

ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic i amb irradiació
del càncer gàstric i d'unió esofagogàstrica

2a edició 2019

TÍTOL

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer gàstric i d'unió esofagògica.

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques, l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), i té com a missió garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i millorar la seva capacitat per afrontar els reptes de la medicina de precisió en el tractament del càncer.

Entre els valors que guien les actuacions de l'ICS i de l'ICO destaquen el posicionament de la ciutadania com a eix central del sistema sanitari, en el qual els professionals constitueixen la peça clau de l'organització; el compromís amb la sostenibilitat econòmica i social; la simplificació organitzativa; el diàleg i la transparència; l'atenció integral a les persones, i la integració activa, respectuosa i amb responsabilitat en el sistema sanitari de Catalunya.

Actualment s'estan produint canvis importants en el món del tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, per la qual cosa hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, entre els objectius de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida.

En el nostre àmbit les anomenem guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica o ICO-ICSPraxi.

El punt de partida per a les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxi, les guies terapèutiques que l'ICO ha desenvolupat durant l'última dècada. L'any 2007, la direcció de l'ICO va decidir començar a elaborar GPC pròpies partint de les oncoguies catalanes. La particularitat de les ICOPraxi és que busquen el consens entre els professionals de l'ICO avalat amb el màxim grau d'evidència disponible. Dos dels seus objectius principals –i també un dels motius pels quals van ser creades– és la disminució de la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, en conseqüència, la possibilitat de comunicar resultats globals al "món real". Des que es van crear, les ICOPraxi han resultat una eina molt bona

tant per a la gestió clínica com per a l'avaluació i la incorporació de noves tecnologies i per a la gestió del coneixement. Gràcies a la implicació de tots els professionals de la institució s'han creat 13 guies amb la participació de més de 200 professionals. Les ICOPraxis han tingut èxit i no només s'han convertit en una eina bàsica dins de la institució, sinó també en una peça clau per a l'orientació a resultats en salut.

Objectius:

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar resultats de la ICO-ICSPraxi per al tractament del càncer gàstric i d'unió esofagògica.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els diversos centres d'aquesta institució.
- Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients amb càncer gàstric i d'unió esofagògica tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

IDENTIFICACIÓ DE LA POBLACIÓ D'ESTUDI

Pacients adults diagnosticats de càncer gàstric o d'unió esofagògica.

EQUIP DE DESENVOLUPAMENT DE LA GUIA

Integrants dels grups:

Maria Alsina Maqueda. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Anna M. Boladeras Inglada. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.

Cristina Bugès Sanchez. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.

Mariona Calvo Campos. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Eugeni Canals Subirats. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Girona.

Mònica Caro Gallarín. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-Badalona.

Glòria Creus Costa. Dietista nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Unitat de Dietètica i Nutrició Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Eduard Fort Casamartina. Farmacèutic especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Maica Galán Guzmán. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet.

Marta Gilabert Sotoca. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Raquel Guardeso Sánchez. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Girona.

Silvia Guerra Prió. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Glòria Hormigo Rubio. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Clara Lezcano Rubio. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-Badalona.

Moisés J. Mira Flores. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Òlbia Serra Solé. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet (Hospital Duran i Reynals - Hospital Moisès Broggi).

Noemí Tuset Der-Abraïn. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Carolina Valdivia Vadell. Farmacèutica Especialista d'Àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Núria Virgili Casas. Endocrinòloga. Unitat de Dietètica i Nutrició Clínica. H.Universitari de Bellvitge. Barcelona

Coordinació: Consuelo Jordán de Luna. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet. Barcelona

Revisors externs:

Virginia Arrazubi Arrula. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Josep Balart Serra. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Col·laboradors:

Grup de nutrició: Lorena Arribas Hortigüela, dietista nutricionista. Unitat Funcional de Nutrició Clínica. ICO-L'Hospitalet. Rosa Burgos, endocrinòloga. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Cristina Domínguez. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Dra. Clara Joaquim Ortiz. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Dra. Sílvia Mauri Roca, endocrinòloga. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Inmaculada Peiró Martínez, endocrinòloga. Unitat Funcional de Nutrició. ICO-L'Hospitalet. Neus Salleras Compte, dietista nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Hego Seguro Gurrutxaga, dietista nutricionista. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. María José Sendrós Madroño, dietista nutricionista. Unitat de Dietètica i Nutrició. Servei de Suport Integral ICO-Badalona.

Grup de diagnòstic per la imatge: María Eugenia de Lama, radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Sergi Juanpere, radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Javier Robles, especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Núria Roson. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. Antoni Rubio, especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta.

IDI Girona. Marc Simó, especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona

Grup d'atenció farmacèutica de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica. Membres: Hospital Municipal de Badalona (Muro, Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Parada, Alberti, Antón, Hernández), Hospital de l'Esperit Sant (Torre, Fernández, Albiol), Hospital de Figueres (Quiñones, Gol), Hospital del Garraf (Asensio, Castany, Calafell), Hospital d'Igualada (Capdevila, Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (Malla), Hospital de Mataró (Guerra, Lianes, Plensa), Hospital de Palamós (Camós, Magaña), Pius Hospital de Valls (Vidal), Hospital de Vilafranca (Cardells, Arranz), ICO-L'Hospitalet (Galán, Clapés), ICO-Moisès Broggi (Losa, Gracia), ICO-Girona (López, Gallardo, Rubio), ICO-Badalona (López, Balaña, Ribera), ICO-Tarragona (Vuelta, Sarrà), ICO-Tortosa (Julián), ICO Corporatiu (Clapés, Fontanals, Jordán, Soler), Pla director d'oncologia (Borràs), Servei Català de la Salut (Campanera, Casas, Llop, Ortín, Palacios, Peláez, Prat, Rey, Roig).

Isabel Hernández Marfil. Gestora de casos de la Unitat Esofagògica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.

Responsables de l'àrea d'evidència:

Anna Clapés Estela. Adjunta a la Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Josep Ramon Germà Lluch. Direcció d'Estratègia Clínica. Institut Català d'Oncologia.

Josep Taberner Caturla. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció:

Candela Calle Rodríguez. Directora General. Institut Català d'Oncologia.

CONFLICTE D'INTERÈS

Els autors han fet una declaració de conflicte d'interès.

No hi ha hagut finançament extern i els finançadors de l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

REVISIÓ DE LA LITERATURA: FONTS CONSULTADES

Fonts per localitzar altres GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.se/hombre.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o = guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceguidelines.htm
ESMO	https://www.esmo.org/Guidelines
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de dades

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

Medline

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

METODOLOGIA DE REVISIÓ SISTEMÀTICA DE L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA I GRADACIÓ DE L'EVIDÈNCIA

En general, preferim distribuir els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO¹³

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència de, com a mínim, un assaig clínic de qualitat metodològica aleatoritzat, controlat, de baix potencial de biaix o de metanàlisis d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisis d'aquest tipus d'assaigs o d'assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència moderada respecte a baixa eficàcia o resultat final advers, generalment no es recomana.
D	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

ÍNDEX

1. Descripció de l'entitat clínica objecte de la guia	8
2. Generalitats sobre el diagnòstic i el tractament quirúrgic del càncer gàstric o d'unió esofagògica	9
3. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer gàstric	13
C.1. Tractament neoadjuvant	13
C.2. Tractament adjuvant	16
C.3. Tractament del càncer gàstric avançat/metastàtic	20
4. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer d'unió esofagògica	39
5. Suport nutricional en el pacient amb càncer gàstric o d'unió esofagògica	47
E.1. Cribratge nutricional	48
E.2. Valoració nutricional	47
E.3. Intervenció nutricional	49
6. Cures d'infermeria associades al càncer gàstric o d'unió esofagògica	47
7. Seguiments	56
8. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats	54
9. Annexos	55
10. Bibliografia	66

- Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment i els resultats
- Professionals als quals va dirigida la GPC
- Data d'edició o de l'última actualització
- Previsió sobre actualització de la GPC

1. DESCRIPCIÓ DE L'ENTITAT CLÍNICA OBJECTE DE LA GUIA

El càncer gàstric (CG) és actualment el vuitè tipus de càncer més prevalent a la Unió Europea on, segons les estimacions, el 2018 es calculen 80.211 casos diagnosticats en ambdós sexes amb una taxa estimada d'incidència estandarditzada per edat de 6,4 casos per cada 100.000 habitants.¹⁻⁵

Als països occidentals, la incidència de GC general ha disminuït substancialment en les últimes quatre dècades, mentre que la incidència de tumors d'unió esofagògica ha augmentat considerablement durant aquest mateix període.⁶ Aquests canvis no tenen una explicació clara, però probablement estan relacionats amb els canvis alimentaris i el reflux gastroesofàgic patològic.

En el cas d'Espanya, segons dades d'incidència i mortalitat del projecte GLOBOCAN¹ i de l'Observatori Europeu del Càncer,² se situa en novè lloc, després del càncer de bufeta i el càncer uterí, pel que fa a freqüència. Segons dades de 2018, la incidència del CG va ser globalment de 6,6 casos nous per cada 100.000 habitants/any (9,2 casos nous per cada 100.000 homes/any [4.791 nous diagnòstics] i 4,3 casos per cada 100.000 dones/any [2.923 nous diagnòstics]). A escala estatal hi ha, però, zones d'alt risc, com ara Burgos, amb 65,3 casos en homes i 33,4 casos en dones, per 100.000 habitants/any. A Catalunya, en el període 2008-2012, la incidència de càncer d'estómac va ser de 17,20 casos per cada 100.000 habitants/any (taxa bruta) en els homes i d'11,25 casos per cada 100.000 habitants/any en les dones.

També s'observen grans diferències en l'àmbit mundial, amb països com el Japó, Colòmbia, Costa Rica i Rússia que tenen una alta incidència de càncer d'estómac. Al Japó és la primera causa de mort per malaltia maligna, amb una incidència de 60 casos per cada 100.000 habitants/any.

