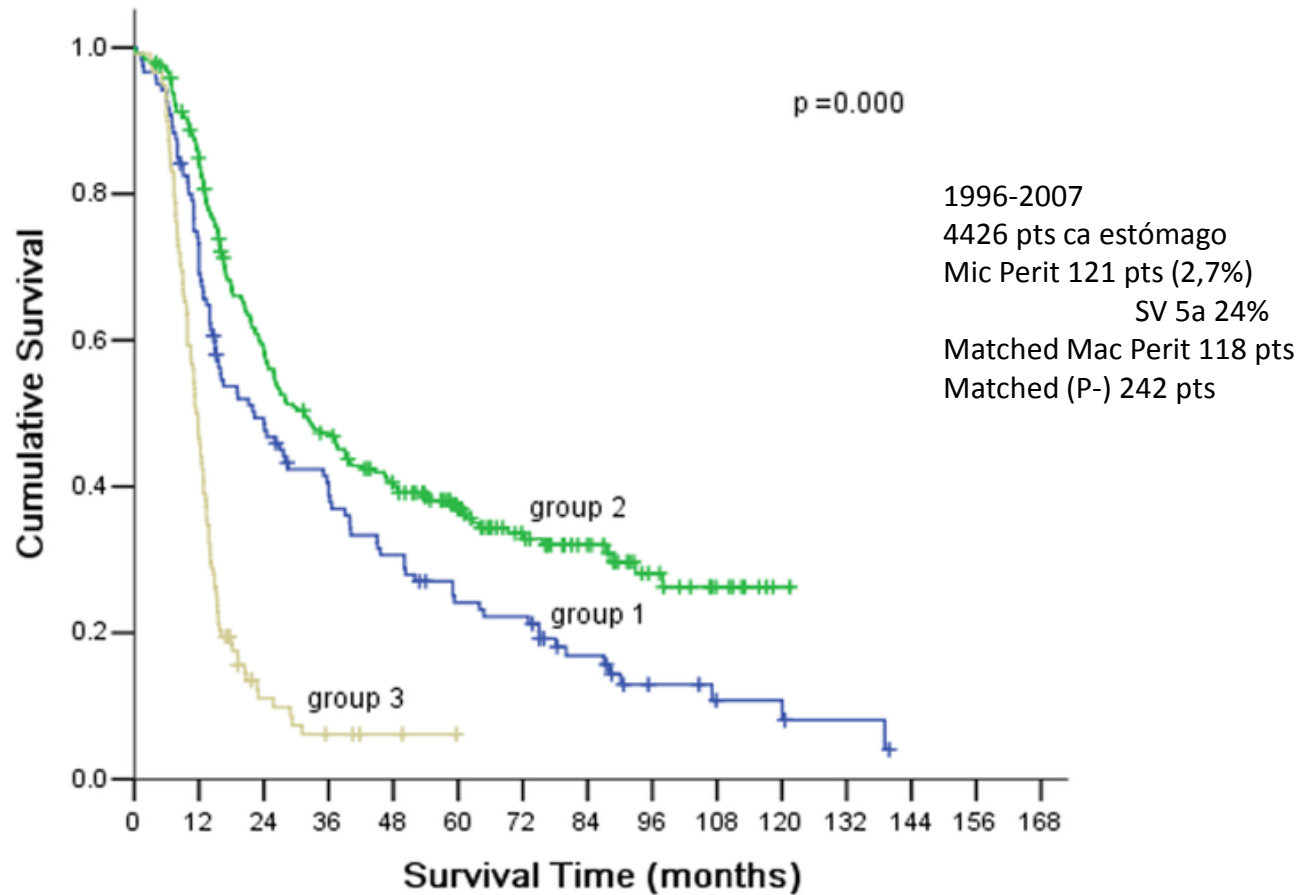
El escenario realista es el
tratamiento paliativo.
Pero, quizás podamos
mejorar...



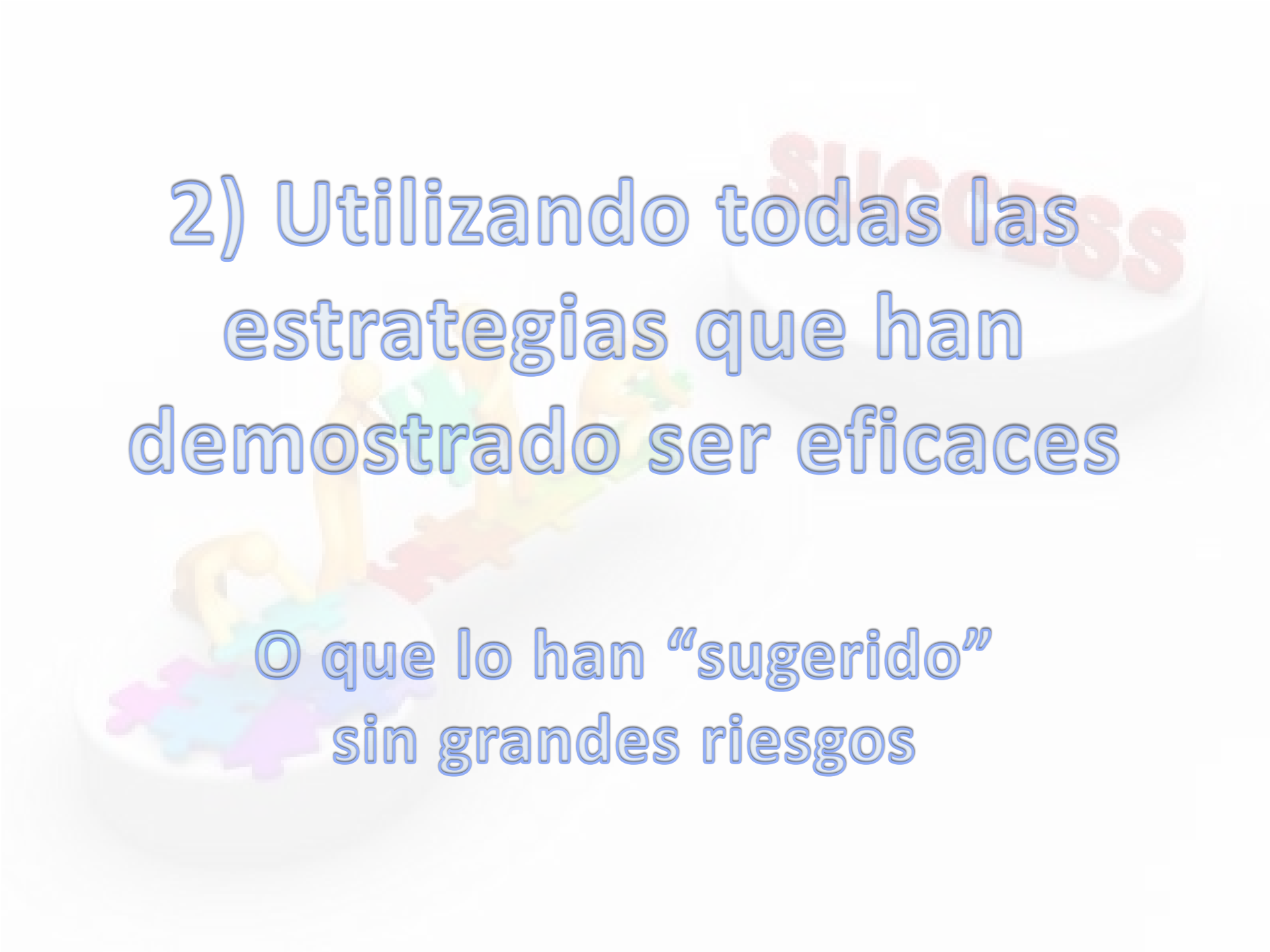
1) Seleccionando los
pacientes que pueden
alcanzar mejores SV

HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL MICROSCÓPICA (en informe AP)

Figure 1. There were significant differences in the survival among three groups (patients with microscopic peritoneal carcinomatosis: group 1; without microscopic peritoneal carcinomatosis: group 2; with macroscopic peritoneal carcinomatosis: group 3).



Población china



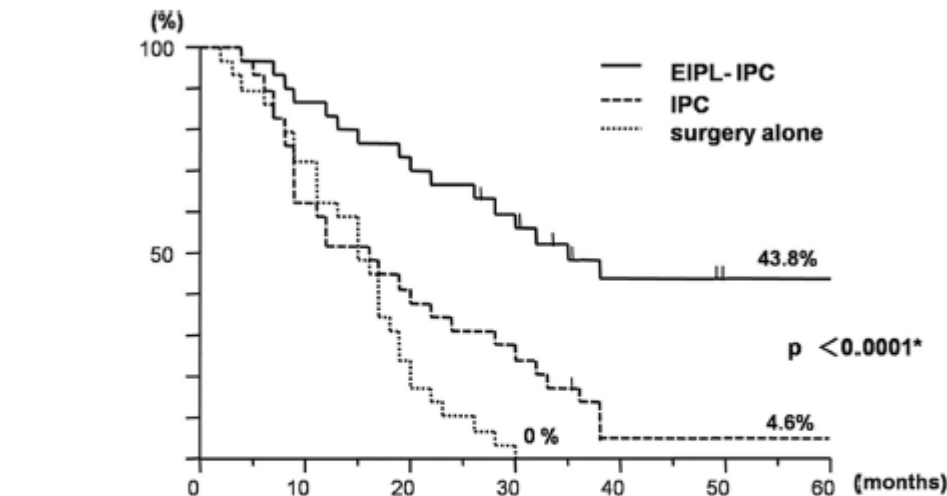
2) Utilizando todas las estrategias que han demostrado ser eficaces