Pel que fa al pronòstic, la supervivència mediana no supera els 8-11 mesos.⁷ En termes de mortalitat associada, s'estima que el 2018 el CG va ser la sisena causa de mort per càncer a la UE (5,3% de totes les morts per càncer) i la setena a Espanya, 5.609 morts el 2018 (5,25%).¹ A Catalunya, la mortalitat per cada 100.000 habitants és de 13,7 homes i 8,5 dones. Des de 1994, la mortalitat disminueix un 2,4% anual en ambdós sexes.⁸

2. GENERALITATS SOBRE EL DIAGNÒSTIC I EL TRACTAMENT QUIRÚRGIC DEL CÀNCER GÀSTRIC O D'UNIÓ ESOFAGÒGÀSTRICA

L'enfocament diagnòstic i terapèutic en el càncer gàstric és multidisciplinari. El tractament del CG i d'unió esofagògica (UEG) es basa en la cirurgia, la quimioteràpia (QT) i la radioteràpia (RT). En aquest sentit, a continuació s'inclouen aspectes generals sobre el diagnòstic i tractament quirúrgic d'aquesta patologia, malgrat que no són l'objecte d'aquesta GPC.

L'**adenocarcinoma** constitueix més del 90% dels casos de CG i d'UEG. Altres tipus histològics menys freqüents són el limfoma, el tumor de l'estroma gastrointestinal (GIST), el tumor carcinoide i, encara menys freqüents, el carcinoma escatós, el carcinoma de cèl·lula petita i el leiomioma.

Tradicionalment, el CG ha estat classificat en dos subtipus histològics principals: tipus intestinal i tipus difús, d'acord amb la **classificació de Lauren** (1965).⁹

- 1) El tipus intestinal està relacionat amb factors ambientals com *Helicobacter pylori* i amb lesions precursors de gastritis crònica atrofica, metaplàsia intestinal, displàsia i carcinoma *in situ* i, finalment, carcinoma invasiu.
- 2) El tipus difús predomina en les dones i és més freqüent en els joves. Té mal pronòstic i no es desenvolupa sobre lesions precursors, com l'intestinal. Té una relació familiar i genètica amb forta correlació amb el grup sanguini A.

A part de la classificació de Lauren s'han proposat altres classificacions histopatològiques més modernes per al CG. La més utilitzada actualment és la **classificació de la WHO** (World Health Organization) (2010),¹⁰ que divideix el CG en cinc subtipus principals segons el patró histològic predominant: adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma papil·lar, adenocarcinoma mucinós, carcinoma pobrament cohesiu, carcinoma amb cèl·lules en anell de segell i altres carcinomes indiferenciats. D'aquests subtipus, els tres primers estarien inclosos dins del subtipus intestinal, mentre que els dos següents correspondrien al subtipus difús de la classificació de Lauren.

Aquestes classificacions histopatològiques són àmpliament utilitzades però no permeten saber quins pacients es beneficiaran d'una determinada teràpia o estratègia i quins no. En aquest sentit, considerant que el CG és una malaltia molt heterogènia des del punt de vista molecular, els últims anys s'han fet grans esforços per classificar molecularment el CG. Els treballs del grup The Cancer Genome Atlas (TCGA),¹¹ publicats l'any 2014, i del grup **Asian Cancer Research Group** (ACRG),¹² publicats l'any 2015, són els més importants. La classificació de TCGA divideix el CG en quatre subtipus moleculars: EBV (Epstein-Barr virus positive), MSI (microsatellite-unstable), GS (genomically stable) i CIN (chromosomal instability). Aquests quatre subtipus estan representats en tot l'estómac, tot i que amb freqüència variable. El grup més freqüent és el CIN, que representa fins al 50% de les mostres. El subtipus CIN presenta una marcada aneuploidia, freqüents amplificacions focals de receptors quinasa

i alteracions del cicle cel·lular, com a característica principal. En aquest subtipus es troben els pacients HER2 positius. És interessant assenyalar que en l'estudi del TCGA de càncer d'esòfag s'ha observat que l'adenocarcinoma d'esòfag distal i d'unió esofagògica (UEG) presenta característiques moleculars iguals que el subtipus CIN de CG.¹³

Així doncs, des del punt de vista molecular, valorarem el càncer de la UEG de forma equivalent al CG. En canvi, no és igual la valoració anatomicoquirúrgica, en la qual la UEG representa una àrea independent amb territoris de drenatge limfàtic particulars. Per aquest motiu, el maneig i el tractament del càncer d'UEG localment avançat resecable difereixen parcialment del maneig del CG, però són idèntics als del CG en el cas de la malaltia localment avançada irresecable o metastàtica.

Segons la classificació anatòmica de Siewert,¹⁴ les neoplàsies de la UEG es divideixen en tres subtipus:

- **Tipus I:** adenocarcinoma de l'esòfag distal, que normalment apareix en un esòfag de Barrett i pot infiltrar la UEG des de dalt. Es localitza a una distància d'1 a 5 cm de la UEG. Teòricament s'origina a l'epiteli glandular esofàgic o metaplàsia intestinal. La prevalença d'esòfag de Barrett en pacients amb tumors tipus I és més gran que en els tipus II/III.
- **Tipus II:** és el veritable adenocarcinoma de càrdies, que s'origina a l'epiteli cardial. Està localitzat entre 1 cm proximal i 2 cm distals a la UEG. Alguns estudis revelen que les característiques del tipus II són més similars al tipus III.
- **Tipus III:** adenocarcinoma subcardial que infiltra la UEG i l'esòfag distal des de baix. Localitzat entre 2 i 5 cm distals a la UEG. Té l'origen en la mucosa gàstrica i s'associa a la infecció per *Helicobacter pylori* i a gastritis atròfica.

Més de la meitat dels pacients presenten tumors de la UEG amb extensió transmural. Malgrat això, les lesions de l'esòfag distal (Siewert I) es disseminen predominantment als ganglis mediastínic i de l'artèria gàstrica esquerra, mentre que els tumors cardials i subcardials (Siewert II i III) drenen de forma preferent als ganglis abdominals (paracardials, artèria gàstrica esquerra i curvatura menor).

Actualment, les guies de la Union for International Cancer Control (UICC) i la 8a edició del TNM¹⁵ recomanen que en els tumors Siewert I i II, és a dir tumors l'epicentre dels quals està dins dels 2 cm proximals al càrdies, s'utilitzi l'estaditge del càncer d'esòfag i en els Siewert III, és a dir tumors l'epicentre dels quals està a més de 2 cm distals de la UEG, el del càncer gàstric.

El **diagnòstic** és anatomopatològic i es basa en la pràctica d'una fibrogastroscòpia (FGS) amb biòpsies. Per a l'estadificació es necessita una analítica, la determinació de marcadors tumorals (CEA, CA19.9 i, opcionalment, CA72.4) i una tomografia computada multidetectora (TCMD) toracoabdominal. S'ha de practicar una ecoendoscòpia (USE) si pot comportar un maneig terapèutic diferent.

Si el diagnòstic és d'UEG Siewert I i II, i atès que la disseminació i el tractament són com els del càncer d'esòfag, l'estudi s'ha de completar amb una tomografia per emissió de positrons (PET).

La **laparoscòpia** té un paper molt important com a tècnica diagnòstica en el moment inicial de l'estadificació en els tumors T3 i/o amb important afectació adenopàtica, que presenten una elevada probabilitat de carcinomatosi peritoneal a causa de la descamació de cèl·lules tumorals a la cavitat abdominal (30%-60% en funció de les sèries). Per això es recomana practicar una laparoscòpia exploradora diagnòstica amb citologia de rentats peritoneals en tumors d'aquestes característiques o quan hi ha dubtes de carcinomatosi peritoneal en les proves radiològiques.

El **tractament quirúrgic** del CG amb intencionalitat curativa implica una resecció R0 que inclou una exèresi en bloc del tumor, amb marges lliures, i una limfadenectomia completa. La tècnica d'elecció de reconstrucció del trànsit digestiu és la Y de Roux.

Els criteris de reseccabilitat/irreseccabilitat en el CG localment avançat tributari de IQ neoadjuvant són els següents:

- Tumor irreseccable: invasió del cap del pàncrees, l'hili hepàtic, el mesocòlon transvers, l'artèria mesentèrica o l'aorta.
- Tumor reseccable: invasió del lòbul hepàtic esquerre, el còlon transvers, el cos o la cua del pàncrees o la melsa.

Pel que fa als *marges lliures de seguretat*, a partir de l'última actualització europea del tractament quirúrgic del càncer gàstric pel grup European Union Network of Excellence (EUNE), la distància necessària del tumor a la línia de secció s'ha estandarditzat en 5 cm en els tumors localment avançats ($T \geq 2$), independentment de la histologia tumoral.

D'acord amb aquestes modificacions s'ha de practicar una gastrectomia total en:

1. Tumors a menys de 5 cm del càrdies.
2. Adenopaties patològiques en el grup ganglionar 10 que obliga a una esplenectomia per completar la limfadenectomia.

A la resta de situacions s'ha de practicar una gastrectomia subtotal.

S'ha de fer de forma sistematitzada l'anàlisi anatomopatològica perioperatòria del marge de secció per confirmar l'absència d'infiltració tumoral.

Respecte al tipus de limfadenectomia, és aconsellable una D2, que pressuposa l'extirpació dels grups ganglionars perigàstrics i del tronc celíac i les seves tres branques: hepàtica, coronària i esplènica (correspon en extensió fins al grup 12). Només en pacients d'edat avançada, obesitat important o comorbiditats greus s'ha de practicar una limfadenectomia D1 amb exèresi dels grups ganglionars perigàstrics.

Respecte a la UEG, la cirurgia depèn de l'extensió del tumor a l'esòfag o a l'estómac. Si es tracta d'una UEG Siewert I, la cirurgia és la de càncer d'esòfag (esofagectomia transtoràcica o transhiatal amb la corresponent limfadenectomia). Si es tracta de Siewert II o III, la cirurgia és la del CG (gastrectomia total).

Finalment, cal tenir en compte que s'han associat diversos tractaments neoadjuvants (NA) i adjuvants a la cirurgia amb l'objectiu de millorar aquests resultats.

3. TRACTAMENT MÈDIC I AMB IRRADIACIÓ DEL CÀNCER GÀSTRIC

El tractament del pacient amb càncer gàstric hauria d'incloure la valoració integral dins d'un comitè multidisciplinari.

En qualsevol escenari, s'ha d'avaluar sempre la inclusió del pacient en un assaig clínic.