o que lo han “sugerido” sin grandes riesgos



FIGURE 1. Schema of 'limiting dilution method.' This

El lavado IO peritoneal parece proporcionar ventajas en supervivencia para citologías +



Población japonesa

Number at risk	0	10	20	30	40	50	60
EIPL-IPC	30	27	22	16	11	9	8
IPC	29	22	12	8	1	1	1
surgery alone	29	23	7	1	0	0	0

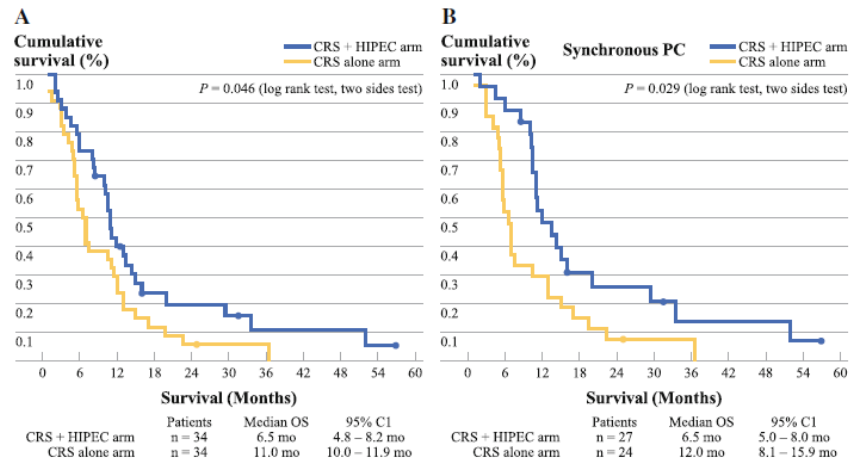
FIGURE 2. The survival curves for the 88 patients stratified according to the treatments. *By log-rank test.

A blurred photograph of an operating room. Three surgeons in green scrubs and masks are visible. One surgeon on the left is looking at a medical monitor. Another surgeon in the center is adjusting a piece of equipment. A third surgeon is leaning over a patient on an operating table, which is covered with blue and white drapes. The room is lit by large overhead surgical lamps. The overall image has a soft, hazy, light blue tint.

HIPEC

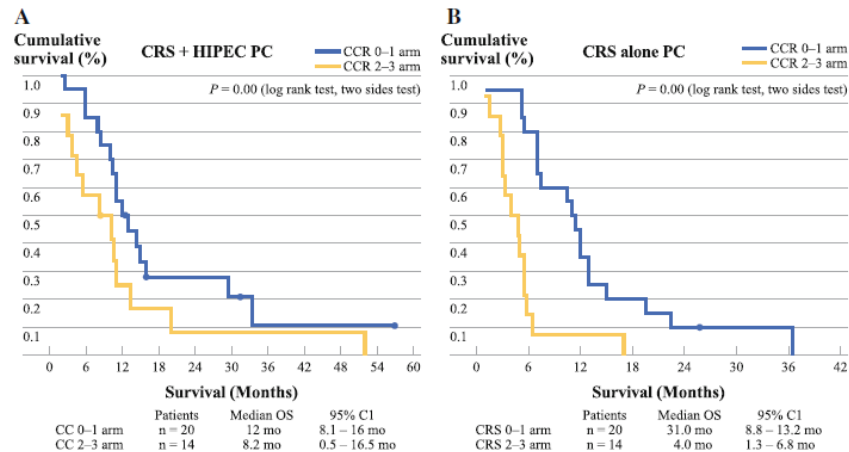
Ensayo randomizado fase III

FIG. 1 CRS + HIPEC provides far better survival advantage than the CRS alone group in patients with gastric PC (a), particularly in patients with synchronous gastric PC (b)



Med OS 6,5 vs 11 m
P = 0.046 log-rank test

FIG. 2 In either CRS + HIPEC group (a) or CRS alone group (b), patients with CC 0–1 cytereudction had better survival advantage



Población japonesa

TEYSUNO™ (S-1)

Teysuno

Población japonesa

- Contiene una prodroga de 5-FU (tegafur) y dos moduladores (gimeracil y oteracil)

Table 3. Site of First Relapse, According to Treatment Group.*

Site	S-1 (N= 529) <i>no. of patients (%)</i>	Surgery Only (N= 530) <i>no. of patients (%)</i>	Hazard Ratio for Relapse in the S1 Group (95% CI)	P Value
Total no. of relapses	133 (25.1)	188 (35.5)		
Local	7 (1.3)	15 (2.8)	0.42 (0.16–1.00)	0.05
Lymph nodes	27 (5.1)	46 (8.7)	0.54 (0.33–0.87)	0.01
Peritoneum	59 (11.2)	84 (15.8)	0.64 (0.46–0.89)	0.009
Hematogenous	54 (10.2)	60 (11.3)	0.84 (0.58–1.21)	0.35

peritoneal

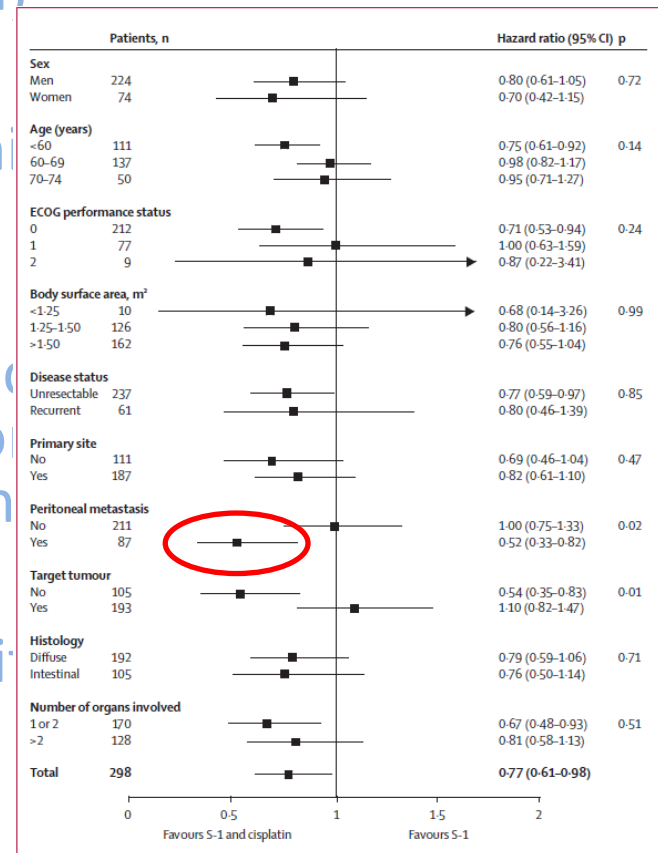


Figure 3: Hazard ratios for death and 95% CIs
* Histology data were missing for one patient.