3.1. Tractament perioperatori

Dins de la malaltia potencialment resecable s'han estudiat estratègies de tractament sistèmic complementàries a la cirurgia, és a dir, neoadjuvant (NA), com la QT amb o sense RT perioperatoria. Els avantatges esperats del tractament NA són la reducció del volum tumoral, que permeti una cirurgia més eficaç, amb una proporció més alta de reseccions completes i amb tècniques més conservadores, així com un bon control de la malaltia a distància per reduir el risc de metàstasis.

Actualment, els estudis en NA disponibles demostren un percentatge més alt de reseccions completes, que comporten un increment en la supervivència (S) i allarguen el temps fins a la recaiguda (TTR).

Amb relació a la tolerància, els diferents estudis han observat que el tractament NA és ben tolerat i no comporta un augment de la morbimortalitat operatoria.

Diversos estudis de fase III han demostrat que la QT pot incrementar la resecabilitat dels pacients amb adenocarcinoma gàstric, fins i tot en aquells casos que prèviament es consideraven irresecables^{16, 17} amb medianes de supervivència a dos i tres anys superiors als controls històrics.^{18, 19}

També cal destacar un estudi fase I/II de quimioradioteràpia (QTRT) concomitant prèvia a la cirurgia, conduït per De Roth i col.,²⁰ que va incloure pacients diagnosticats de CG LA (T3-4, qualsevol N o qualsevol T, N+), els quals van rebre 3 cicles de cisplatí i FU concomitant amb RT. El temps lliure de malaltia als dos i tres anys va ser del 57% i el 50%, respectivament.

Els darrers anys destaca l'estudi MAGIC²¹, que va incloure 503 pacients amb adenocarcinoma gàstric i de la UEG potencialment resecables, amb estadi II o superior. Els pacients van ser aleatoritzats a rebre QT perioperatoria amb epirubicina, cisplatí i FU (FU) (ECF) durant tres cicles, abans i després de la cirurgia, respecte a una segona branca amb cirurgia sola. El grup que va rebre el tractament perioperatori va tenir una millor resposta patològica (ypT1-ypT2) comparat amb el grup de la cirurgia sola (51,7% respecte a 36,8%) i també una taxa més alta de reseccions curatives (79% respecte a 69%) (p = 0,02).

El temps lliure de progressió (TLP) va ser significativament millor en el grup de QT (p = 0,002) i amb relació a l'SG als 5 anys també va ser superior en el grup de QT (36%) respecte al grup de cirurgia sola (23%), amb un descens del risc de mort del 25%. A més, la QT preoperatoria no va incrementar l'índex de complicacions quirúrgiques i va gaudir d'una tolerància acceptable.

D'altra banda, el grup francès ACCORD, a l'estudi FFCD 9703,^{22, 23} també va publicar els avantatges de la QT perioperatoria amb FU i cisplatí respecte a la cirurgia sola, pel que fa a SLP i SG en malaltia gàstrica resecable.

La quimioteràpia perioperatoria amb docetaxel, oxaliplatí i fluorouracil/leucovorina (esquema FLOT) millora de forma significativa la supervivència lliure de progressió i la supervivència global en pacients afectats de càncer gàstric potencialment resecable en comparació amb el tractament estàndard (epirubicina, cisplatí i fluorouracil o capecitabina [ECF/ECX]). FLOT4 és un estudi multicèntric, aleatoritzat i de fase III portat a terme en pacients diagnosticats d'adenocarcinoma gàstric o de la unió esofagògàstica (UEG) resecable (cT2-4/qualsevol N o qualsevol T/cN+). Els pacients inclosos (716) van ser aleatoritzats a rebre 3 cicles preoperatoris i 3 de postoperatoris d'ECF/ECX (360 pacients) o 4 cicles preoperatoris i 4 de postoperatoris de FLOT (356). El 91% i el 37% dels pacients tractats amb ECF/ECX i el 90% i el 46% dels tractats amb FLOT van completar el tractament preoperatori i postoperatori previstos. Després d'una mitjana de seguiment de 43 mesos, la mitjana de supervivència global va ser de 35 mesos amb ECF/ECX i de 50 mesos amb FLOT (HR 0,77; p = 0,012). La supervivència global a 3 anys va ser del 48% per a ECF/ECX i del 57% per a FLOT. L'esquema FLOT també va millorar de forma significativa la supervivència lliure de progressió p = 0,004 amb una mitjana de 30 mesos respecte als 18 mesos amb ECF/ECX. Pel que fa a les complicacions perioperatories, van ser similars en els dos braços. Es van observar més casos de nàusees i vòmits grau 3-4 amb ECF/ECX i més casos de neutropènia grau 3-4 amb l'esquema FLOT.²⁴

Volem puntualitzar que en el cas dels T2N0 es reporten globalment un 14% de T2 i un 22% de N0 i que, per tant, no queda clar el percentatge de T2N0. A l'estudi MAGIC²¹ es van incloure pacients a partir d'EII (El T2N0 és un EIB). Per tant, considerem que les dades que tenim són insuficients per indicar QT a tots els pacients. Això no obstant, es pot valorar en comitè de tumors la indicació individualitzada en aquests pacients.

RECOMANACIÓ

Es recomana sempre com a primera opció la inclusió en un assaig clínic.

Els pacients amb tumors localment avançats per tècniques d'imatge o endoscòpia (cT3-T4 o N+) són candidats a QT NA:

- Primera elecció: FLOT x 4 abans i després de la cirurgia (nivell d'evidència IA).
- En pacients no candidats al triplet amb FLOT per risc de toxicitat severa, l'alternativa és ECF (nivell d'evidència IA).

Alternativa en pacients no tributaris a rebre un triplet de quimioteràpia a causa d'edat avançada o comorbiditys: cisplatí-FU/carboplatí-FU IC 21 dies (nivell d'evidència IIB).

Taula 1. Estudis en neoadjuvència-adjuvència

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
16	Ajani 1993	II	CG potencialment resecable	48	EAP (2 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR)	Taxa cir. radical (CR0) i SG	RR 52% CR0 77% SG 15,5 m	
18	Rougier 1994	II	CG localment avançat no resecable	30	CISPLATÍ + FU IC (entre 3 i 6 cicles pre-CIR)	Taxa cir. radical (CR0) i SG	RR 56% CR0 60% SG 16 m SG 1a: 67% SG 2 a: 48% SG 3 a: 38%	
19	Wilke 1989	II	CG localment avançat no resecable	34	EAP (3 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR)	Taxa cir. radical (CR0) i SG	RR 70% CR0 50% SG 18 m SG 2 a: 26%	
20	Roth 2003	I/II	CG localment avançat no resecable	19	CISPLATÍ + FU (2 cicles pre-CIR) + RT	Taxa cir. radical (CR0)	RR 50% CR0 94% SLP 2 a: 57% SLP 3 a: 50%	
25	Cunningham 2006 (MAGIC)	III	CG resecable	503	ECF (3 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR) vs cirurgia sola	SG	RR 51% CR0 79 vs 69% SG 5 a: 36 vs 23% (p 0,009)	QT preoperatòria millor que cirurgia sola
22	Boige 2007 Ychou 2011 (ACCORD)	III	CG resecable	224	CISPLATÍ + FU (2 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR) vs cirurgia sola	SG	CR0 84 vs 73% (p 0,04) SG 5 a: 38 vs 24% (p 0,02) SLP 5 a: 34 vs 19% (p 0,003)	QT preoperatòria millor que cirurgia sola
24	Al-Batran 2017 (FLOT4)	III	CG/UGE resecable	716	FLOT (4 cicles pre-CIR i 4 cicles post-CIR) vs ECF/ECX (3 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR)	SG	SG 35 vs 50 m (p 0,012) SG 3 a: 48 vs 57% SLP 18 vs 30 m (p 0,004)	

QT: quimioteràpia; CG: càncer gàstric; FU: 5-fluorouracil; CIR: cirurgia; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; EAP: etopòsid/doxorubicina/cisplatí.

3.2. Tractament adjuvant

La cirurgia és el tractament d'elecció en el càncer gàstric localitzat, però malgrat que les tècniques dissenyades són cada vegada més acurades, el 60% dels pacients operats recauen.

Amb la intenció de millorar tots aquests resultats s'ha investigat l'eficàcia del tractament complementari amb QT, RT o una combinació de les dues (QTRT).

Un factor limitant del tractament complementari és la situació clínica del pacient postquirúrgic. En el cas del pacient fràgil (edat, comorbiditats, PS) és possible que no es pugui fer cap més tractament després de la cirurgia.

A. Quimioteràpia adjuvant

S'extrapolen els resultats dels dos estudis asiàtics fase III que sí demostren el benefici de la quimioteràpia adjuvant. L'estudi CLASSIC,^{24, 26-28} demostra l'eficàcia de l'adjuvència amb 8 cicles de CAPOX adjuvant respecte a l'observació després de la gastrectomia D2 en SLP. La supervivència global estimada a 5 anys dels pacients tractats amb QT estimada va ser del 78% IC 95% [74-82] i la dels pacients del grup observació del 69% IC 95% [64-73]. L'estudi ACTS-GT va demostrar la superioritat de la fluoropirimidina oral S-1 (tegafur [profàrmac de FU] amb 5-clor-2,4-dihidropirimidina i oxonat de potassi) en pacients japonesos amb càncer gàstric localment avançat sotmesos a una dissecció D2.²⁹ L'estudi va ser tancat prematurament perquè es van observar diferències significatives en la taxa d'SG entre els grups d'estudi. Tanmateix, les dades de seguiment van mostrar que l'SG als 3 anys era del 80,1% en el grup S-1 i del 70,1% en el grup de cirurgia sola. Malauradament, no hi ha estudis que comparin l'esquema CAPOX vs S-1.

S'han publicat set metanàlisis sobre l'efecte del tractament adjuvant en el CG28–32 amb diferents resultats. Només un no va demostrar un benefici en supervivència i en un altre es va observar un petit benefici en el límit de la significació estadística. A la resta es van demostrar petits augments de supervivència, principalment en pacients amb ganglis positius i amb esquemes basats en 5-fluorouracil.