¹Ajani et al. JCO 2010; 28: 1547

IP –IV paclitaxel + S-1

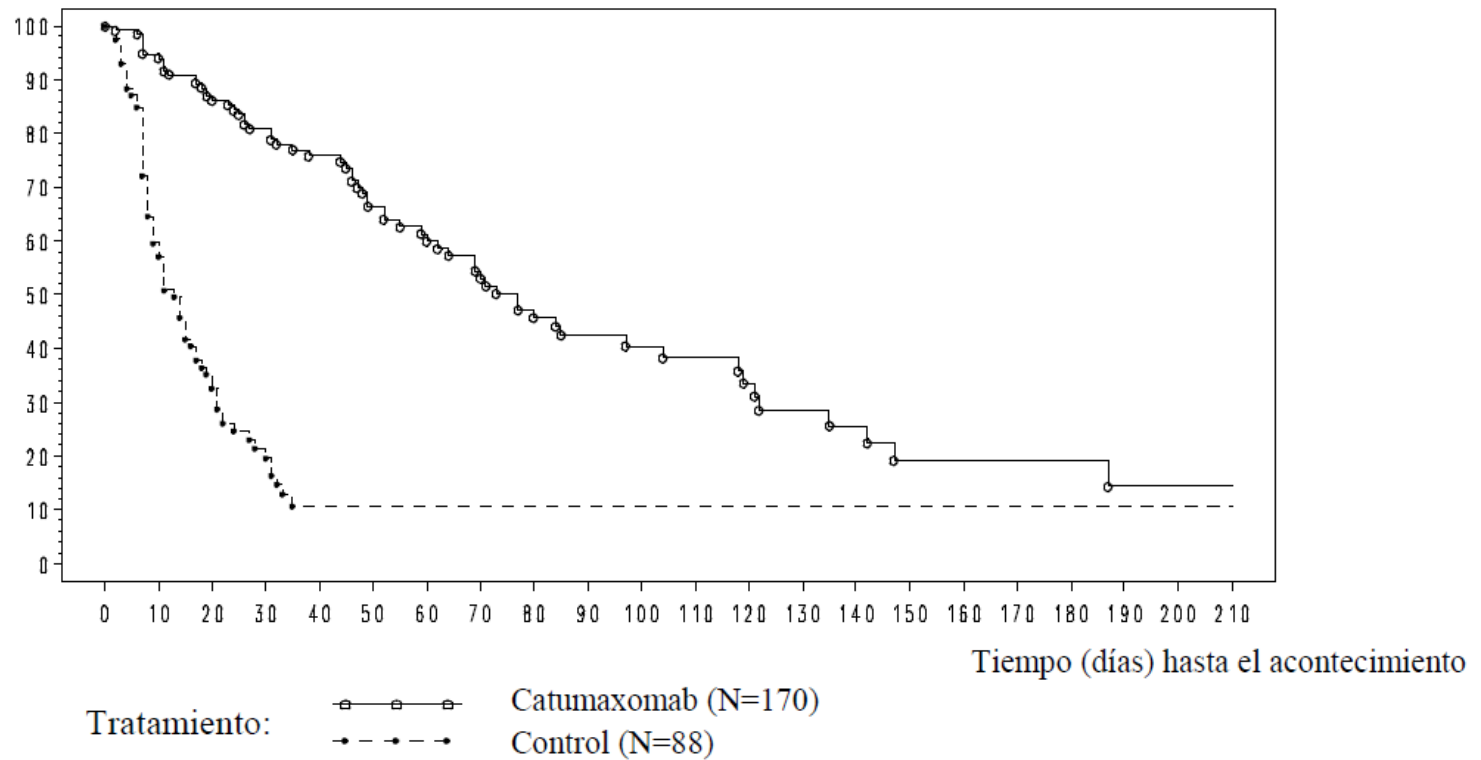
- S-1 y paclitaxel comparten:
 - “Alta” eficacia frente al subtipo difuso
 - Alta tasa de transición a la cavidad peritoneal
 - Paclitaxel IP no suele causar adherencias
- La administración IP de paclitaxel mantiene una elevada concentración i.p por un largo periodo de tiempo
- Fase II. Ishigami et al. 40 pts. SG-1a, 78%. MST 22.5 m
- Fase II. Imano et al. 35 pts. SG-1a, 68,6%. MST 21,3 m (29,8m si gastrectomía)

Removab[®] (catumaxomab)

Catumaxomab

Figura 1 Estimaciones de Kaplan Meier para el tiempo hasta necesitar la primera paracentesis terapéutica de la ascitis del estudio IP-REM-AC-01

Probabilidad estimada de estar sin paracentesis %



N: número de pacientes en un grupo de tratamiento.

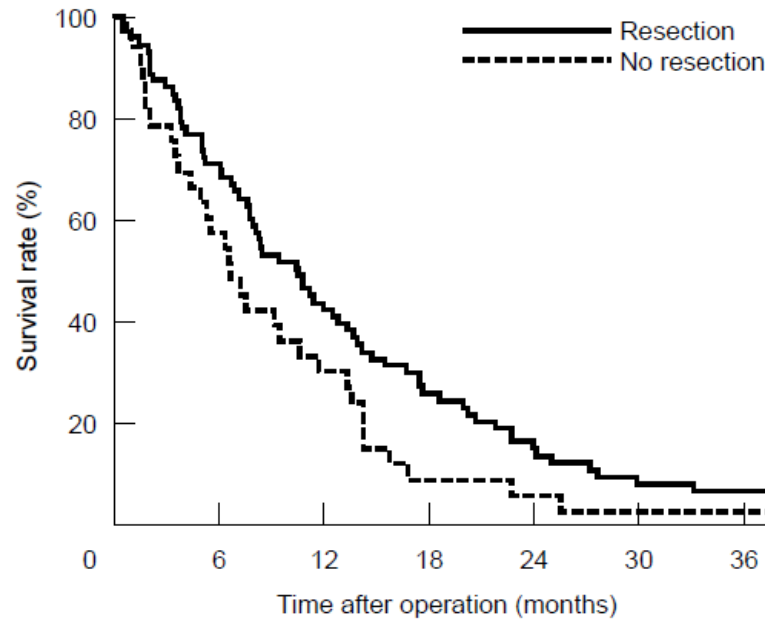
En el subgrupo de pacientes con ca de estómago hubo diferencia estadísticamente significativa en OS 71 vs 44 días $p=0.0313$