Excepte l'estudi liderat per l'oncòleg català Dr. L. Cirera, publicat al *Journal Clin Oncol* el 1999, en el qual es demostra la superioritat d'administrar quimioteràpia adjuvant amb mitomicina i tegafur, no disposem de cap estudi recent en població occidental ben dissenyat i amb suficient poder estadístic que demostrï un benefici en supervivència.³⁰

B. Quimioradioteràpia adjuvant

Si s'estudia l'evolució dels pacients amb càncer gàstric, s'evidencia que el 60% pateixen una recidiva i, d'aquests, en el 30% la recidiva és exclusivament locoregional, fins i tot quan s'han tractat amb una cirurgia amb intenció curativa.³¹

“L'esterilització del llit quirúrgic” va ser l'objectiu que va inspirar l'estudi INT0116 (SWOG 9008). Es tractava d'un estudi fase 3 publicat l'any 2001 amb 582 pacients afectats de càncer gàstric i tumors de la unió esofagògàstica, estadis Ib-IV, tractats amb cirurgia que comparava l'evolució dels pacients tractats amb radioquimioteràpia postoperatoria i els tractats exclusivament amb cirurgia. Els autors van demostrar que la supervivència global i la supervivència lliure de malaltia eren superiors quan es feia el tractament combinat postoperatoriament.³²

L'any 2012 es va publicar una reanàlisi d'aquest estudi amb un seguiment de 10 anys, en el qual s'objectivava la persistència del benefici del tractament radioquimioteràpic postoperatori en la millora de la supervivència global 1,32(95%IC; 1,10-1,60) $p = 0,0046$ i en la millora de la supervivència lliure de recurrència 1,51(95%IC; 1,25-1,83) $p < 0,001$. Aquest benefici és més palès sobretot en els pacients amb tumors T3-4 i/o N+. Però també cal destacar dues singularitats del treball: només el 10% dels pacients havien estat sotmesos a una cirurgia D2 i la millora en la supervivència no s'evidenciava en els pacients amb tumors difusos pobrament diferenciats.³³

L'estudi CALGB 80101 (Alliance) tenia l'objectiu de buscar un esquema quimioteràpic més efectiu que el 5FU-LV de l'INT-0116. Es tractava d'un estudi fase 3 amb 546 pacients en el qual es comparava l'evolució dels pacients tractats amb 5FU-LV combinat amb radioteràpia, amb els tractats amb ECF també combinat amb radioteràpia. No es van evidenciar diferències entre els dos grups, ni en OS(5 a) HR 0,98(95%IC; 0,78-1,24) $p = 0,69$, ni en DFS(5 a) HR 0,96(95%IC; 0,77-1,20) $p = 0,94$.³⁴

L'any 2012 es va publicar l'estudi ARTIST, que va ser el primer que va avaluar l'efectivitat del tractament radioquimioteràpic postoperatori amb el tractament quimioteràpic adjuvant en 458 pacients, tots afectats de càncer gàstric i tractats amb cirurgia D2. L'estratègia quimioteràpica va consistir en l'administració de 6 cicles de capecitabina + cisplatí, mentre que l'estratègia radioquimioteràpica es va concretar en la administració de dos cicles de capecitabina + cisplatí seguits de radioteràpia 45 Gy concomitant amb capecitabina i, finalment, 2 cicles més de capecitabina més cisplatí.

No es van demostrar diferències significatives en DFS(3a) entre els dos grups (78,2% XPRT vs 74,2% XP, $p = 0,0862$). Això no obstant, quan es va analitzar el subgrup de 396 pacients amb ganglis afectats, la DFS(3a) en el grup XPRT era del 77,5% i en el grup XP del 72,3% ($p = 0,036$). Per tant, es pot concloure que afegir radioteràpia a l'esquema QT tipus XP augmenta la DFS(3a) en els pacients N+, HR 0,6965(95%IC; 0,47-0,99) $p = 0,0471$.³⁵

Posteriorment es va portar a terme una reanàlisi d'aquest estudi en què es va valorar l'impacte en l'evolució dels pacients amb N+ tenint en compte la ràtio de ganglis infiltrats i es va poder evidenciar que en els pacients amb ràtio N+ > 25%, l'estratègia XPRT prolongava significativament la DFS respecte al tractament QT exclusiu tipus XP (HR 0,53; 95%IC: 0,31-0,90) $p = 0,020$, millora que s'extrapolava fins i tot a la supervivència global (HR 0,58; 95%IC: 0,34-1) $p = 0,052$.³⁶

Durant el mes d'agost de 2018 es va publicar un estudi retrospectiu³⁷ que compara el tractament quimioteràpic adjuvant amb el tractament radioquimioteràpic adjuvant en el qual es posa novament en valor el paper del tractament combinat, sobretot en els pacients amb una ràtio de ganglis infiltrats $\geq 10\%$ (considerant que la mitjana de ganglis estudiats era de 15). El tractament RTQT millorava la supervivència en els pacients amb LNR 10-25% (HR 0,62(95% IC; 0,46-0,83) i molt més en els pacients amb LNR > 25% (HR 0,67; (95% IC; 0,56-0,80).

Seguint aquest argument, cal destacar l'estudi prospectiu observacional de Kim S. publicat l'any 2005 en què s'estudia l'evolució de 990 pacients, tots amb càncer gàstric i tractats amb cirurgia D2. S'hi analitzen dues cohorts, una de 544 pacients tractats amb cirurgia seguida de radioquimioteràpia adjuvant i l'altra de 446 pacients tractats amb cirurgia sense tractament adjuvant. Demuestra una reducció de la taxa de mortalitat del 20% en el grup de pacients tractats amb radioquimioteràpia adjuvant. El benefici també es manifesta amb un millor control local i una millor supervivència lliure de malaltia (75,6 mesos vs 52,7 mesos; $p = 0,0160$).²⁸

L'estudi CRITICS, publicat a l'abril de 2018, ha contribuït a situar el tractament radioquimioteràpic amb més precisió en el marc de l'estratègia de quimioteràpia perioperatòria.

Aquest estudi fase III ha demostrat que el tractament radioquimioteràpic adjuvant després de la quimioteràpia preoperatòria no millora la supervivència respecte a la quimioteràpia adjuvant (43 mesos vs 37 mesos; $p = 0,9$).³⁸

També s'han publicat tres metanàlisis amb objectius i resultats diversos.

L'any 2009, V. Valentini va publicar una metanàlisi en la qual demostra que la radioteràpia postoperatòria millora la supervivència a 3 i 5 anys respecte a la cirurgia exclusiva.³⁹ QiangDai va publicar, l'any 2015, la seva seu anàlisi per valorar l'eficàcia del tractament radioquimioteràpic adjuvant versus quimioteràpia adjuvant. Va objectivar que el tractament combinat radioquimioteràpic millora la DFS a 5 anys i el control local, tot i que aquesta millora no es tradueix en una avantatge en supervivència global.⁴⁰

Finalment, Fiorica F va publicar l'any 2018 una metanàlisi en què demostra que el tractament radioquimioteràpic adjuvant millora la DFS(5a) respecte a la QT adjuvant i també té avantatges en supervivència global (3a).⁴¹

Un altre escenari que es planteja en el tractament adjuvant del càncer gàstric és l'actitud terapèutica amb relació a la cirurgia R1.

L'any 2010, Dikken J L va publicar un estudi retrospectiu en el qual va avaluar la supervivència i el patró de recidiva del conjunt constituït pels pacients inclosos en dos estudis fase I/II i els pacients reclutats a

l'assaig fase 3 DutchGastricCancer Group Trial, que va aleatoritzar els pacients en limfadenectomia D1 versus limfadenectomia D2.

L'anàlisi d'aquesta col·lectivitat de pacients demostra que el tractament radioquimioteràpic redueix un 16% la recidiva local en els pacient tractats amb una limfadenectomia D1. El tractament combinat també redueix la recidiva local (6% versus 26%) i millora la supervivència global (2a) (66% versus 29%) en els pacients tractats amb cirurgia R1.⁴²

Tots els estudis que fan referència a l'estratègia terapèutica en R1 són retrospectius. En destaquen dues anàlisis, de Gertler R i Stiekema J, en què es demostra que el tractament radioquimioteràpic postoperatori després d'una cirurgia R1 millora la supervivència respecte a la observació.^{43, 44}

RECOMANACIÓ

Es recomana sempre com a primera opció la inclusió en un assaig clínic.

A. En pacients **que NO han rebut neoadjuvència:**

1. Reseccions R0 amb limfadenectomies D2: es recomana QT adjuvant amb esquema capecitabina-oxaliplatí (CLASSIC).
2. Quan la limfadenectomia és D1 i/o el marge R1 es recomana QT/RT adjuvant amb l'esquema McDonald modificat (FU ic 200 mg/m²/d durant l'RT).
3. En pacients amb pN+ les dues opcions (QT i QTRT) són vàlides.
4. Els pacients fràgils no tributaris de tractament amb CLASSIC o MCDONALD a causa de l'edat, comorbiditat o estat general són candidats a quimioteràpia segons l'esquema mitomicina-tegafur (Cirera).

B. En pacients **que han rebut neoadjuvència** i no han progressat a la QT, es recomana QT adjuvant amb el mateix esquema de la neoadjuvència.

Es recomana QT/RT adjuvant, prèvia valoració individualitzada en comitè, especialment en els següents casos:

- Quan la resecció sigui **R1**.
- **En limfadenectomia D1** i afectació ganglionar (**pN2-3**) si la ràtio N+ > 25%.
- **En limfadenectomia D2** i afectació ganglionar (**pN2-3**) si la ràtio N+ > 25% **amb altres factors de mal pronòstic** (ruptura capsular).

Taula 2. Tractament perioperatori

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
45	Paoletti <i>JAMA</i> 2010		Metanàlisi (17 estudis)	3.838	SG QT adjuvant vs cirurgia	SG BENEFICI SG HR: 0,82; IC95% 0,76-0,90; P < 0.001)	QT adjuvant augmenta SG	
30	Cirera <i>J Clin Oncol</i> 1999	III	Aleatoritzat	148	IQ IQ + mitomicina c + tegafur	SG	31% vs 56% a 5 anys p: 0,04	Augment supervivència del tractament adjuvant QT
46	Neri <i>BMJ</i> 2001	III	Aleatoritzat	137	IQ Cir + E-AF-FU	SG	18 vs 31 m a 5 anys p < 0,01	El tractament QT adjuvant augmenta SG
32,47	McDonald <i>NEJM</i> 2001 <i>J Clin Oncol</i> 2009	III	Aleatoritzat	556	IQ IQ+ QT (FU bol)-RT adjuvant	SG	Benefici d'SG: 41% vs 50% a 5 anys	QTRT adjuvant superior a cirurgia sola
28	Kim <i>Int J Rad Oncol Biol Phys</i> 2005	Observacional Retrospectiu		990	IQ D2 IQ + QT (FU bol)-RT adjuvant	SG	Benefici d'SG: 62 m vs 93 m	QTRT adjuvant superior a cirurgia sola
48	Dikken <i>J Clin Oncol</i> 2010	III	Aleatoritzat	91	IQ IQ + QTRT (capecitabina vs cisplatí-capecitabina vs FU-AF)	Recurrència local SG	Recurrències: 5% vs 17% a 2 anys p: 0,0015 SG 2 a: en r1: 29 vs 66% p: 0,002)	QTRT adjuvant augmenta recurrència local en tots els pacients i augmenta SG en R1
49	Fuchs <i>Proc Am Soc Clin Oncol</i> 2011	III	Aleatoritzat	546	IQ + QTRT (FU ic) IQ + ECFx1 + RT (FU ic)+ ECF x 2	SG	50 respecte a 52% a 3 anys p: 0,8	No hi ha diferències en SG entre els dos esquemes de QTRT
27	Yung-Jue B., et al 2012 CLASSIC	III	Aleatoritzat, obert	1.035	A: cir B: capecitabina + oxaliplatí	SLM	74% vs 59% (HR 0,56 (0,44-0,72) p < 0,0001	
35	Jeeyun J. et al. 2012 ARTIST	III	Aleatoritzat, obert	485	A: Capecitabina + cisplatí (CAPOX) B: CAPOX (2 cicles) RT (45Gy) + capecitabina CAPOX (2 cicles)	ILM	78,2% vs 74,2% p = 0,0862	

QT: quimioteràpia; QTRT: quimioteràpia i radioteràpia; RT: radioteràpia; cir: cirurgia; IC: infusió contínua; IQ: cirurgia; SG: supervivència global; FU: 5-fluorouracil; E: epirubicina; AF: àcid folínic; m: mesos; XP: capecitabina-cisplatí.

3.3. Tractament del càncer gàstric avançat o metastàtic

A. PRIMERA LÍNIA DE TRACTAMENT

La majoria de pacients amb CG són diagnosticats amb la malaltia avançada o quan el tumor és irreseccable. Molts dels pacients diagnosticats de CG avançat presenten un deteriorament greu de l'estat general, sovint amb comorbiditats, la qual cosa pot plantejar dubtes sobre el possible benefici d'un tractament de QT.

Diferents estudis aleatoritzats prospectius fase III han avaluat l'impacte de la QT respecte al millor tractament simptomàtic de suport (MTS). En aquest sentit, s'ha demostrat que la QT suposa un benefici en termes de supervivència global (SG), supervivència lliure de progressió i qualitat de vida, i que cal iniciar el tractament en el moment del diagnòstic de la malaltia.⁵⁰⁻⁵² La metanàlisi de Wagner i col.⁵³ va demostrar que la QT augmenta significativament l'SG en comparació amb el millor tractament de suport (MTS) (HR: 0,3 [0,24-0,55]), fet que es tradueix, en xifres absolutes, en una SG de 9 mesos de mitjana. Cal tenir en compte, però, que aquesta metanàlisi no incloïa tractaments de segona i tercera línia, que actualment sabem que també ofereixen un benefici en termes d'SG i qualitat de vida.

Avui s'accepta com a estàndard, ateses les dades d'eficàcia i toxicitats associades, la combinació amb un agent platinat i una fluoropirimidina com a base de la primera línia de tractament amb QT.⁵⁴

L'elecció depèn del perfil del malalt, l'estat general i les comorbiditats. En tot cas és indispensable disposar de la determinació d'HER2 (vegeu secció "Tractament segons perfil molecular").

Taula 3. Principals estudis fase III en primera línia de malaltia avançada amb QT^{16,55-63}

Disseny	Estudi	Nombre de pacients	Braços de tractament	Supervivència global (mesos)	Risc relatiu
No-inferioritat	REAL-2	964	ECF ECX EOF EOX	9,9 9,9 9,3 11,2	X vs F HR = 0,86 O vs C HR = 0,92 (p = 0,36)
	ML17032	316	XP CF	10,5 9,3	HR = 0,85 p = 0,00
	JCOG9912	704	S1 FU	11,4 10,8	HR = 0,83 p = 0,00
Superioritat	V325	457	DCF CF	9,2 8,6	HR = 1,29 p = 0,02
	V306	333	IF CF	9,0 8,7	HR = 1,08 p = 0,53
	JCOG9912	704	IP FU	12,3 10,8	HR = 0,85 p = 0,055
	SPIRITS	305	S1P S1	13,0 11,0	HR = 0,77 p = 0,04
	TOP-002	326	IS1 S1	12,8 10,5	HR = 0,85 p = 0,23
	AIO	220	FLO FLP	10,7 8,8	No significativa
	FLAGS	1.053	S1P CF	8,6 7,9	HR = 0,92 p = 0,20
	START	639	DS1 S1	12,5 10,8	HR = 0,84 p = 0,03
	French Intergroup	416	FOLFIRI ECX	9,5 9,7	HR = 1,01 p = 0,95

QT: quimioteràpia; ECF: epirubicina; C o P: cisplatí; O: oxaliplatí; F o FU: 5-fluorouracil; X: capecitabina; S1: S1; D: docetaxel; I: irinotecan; FOLFIRI: irinotecan més 5-fluorouracil més leucovorin; FLO: FU en IC 24 h; AF i oxaliplatí c/2 setmanes; FLP: FU infusió de dues hores; AF i cisplatí c/ 2 setmanes x 6 + 2 descans; HR: risc relatiu (de l'anglès, *hazard ratio*).

En aquesta guia ens centrem a explicar els estudis occidentals que es descriuen a continuació:

- L'estudi multicèntric internacional de fase II/III V325 va comparar l'esquema DCF (docetaxel/cisplatí/FU) amb FP (cisplatí/FU) en 445 pacients.⁵⁸ Es van observar diferències significatives en la variable principal d'eficàcia de l'estudi, l'SLP, com també en l'SG i en la TR a favor de l'esquema DCF. Pel que fa a toxicitat, però, DCF va ser més tòxic i va provocar més incidència de neutropènia de graus 3 i 4 (29% respecte a 12%).
- L'estudi fase III de no-inferioritat ML 17032⁶⁴ va comparar l'ús de doblets amb cisplatí i FU respecte a cisplatí i capecitabina. Es van aleatoritzar 316 pacients a rebre cisplatí combinat amb capecitabina (XP) o amb FU (FP). L'objectiu principal era l'SLP. La mitjana d'SLP per a XP i FP va ser de 5,6 mesos i 5 mesos, respectivament. La mitjana d'SG també va ser comparable, amb 10,5 mesos per a XP respecte a 9,3 mesos per a FP, però es va objectivar una taxa superior de respostes en la branca amb capecitabina (41% respecte a 29%). Els perfils de toxicitat van ser

similars per a ambdós grups, excepte l'eritema palmoplantar, que va ser més freqüent a la branca XP.

- A l'estudi REAL-2,^{25, 55} l'esquema considerat estàndard és l'ECF, sobre la base d'estudis previs.⁶⁵ L'estudi va aleatoritzar 1.002 pacients a quatre esquemes de tractament: ECF (epirubicina, cisplatí i FU), ECX (epirubicina, cisplatí i capecitabina), EOX (epirubicina, oxaliplatí i capecitabina) i EOF (epirubicina, oxaliplatí i FU). L'objectiu principal de l'estudi va ser demostrar la no-inferioritat en SG entre els triplets que contenien capecitabina comparats amb els d'FU i entre els triplets amb oxaliplatí respecte als de cisplatí. Aquest objectiu es va assolir tant en la comparació de capecitabina respecte a FU com en la d'oxaliplatí respecte a cisplatí. No es van trobar diferències estadísticament significatives en SLP i TR, però el triplet EOX va demostrar millorar significativament l'SG respecte a l'ECF (11,2 mesos amb EOX versus 9,9 mesos amb ECF $p < 0,02$). Es van observar diferències en el perfil de toxicitat d'aquests esquemes però, en general, tots van ser ben tolerats. També cal tenir en compte que el diagnòstic del 30-35% dels pacients inclosos a l'estudi era càncer d'esòfag distal i que, per tant, possiblement no compartien les mateixes característiques biològiques.
- Okines i col.⁶⁶ van dur a terme una metanàlisi dels estudis REAL-2 i ML17032 per avaluar les combinacions amb capecitabina i fluorouracil en el tractament del càncer esofagògàstic avançat. S'hi van incloure tots els pacients aleatoritzats en ambdós estudis ($n = 1.318$). Es van calcular les HR d'SG i SLP per regressió de Cox multivariant i les taxes de resposta objectives per regressió logística. L'SG va ser superior en els pacients tractats amb combinacions amb capecitabina que en els tractats amb FU: HR 0,87 (0,77-0,98, $p = 0,02$). Un PS pobre, l'edat < 60 anys i la malaltia metastàtica es van establir com a factors predictius independents de baixa supervivència. No es van trobar diferències en SLP entre els grups de tractament. Els pacients valuables tractats amb combinacions amb capecitabina van ser més propensos a tenir una resposta objectiva que els tractats amb FU: HR 1,38 (1,1-1,73, $p = 0,006$).
- Combinacions amb irinotecan: l'estudi de fase III V306 va comparar la combinació d'irinotecan amb FU i àcid folínic (AF) amb l'esquema PF en 333 pacients.⁵⁹ No hi va haver diferències estadísticament significatives en SLP i SG, però comparat amb IF, PF es va associar a un nombre més elevat de morts tòxiques, suspensió de tractaments per toxicitat, neutropènia severa, trombocitopènia i estomatitis, malgrat que la diarrea de graus 3 i 4 va ser més habitual en el grup d'IF. D'altra banda, l'estudi de Guimbaud demostra l'equivalència del règim FOLFIRI respecte a ECF, amb un millor perfil de toxicitat.⁶²
- Combinacions amb oxaliplatí: l'estudi alemany de fase III AIO, liderat per Al-Batran i col., va avaluar la substitució de cisplatí per oxaliplatí.⁶³ Es van aleatoritzar 220 pacients a rebre FU en IC de 24 hores, AF i oxaliplatí (FLO) cada dues setmanes o bé FU en IC de 24 hores, AF i cisplatí cada dues setmanes durant 6 setmanes seguit de 2 setmanes de descans (FLP). L'estudi no va aconseguir complir l'objectiu de demostrar una millora de la variable principal d'eficàcia, l'SLP, amb l'esquema FLO respecte a FLP ni tampoc va demostrar una milloria en l'SG (variable secundària d'eficàcia). Ambdós esquemes van ser generalment ben tolerats, però FLO va produir

més neuropaties de grau 3/4 i transaminitis, mentre que FLP va provocar més toxicitat hematològica, nàusees i vòmits, esdeveniments tromboembòlics i alopecia. En l'anàlisi de subgrups, en pacients majors de 65 anys FLO va assolir millor TR (41,3% respecte a 16,7%), SLP (6 mesos respecte a 3,1 mesos) i SG (13,9 respecte a 7,2 mesos).