Gastrectomía paliativa

Dutch Gastric Cancer Trial

- 285 pts (26%) se consideraron incurables
 - Primario irresecable
 - Metástasis hepática
 - Metástasis peritoneal
 - GL a distancia
- Se hizo
 - Laparotomía exploradora
 - Gastroenterostomía
 - Resección
- En 156 pacientes se realizó una resección paliativa (más frecuente en “N4” y menos en CP)

Dutch Gastric Cancer Trial



En menores de 70
Con una única localización

No. at risk	0	6	12	18	24	30	36
Resection	73	32	11	5	2	1	1
No resection	33	10	2	1	1	1	1

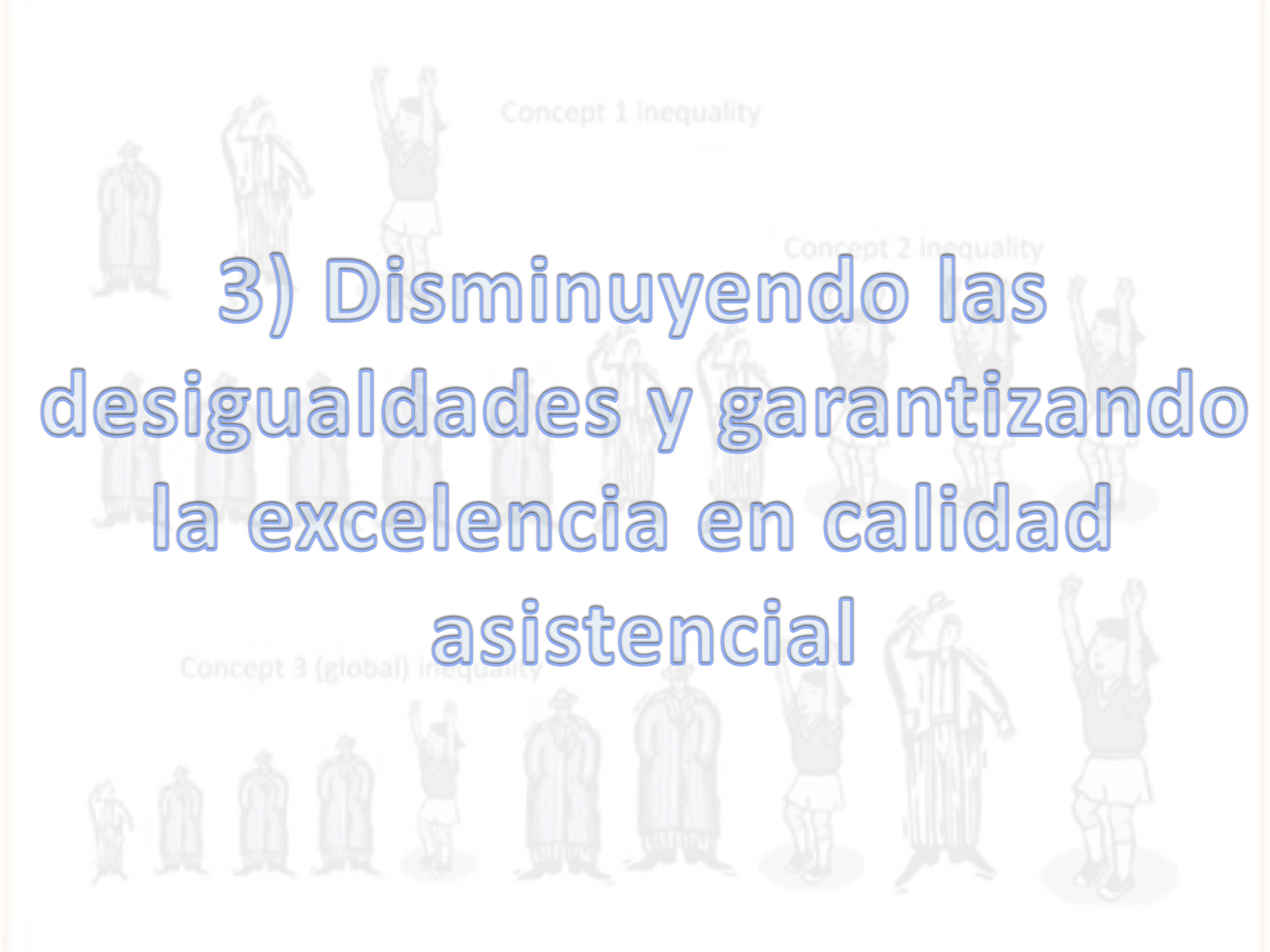
Fig. 1 Survival following resection and no resection in patients aged 70 years or less and with one positive sign of incurability. $P = 0.03$ (log rank test)