- L'estudi FLAGS⁶⁷ va comparar S-1 i FU IC en combinació amb cisplatí (CS respecte a FP), però emprant dosis reduïdes per toxicitat limitant de dosis (diarrees grau 3/4) respecte a altres assaigs de fase I japonesos. L'estudi va incloure 1.053 pacients i l'objectiu principal va ser l'SG amb CS. Els resultats van concloure que no hi havia diferències estadísticament significatives en l'SG entre ambdós braços de tractament i tampoc en l'SLP). Pel que fa a seguretat, els pacients del braç de CS van presentar menys incidència de neutropènia de grau 3-4, estomatitis, hipopotassèmia i morts relacionades amb el tractament, comparat amb el braç d'FP.⁶⁸

En resum, la QT augmenta significativament la supervivència en comparació amb el MTS. Tanmateix, s'ha demostrat que amb la QT en combinació s'obtenen millors resultats que amb FU en monoteràpia. La combinació més acceptada, tant per eficàcia com per perfil de toxicitat, és un doblet basat en un agent platinat i una fluoropirimidina.

Atès el perfil de toxicitat del règim TPF de l'estudi V325, el TPF ha de quedar reservat a aquells pacients amb CG metastàtic en primera línia de tractament que requereixin una resposta ràpida, sempre que mantinguin un PS 0-1 i amb baixa comorbiditat, i com a alternativa a la primera opció basada en el doblet que s'ha esmentat prèviament.

RECOMANACIÓ

Es recomana sempre com a primera opció la inclusió en un assaig clínic.

En pacients amb malaltia avançada /metastàtica HER2 negatius, primera línia:

- Primera opció: basada en la combinació de platí i fluoropirimidines (nivell d'evidència IA): EOX o cisplatí-capecitabina.
- En pacients amb contraindicació a capecitabina: PF (nivell d'evidència IA).
- En cas de contraindicació al cisplatí i/o pacients fràgils (malalts grans o amb insuficiència renal): FOLFOX o CAPOX, en funció de la tolerància oral (nivell d'evidència IIIB). Alternativa en pacients amb neuropatia perifèrica: carboplatí-5-fluorouracil (nivell d'evidència IIB).
- Si es necessita una resposta ràpida en pacients joves i/o sense comorbiditats, amb oclusió alta i necessitat de resposta ràpida: TPF (nivell d'evidència IA).

A.1. PAPER DELS AGENTS CONTRA NOVES DIANES EN EL CÀNCER GÀSTRIC AVANÇAT/METASTÀTIC

Pel que fa a la incorporació d'agents diana al tractament del CG, cal fer esment del paper dels anticossos anti-HER2 i dels anticossos contra el factor de creixement epidèrmic (EGFR) i contra el factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGFR).

Teràpia anti-HER2

En CG s'ha objectivat la sobreexpressió i/o ampliació d'HER2 en un 10-40% dels casos, amb concordança entre la sobreexpressió per immunohistoquímica i l'ampliació per FISH. L'expressió varia segons la localització i la histologia i és molt superior en tumors d'UEG i de tipus intestinal que en els CG i difusos. La sobreexpressió d'HER2 és un factor pronòstic independent que es correlaciona amb una pobra supervivència i amb la sensibilitat a trastuzumab. D'altra banda, la sobreexpressió d'EGFR, VEGFR i HER2/neu s'associa a un pronòstic més dolent en pacients amb CG i esofàgic.^{69, 70}

La incorporació del trastuzumab a la primera línia del tractament del CG metastàtic està definida per l'estudi ToGA,⁷¹ un assaig de fase III, obert, que va comparar la combinació de cisplatí i FU/capecitabina amb i sense l'addició de trastuzumab. D'un total de 3.807 pacients amb CG o d'UEG metastàtic seleccionats, el 22% eren HER/neu positius, per la qual cosa van ser aleatoritzats 594 pacients. L'estudi va demostrar un benefici significatiu a favor de la combinació amb trastuzumab en TR, SLP i SG. Una anàlisi exploratòria posterior va mostrar que el benefici en SG era més gran en pacients amb una alta expressió d'HER2 (IHQ 2+ i FISH+ o IHQ 3+) en comparació amb els de baixa expressió d'HER2 (IHQ 0 o 1+ i FISH+) (16 respecte a 11,8 mesos). De forma similar, l'anàlisi *post hoc* de l'SLP mitjançant la regressió múltiple de Cox va demostrar diferències significatives favorables al subgrup IHC 3+/FISH+

amb una millor SLP (7,6 respecte a 5,5 mesos) en comparació amb les categories IHC 0/FISH+ ($p = 0,0008$), IHC 1+/FISH+ ($p = 0,0008$) i IHC 2+/FISH+ ($p = 0,0002$).

En els pacients no candidats o amb contraindicació de cisplatí i/o en cas d'intolerància a la via oral, d'acord amb diversos estudis FII (1, 2, 3), s'han d'utilitzar doblats amb CAPOX-trastuzumab o FOLFOX-trastuzumab.⁷²⁻⁷⁴

Basat en l'eficàcia en el càncer de mama metastàtic HER2 positiu, l'estudi FIII Jacob va avaluar l'eficàcia d'afegir pertuzumab a trastuzumab + quimioteràpia en el tractament del càncer gàstric o de la UEG metastàtic HER2 positiu, però l'estudi va fallar en el seu objectiu primari atès que no va demostrar un augment de supervivència en la branca de pertuzumab.⁷⁵

RECOMANACIÓ

Es recomana sempre com a primera opció la inclusió en un assaig clínic.

En pacients amb malaltia avançada/metastàtica, que sobreexpressen HER2 IHC 3+ (o IHC 2+ FISH +):

Primera opció: cisplatí-FU-trastuzumab o cisplatí-capecitabina-trastuzumab (nivell d'evidència IA).

En els pacients HER2 (+) no-candidats a trastuzumab es recomana seguir l'algoritme de tractament dels pacients HER2 (-), és a dir, tractament amb doblats o triplets incloent-hi FU, cisplatí amb o sense antraciclins, així com esquemes amb irinotecan o docetaxel.

Altres teràpies dirigides

Múltiples estudis fase II i III han avaluat el benefici d'incorporar agents diana al tractament del CG metastàtic, però la majoria han estat negatius (vegeu taula).

Taula 4. Estudis amb anti-HER2 en primera línia de tractament del càncer gàstric avançat o metastàtic

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
71	Bang, Y.J. <i>Lancet</i> 2010 ToGA	Fase III	Aleatoritzat	594	Capecitabina i cisplatí o fluorouracil i cisplatí c/3 setmanes x 6 cicles amb o sense combinació amb trastuzumab per via intravenosa.	SG	Resultats QT + trastuzumab en comparació amb quimioteràpia sola TR 47,3% vs 34,5%, p = 0,0017), SLP (6,7 vs 5,5 mesos, p = 0,0002) i SG (13,8 vs 11,1 mesos, p = 0,0046; HR 0,74) IC 95% 0,60-0,91, p = 0,0046).	Trastuzumab en combinació amb la quimioteràpia pot ser considerat com una nova opció estàndard per als pacients amb HER2 positiu avançat o CG o UEG.
75	Taberero.J <i>Lancet Oncol</i> 2018 Jacob	Fase III	Aleatoritzat	780	Pertuzumab + trastuzumab + CP/CX vs placebo + T + CP/CX	SG	SG:17,5 m amb pertuzumab i 14,2 m en el grup control HR0,84 [95% CI 0,71-1,00] p = 0,057	Afegir pertuzumab al tractament no augmenta l'SG en el CG avançat.
72	RyuMH <i>Eur J Cancer</i> 2015	Fase II		55	Trastuzumab + capecitabina + oxaliplatí	TR SLP SG	TR: 67% SLP: 9.8 m SG: 21 m	La combinació de trastuzumab i CAPOX és ben tolerada i efectiva en CGA.
73	GongJ <i>BMC</i> 2016	Fase II	Prospectiu	51	Trastuzumab + capecitabina + oxaliplatí	TR SLP SG	TR: 66,7% SLP: 9,2 m SG: 19,5 m	La combinació de trastuzumab i CAPOX és ben tolerada i efectiva en CGA.
76	Logic	Fase III	Prospectiu aleatoritzat	545	CAPOX CAPOX + lapatinib	SG (Ppall)	SG: 10,5 vs 12,2 HR: 0,91; 95% CI[0,73 a 1,12] p = 0,34	Diferència en SG no significativa.
74	Soularue E <i>Bull Cancer</i> 2015	Fase II	Retrospectiu	34	Trastuzumab + 5-Fu/ capecitabina + oxaliplatí	TR SLP SG	TR: 41% SLP: 9 m SG: 17,3 m	Les combinacions folfox/capox i trastuzumab són efectives i amb una toxicitat acceptable en CGA.

DCF: docetaxel/cisplatí/FU; FP: cisplatí/FU; LA: localment avançat; M: metastàtic; NS: no significatives; QT: quimioteràpia; QTRT: quimioteràpia-radioteràpia; RC: resposta completa; SG: supervivència global; AF: àcid folínic; FU: 5-fluorouracil; VP-16: etopòsid; FU: 5-fluorouracil; m: mesos.

B. SEGONA LÍNIA DE TRACTAMENT I POSTERIORIS

La segona línia de tractament del càncer gàstric aconsegueix una supervivència global d'entre 5 i 6 mesos comparada amb els dos mesos de BSC (Cougar/Kang/AIO).⁷⁷⁻⁷⁹

Fins a 2011, l'únic estudi de què es disposava era el dut a terme pel grup alemany AIO,⁷⁸ que va comparar en un estudi de fase III, multicèntric, el tractament amb irinotecan respecte a MTS. Va incloure pacients amb CGm o d'UEGm o LA que havien progressat durant o abans dels 6 mesos de la primera línia de QT i amb un ECOG-PS 0-2. Després d'aproximadament 4 anys, l'estudi va ser tancat a causa de l'escàs reclutament de només 40 pacients. Es va produir una millora dels símptomes relacionats amb el tumor en el 50% dels pacients del braç de tractament i en el 7% dels controls. L'HR de mort va ser de 0,48 (95%CI 0,25-0,92) en el braç d'irinotecan ($p = 0,012$) i l'SG de 4,0 mesos respecte a 2,4 mesos.

Actualment disposem de més evidència amb la publicació de l'estudi COUGAR-02, l'any 2014, en població occidental, i l'estudi de KANG, en població asiàtica. L'estudi COUGAR-02 és un estudi fase III en què 168 pacients PS0-2 es van randomitzar a rebre docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 21 dies respecte a MTS. L'objectiu principal de l'estudi era l'SG. El docetaxel es va associar a més incidència de neutropènia G3-4, infecció i neutropènia febril (7% vs 0%). Amb una mitjana de seguiment de 12 mesos, la mitjana d'SG del grup de docetaxel va ser de 5,2 mesos vs 3,6 mesos del grup control amb HR 0,67(95%CI 0,49-0,92) $p = 0,01$ amb benefici estadísticament significatiu en la disfàgia i el control del dolor abdominal.

L'estudi de Kang, publicat el 2012, va randomitzar 199 pacients a rebre docetaxel a dosis de 60 mg/m² cada 21 dies o irinotecan 150 mg/m² cada 14 dies a criteri de l'investigador respecte a MTS. El criteri de valoració principal va ser l'SG, amb 5,3 mesos dels pacients tractats amb quimioteràpia versus 3,8 mesos del grup control (HR: 0,657; 95% CI, 0,485 a 0,891 $P = 0,007$), sense que s'observessin diferències pel que fa a supervivència entre els pacients que havien rebut docetaxel i els que havien rebut irinotecan (5,2 mesos vs 6,5 mesos; $p = 0,116$). En el mateix sentit s'ha publicat el WJog 4007 Trial,⁸⁰ que compara irinotecan i paclitaxel sense diferències en supervivència ni en taxa de resposta amb millor perfil de seguretat per a taxol.

Una metanàlisi recent que inclou 410 pacients reporta disminució del risc de mort per càncer amb HR de 0,64 (0,52-0,79 amb l'administració d'irinotecan o docetaxel).⁸¹

Seguint els resultats de la primera línia de tractament, s'han intentat incorporar fàrmacs antidiària a diferents assajos clínics per tractar de millorar aquests resultats negatius amb anti-HER2 (estudi Tytan taxol+/-lapatinib), anti-EGFR (estudi COG) i inhibidors d'M-TOR (estudi Granite).

A la segona línia de tractament tenim evidència de teràpia dirigida anti-VEGF. Ramucirumab està indicat per l'FDA, l'EMA i l'AEMP i és el primer fàrmac amb indicació per a la segona línia de tractament de l'adenocarcinoma gàstric o de la unió esofagogàstrica avançat dirigit contra diana. Ramucirumab s'ha aprovat en monoteràpia i en combinació amb paclitaxel en pacients que hagin rebut en primera línia un règim de platí i/o fluoropirimidina sobre la base de dos estudis fase III aleatoritzats i amb doble cec (estudis REGARD i RAINBOW), en què l'objectiu principal era la supervivència global.

L'eficàcia de ramucirumab en monoteràpia per al tractament de pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la unió esofagogàstrica avançat que han progressat a una primera línia de quimioteràpia amb platí o fluoropirimidines es basa en l'estudi REGARD, en què 375 pacients amb ECOG 0-1 es van randomitzar a rebre ramucirumab 8 mg/kg cada 2 setmanes respecte a MTS, atès que en el moment del disseny no es disposava d'un estàndard de tractament per a la segona línia en càncer gàstric avançat.

Ramucirumab en monoteràpia va demostrar una diferència estadísticament significativa d'1,4 mesos en la mediana d'SG, 5,2 mesos vs 3,9 mesos amb HR = 0,776 (95% CI 0,60-0,99 p 0,047).

L'eficàcia de ramucirumab en combinació amb paclitaxel per al tractament de pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la unió esofagogàstrica avançat que han progressat a una primera línia de quimioteràpia amb platí i fluoropirimidines es fonamenta en l'estudi RAINBOW, en el qual es van randomitzar 665 pacients amb ECOG 0-1 a rebre la combinació de ramucirumab 8 mg/kg els dies 1 i 15 + paclitaxel 80 mg/m² els dies 1, 8,15/28 respecte a placebo els dies 1 i 15 + paclitaxel 80 mg/m² els dies 1, 8,15/28.

Ramucirumab en combinació amb paclitaxel va demostrar una diferència estadísticament significativa en la mediana d'SG de 2,2 mesos, 9,6 mesos en el braç experimental vs 7,4 mesos en el braç control, amb HR = 0,807 (95% CI 0,678-0,96 p 0,016).

Pel que fa a la qualitat de vida, els resultats obtinguts són similars en els dos braços de tractament, amb una lleugera tendència a millors resultats a favor de ramucirumab + paclitaxel.

Cal tenir en compte que en cap dels assaigs clínics s'han estudiat biomarcadors potencials predictors de resposta, com el VEGFR2, VEGF o el HER2, per tal d'identificar aquells que puguin permetre seleccionar la població que més es pugui beneficiar d'un tractament amb ramucirumab.

La Comissió Farmacoterapèutica de Medicació Hospitalària considera ramucirumab en combinació amb paclitaxel com a fàrmac d'ús excepcional en el tractament del càncer gàstric o de la UGE avançat amb progressió després de quimioteràpia prèvia amb platí i fluoropirimidina. La consideració d'ús excepcional de ramucirumab en combinació amb paclitaxel es fonamenta en criteris d'eficiència. Aquest dictamen es revisarà en cas que la companyia responsable accepti un acord econòmic que millori la

relació de cost/efectivitat del fàrmac en aquesta indicació a un nivell acceptable per a la sostenibilitat del sistema sanitari públic.⁸²

Gràcies al maneig multidisciplinari, els pacients arriben en millors condicions clíniques quan progressen a la segona línia de tractament que ha facilitat el disseny de assajos clínics en tercera línia.

Actualment disposem de dos assajos en tercera línia de tractament, excloent-ne els assajos amb immunoteràpia, que es comenten en un apartat posterior.

- El 2016 es van publicar els resultats d'apatinib, que confirmen l'eficàcia de la teràpia antiangiogènica en la malaltia metastàtica avançada. Apatinib és un anti-VEGFR-2 que s'ha avaluat en un estudi fase III randomitzat contra placebo. S'hi van incloure 267 pacients que havien rebut almenys 2 línies de tractament i es va objectivar un augment significatiu en supervivència global de 6,5 mesos amb apatinib vs 4,7 mesos amb placebo (HR 0,70; IC 95% [0,537-0,937], p 0,015) i supervivència lliure de progressió de 2,6 mesos vs 1,8 mesos respectivament (HR 0,44 IC95% [0,33-0,59] p < 0,001. La toxicitat G3-4 més freqüent no hematològica va ser malaltia palmoplantar, proteïnúria i hipertensió arterial. Cal tenir en compte, però, que aquest estudi es va dur a terme en un 100% de població asiàtica.
- A l'àmbit occident, a l'ESMO-GI 2018 es van presentar els resultats de l'estudi TAGS, un fase III randomitzat 2:1 on s'avalua l'eficàcia de TAS-102 en pacients que han rebut prèviament dues o més línies prèvies amb fluoropiridimidines, platí, taxans i/o irinotecan i són refractaris a la darrera línia de tractament i recentment se n'han publicat els resultats a *Lancet Oncol*.⁸³ 507 pacients es van randomitzar 2:1 a rebre TAS102 vs placebo. Les característiques basals dels pacients estaven ben equilibrades, amb un 71% de pacients amb ADC gàstric i un 28%-29% d'UEG, i el 63% dels pacients del grup experimental havien rebut més de 3 línies de tractament vs 62% en el grup placebo. S'objectiva un augment estadísticament significatiu de l'SG (objectiu principal de l'estudi) de 5,7 mesos amb TAS-102 vs 3,6 del grup placebo, HR 0,69 IC 95%[0,56–0,85] p 0,0003; als 12 mesos el 21% del grup experimental (31 pacients) vs 13% del grup control (10 pacients) estaven vius. Així mateix, es reporta un augment de la supervivència lliure de progressió de 2 mesos en el grup tractat amb TAS-102 vs 1,8 mesos del grup placebo (HR 0,57 [95% CI 0,47-0,70]; p < 0,0001. Com a objectiu secundari s'ha objectivat un augment significatiu en la taxa de control de la malaltia 44% vs 14% i un temps més llarg fins al deteriorament del PS a 2 o superior a favor del grup experimental (4,3 mesos vs 2,3 mesos HR 0,69 [0,56-0,85] p 0,0005).

Pel que fa a toxicitat, les més freqüentment reportades van ser neutropènia (34%), anèmia (19%) i leucopènia (9%) en els pacients amb TAS-102 i dolor abdominal (9%), deteriorament de l'estat general (9%) i anèmia (8%) en el grup placebo.

507 pacients es van randomitzar 2:1 a rebre TAS102 vs placebo. Les característiques basals dels pacients estaven ben equilibrades, amb un 71% de pacients amb ADC gàstric i un 28%-29% d'UEG i el 63% dels pacients del grup experimental havien rebut més de 3 línies de tractament vs 62% en el grup placebo. S'objectiva un augment estadísticament significatiu de l'SG (objectiu principal de l'estudi) de 5,7 mesos amb TAS-102 vs 3,6 del grup placebo, HR 0,69 IC 95%[0,56–0,85] p 0,0003; als 12 mesos, el 21% del grup experimental (31 pacients) vs 13% del grup control (10 pacients) estaven vius. Així mateix es reporta un augment de la supervivència lliure de progressió de 2 mesos en el grup tractat amb TAS-102 vs 1,8 mesos del grup placebo (HR 0,57 [95% CI 0,47-0,70]; p < 0,0001. Com a objectiu secundari s'han objectivat un augment significatiu de la taxa de control de la malaltia 44% vs 14% i un temps més llarg fins al deteriorament del PS a 2 o superior a favor del grup experimental (4,3 mesos vs 2,3 mesos HR 0,69 [0,56-0,85] p 0,0005.