Concept 1 inequality

Concept 2 inequality

Concept 3 (global) inequality

3) Disminuyendo las desigualdades y garantizando la excelencia en calidad asistencial

The background features a series of stylized human figures of varying heights and sizes, arranged in a line. The figures are light gray and semi-transparent. Above the figures, there are three labels: 'Concept 1 inequality' at the top, 'Concept 2 inequality' in the middle, and 'Concept 3 (global) inequality' at the bottom. The figures represent different levels of inequality, with the tallest figures on the right and the shortest on the left.

Calidad asistencial: cáncer de estómago

- Calidad asistencial vs calidad de la documentación
 - Calidad de la documentación vs facilidad de localizar información en la HCE
- En Japón, han desarrollado un “set” de indicadores y han sido los referidos a la QT los que más se han desviado de los estándares
- Especialmente en lo que se refiere a la “atención centrada en el paciente”

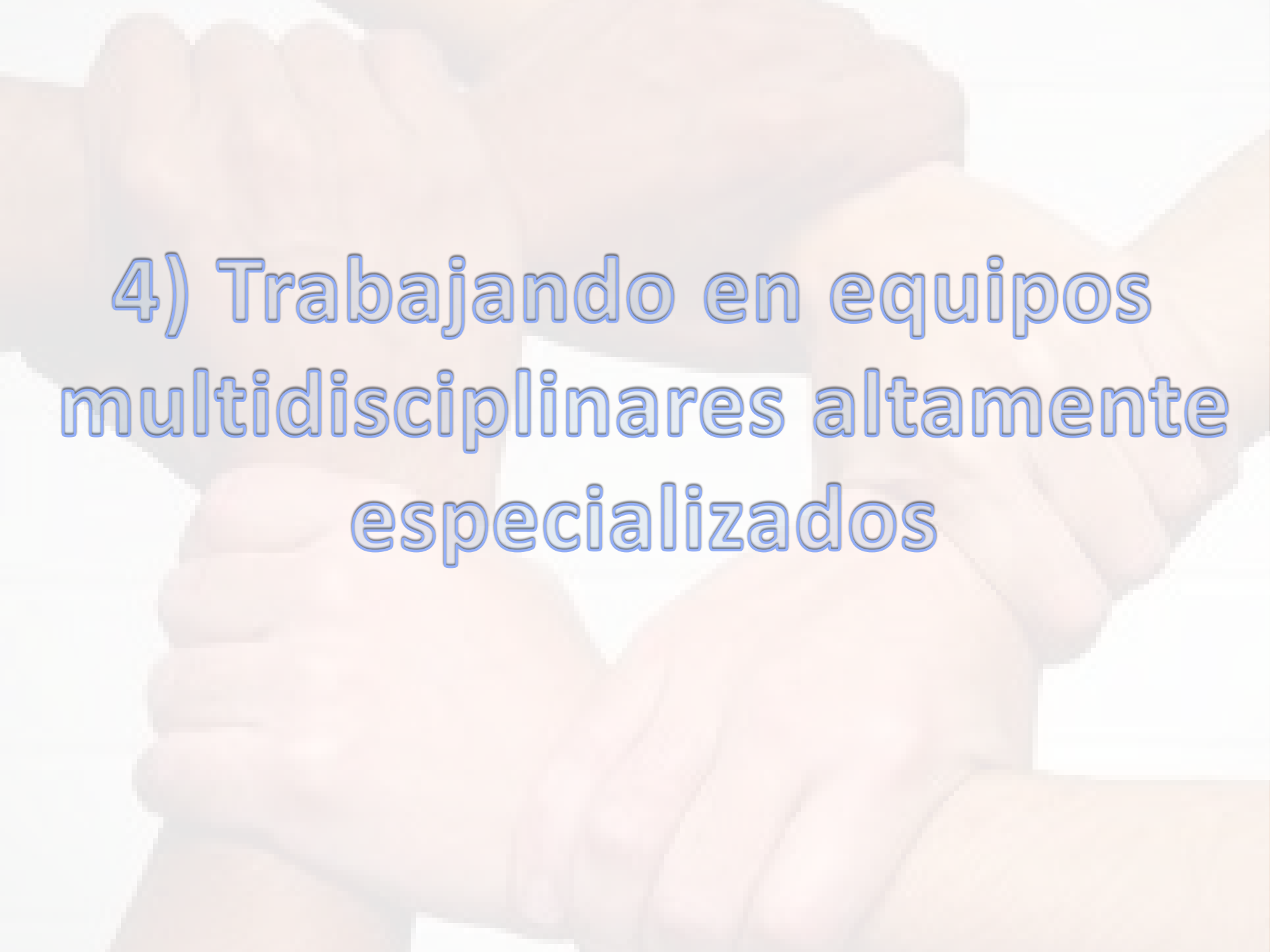
CRITERIOS DE CALIDAD: CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Datos recogidos en la HC

- c TNM explícito en la historia
- Evaluación en comité antes de 1º tratamiento
- ECOG documentado
- Laparoscopia de estadificación en el estudio de extensión
 - Si laparoscopia: IPC
- Citología lavado peritoneal
- Estadificación peritoneal
- Borrmann



Fenómeno
de Will
Rogers

A background image showing several hands of different skin tones holding a white card. The card is the focus, containing the text. The hands are positioned around the card, with some fingers gripping the edges. The lighting is soft, and the overall tone is professional and collaborative.

4) Trabajando en equipos
multidisciplinares altamente
especializados

Gastrectomía tras IP paclitaxel + IV paclitaxel + S-1

Población japonesa

- Se documentó respuesta “significativa” en la segunda laparoscopia en el 66% de los pacientes
- La citología se negativizó en 78% de los casos
- La tasa de respuestas (RECIST) fue 100%
- Se realizó gastrectomía en 34 pacientes
- La SG fue 16.6 m (2-202m)
- Para los gastrectomizados fue 26 meses si no se operaron

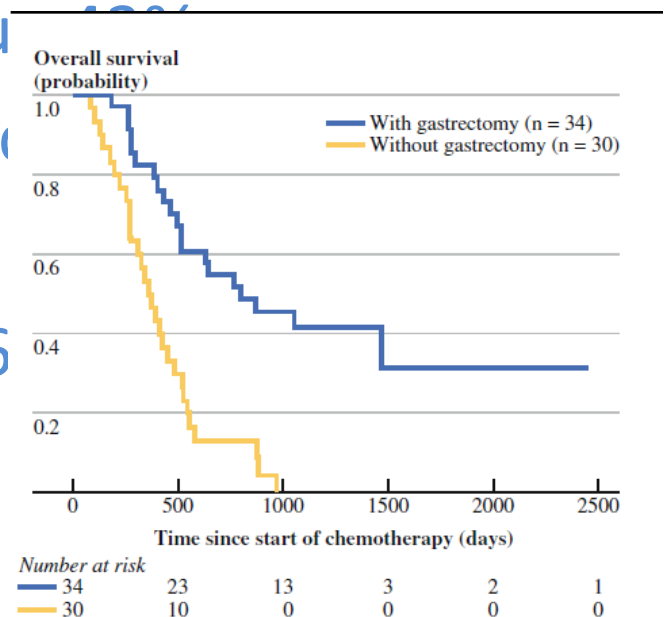


FIG. 3 Kaplan-Meier plot for overall survival in 34 patients who received conversion gastrectomy and 30 patients who did not

CONCLUSIONES

- En España, necesitamos sistemas de información fiables para conocer la dimensión de este problema
- La documentación en la HC de los pacientes con cáncer y específicamente en el caso de cáncer gástrico, refleja la sensibilidad hacia el problema: el uso de “checklists” garantiza la recogida sistemática de campos esenciales (y asegura su localización)
- Los pacientes deben manejarse por un equipo con experiencia y dentro de un comité de tumores con funcionamiento sistemático. Los casos deben discutirse de forma prospectiva y se debe documentar el cTNM y el plan terapéutico propuesto en comité
- Una buena selección de pacientes podría permitir aproximaciones más agresivas en los casos de mejor pronóstico
 - HAY QUE INSISTIR EN REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS EN ESTA POBLACIÓN CON PÉSIMO PRONÓSTICO
 - NO DEBEMOS PRIVAR A ESTOS PACIENTES DE LA MEJOR CALIDAD ASISTENCIAL, LA MEJOR ESTADIFICACIÓN Y LOS ESFUERZOS TERAPÉUTICOS ACORDES A NUESTRO CONOCIMIENTO CIENTÍFICO FUERA DE ENSAYO