Pel que fa a toxicitat, les més freqüentment reportades van ser neutropènia (34%), anèmia (19%) i leucopènia (9%) dels pacients amb TAS-102 i dolor abdominal (9%), deteriorament de l'estat general (9%) i anèmia (8%) en el grup de placebo.

Taula 5. Estudis en segona línia de tractament del càncer gàstric avançat o metastàtic

Ref.	Autor	Disseny	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
78	Thuss-Patience <i>et al.</i> 2011 (AIO)	Fase III, aleatoritzat	40	Irinotecan en monoteràpia vs millor teràpia de suport		RP: 0% SG: irinotecan 4,0 mesos (95% CI 3,6-7,5), braç B: 2,4 mesos (95% CI 1,7-4,9)	SG estadísticament significativa per a CPT-11 davant BSC (p = 0,0027)
84	Lee i col. 2008	Fase II	49	Docetaxel 75 mg/m ² c/ 3 setmanes fins a progressió o toxicitat		16,3 R (N = 1) TTP: 2,5 DR: 4,7 mesos SG: 8,3 mesos	Pacients prèviament tractats amb fluorouracil, platí
85	Jo i col. 2007	Retrospectiu. Pacients prèviament tractats amb fluorouracil, platí	154	Docetaxel 75 mg/m ² c/ 3 setmanes fins a progressió o toxicitat		RG: 14% (n = 86) RC: (n = 1) RP: 12,8% (n = 11) (n = 25) TTP: 2,6 mesos DR: 5,6 mesos SG: 7,2 mesos	
77	COUGAR-02	Fase III, multicèntric obert	168	Docetaxel 75 mg/m ² dia 1 (cicle 21 dies) (n = 84) vs MTS (n = 84)	SG	D: 5,2 mesos; MTS: 3,6 mesos HR = 0,67, IC 95%, 0,49-0,92	ECOG 0-2
79	Kang JH 2012	Fase III randomitzat prospectiu, multicèntric, randomitzat, obert	202	Docetaxel 60 mg/m ² cada 3 set. o irinotecan 150 mg/m ² cada 2 set. (n = 133) vs MTS (69)	SG	D/I = 5,3 mesos; MTS: 3,8 mesos HR = 0,66, IC 95%, 0,48-0,89	ECOG 0-1
80	Hironaka 2013	Fase III randomitzat prospectiu, multicèntric, obert	119	Paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 (cicle 28 dies) (n = 108) Irinotecan 150 mg/m ² dies 1 i 15 (cicle 28 dies) (n = 111)	SG	P = 9,5 mesos; I: 8,4 mesos HR = 1,13, IC 95%, 0,86-1,49	ECOG 0-2
86	Wilke H <i>et al. Lancet Oncol</i> 2014 Rainbow	Fase III, aleatoritzat (1:1), doble cec	665	Ramucirumab 8 mg/kg dies 1, 15 + paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 (cicle 28 d) (n = 330) vs placebo + paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 (cicle 28 d) (n = 335)	SG	SG ramucirumab + paclitaxel: 9,6 m SG placebo + paclitaxel: 7,4 m HR: 0,807, IC 95%, 0,678-0,962	Augment estadísticament significatiu d'SG per a ramucirumab + paclitaxel vs placebo + paclitaxel ECOG 0-1
87	Fuchs CS <i>et al. Lancet</i> 2014 Regard	Fase III, aleatoritzat (2:1), doble cec	355	Ramucirumab 8 mg/kg/14 d IV + MTS (n = 238) vs placebo + MTS (n = 117)	SG	SG ramucirumab + MTS: 5,2 m SG placebo + MTS: 3,8 m HR: 0,776, IC 95%, 0,603-0,998 DR = 4,2 m vs. 2,9 m (p = 0,036)	Augment de SG estadísticament significatiu per ramucirumab + MTS vs placebo + MTS ECOG 0-1

Ref.	Autor	Disseny	n	Tractaments (<i>experimental/comparador</i>)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
88	Taberero <i>et al.</i> TAGS	Fase III	507	TAS 102 (FTD/TPI) vs placebo	SG	SG: 5,7 vs 3,6 (m) Taxa als 6 m 47% i 33% Taxa als 12 m 21% i 13%	
89	Jin Li 2016	Fase III aleatoritzat, doble cec	273	Apatinib vs placebo	SG	SG: 6,5 vs 4,7 (m) HR 0,70; IC 95% (0,537 -0,937), p 0,015 SLP = 2,6 vs 1,8 (m) HR 0,44 IC95% % [0,33–0,59] p < 0,001	

Ppal = principal; D = docetaxel; I = irinotecan; DCF: docetaxel/cisplatí/FU; FP: cisplatí/FU; LA: localment avançat; M: metastàtic; NS: no significatives; QT: quimioteràpia; QTRT: quimioteràpia-radioteràpia; RC: resposta completa; SG: supervivència global; AF: àcid folínic; VP-16: etopòsid; FU: 5-fluorouracil; m: mesos; MTS: millor teràpia de suport.

RECOMANACIÓ

Es recomana sempre com a primera opció la inclusió en un assaig clínic.

Tractament de segona línia del càncer gàstric o d'UEG avançat o metastàtic en pacients amb bon PS:

Primera opció: docetaxel 75 mg/m² cada 21 d o paclitaxel 80 mg/m² dies 1, 8,15/28 si no han rebut taxans en primera línia (nivell d'evidència IA).

Segona opció: si han estat tractats prèviament amb taxans, irinotecan en monoteràpia (nivell d'evidència IA).

C. IMMUNOTERÀPIA

La immunoteràpia s'ha incorporat amb resultats excel·lents al tractament de molts tipus de tumors (melanoma, càncer de pulmó...) i s'està introduint en altres en els quals s'està pendent de nous resultats, com ara el càncer gàstric ^{90, 91}

Ja és coneguda la relació d'interacció entre el sistema immunitari i la cèl·lula tumoral, per la qual cosa, prèviament a obtenir resultats definitoris, els subtipus moleculars de càncer gàstric que semblen més sensibles a agents immunoteràpics són el subtipus amb inestabilitat de microsatèl·lits (MSI) i el subtipus amb virus d'Epstein-Barr positiu (EBV), ateses les seves característiques.

Disposem d'un assaig clínic fase Ib, el KEYNOTE 012, de pembrolizumab (anti-PD1) en diversos càncers sòlids. Aquest estudi incloïa 39 pacients amb càncer gàstric, en el 22% dels quals es va observar una resposta global. La majoria dels pacients d'aquest grup havien progressat a ≥ 2 tractaments previs i el resultat de supervivència global va ser d'11 mesos.⁹²

L'estudi clínic fase II KEYNOTE 059, de pembrolizumab amb dues cohorts (pacients que havien progressat a ≥ 2 tractaments previs, cohort 1, i pacients sense tractament previ, cohort 2), va mostrar, segons els resultats disponibles de la cohort 1, una taxa de resposta del 16% en pacients amb PD-L1 positiu. Segons els resultats de l'estudi, l'FDA va aprovar el pembrolizumab per a pacients amb càncer gàstric recurrent o avançat amb PD-L1 positiu, que anteriorment havien rebut ≥ 2 règims de quimioteràpia.⁴⁹

Hi ha tres assaigs clínics fase III de pembrolizumab actualment en curs que aportaran més dades. El KEYNOTE 061 compara l'eficàcia de pembrolizumab i delpaclitaxel com a tractament de segona línia en pacients amb càncer gàstric avançat amb PD-L1-positiu. El KEYNOTE 062 inclou pacients HER2 negatius i PD-L1 positius i aquests darrers són aleatoritzats a rebre tractament amb pembrolizumab versus pembrolizumab + quimioteràpia (platí + fluoropirimidina) o quimioteràpia (platí + fluoropirimidina).

I, finalment, l'assaig KEYNOTE 063 compara l'eficàcia del tractament amb pembrolizumab i amb paclitaxel en pacients asiàtics PD-L1 positius amb càncer gàstric avançat que han progressat a una primera línia amb una combinació de fluoropirimidina/platí.^{93, 94}

Nivolumab també ha estat estudiat en càncer gàstric. ATTRACTION-2 va ser el primer estudi aleatoritzat, fase III, en població asiàtica que va demostrar l'eficàcia de nivolumab en pacients amb càncer gàstric no resecable o recurrent. En aquest estudi, 493 pacients refractaris o intolerants al tractament estàndard (> 2 línies de tractament) es van assignar aleatòriament per rebre nivolumab o placebo i es va observar un OS significativament superior en els pacients tractats amb nivolumab (5,26 mesos versus 4,14 mesos, HR 0,63; IC 95%: 0,50-0,78; P < 0,001) amb una TR de l'11%.⁹⁵

Disposem d'un assaig fase I/II que investiga la combinació de nivolumab (anti-PD1) amb ipilimumab (anti-CTLA-4) en pacients amb càncer gàstric avançat o metastàtic (CHECKMATE 032) en població occidental que havia progressat a >1 línia de tractament. Els pacients es van randomitzar a rebre: nivolumab 3 mg/kg cada 2 setmanes (N3), nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 setmanes (N1 + I3) o nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg cada 3 setmanes (N3 + I1). La TR va ser del 12% en N3, 24% en N1 + I3 i 8% en N3 + I1. Se'n van beneficiar tots els pacients independentment de l'estat de PD-L1, tot i que els PD-L1 positius van mostrar un benefici més gran.

Actualment disposem de diversos assaigs clínics en curs amb nivolumab. L'assaig fase II CHECKMATE 649 randomitza els pacients a rebre tractament de primera línia amb nivolumab + ipilimumab, nivolumab + quimioteràpia (oxaliplatí + fluoropirimidina) o quimioteràpia (oxaliplatí + fluoropirimidina). L'assaig fase II/III ONO-4538-37 compara nivolumab + quimioteràpia (fluoropirimidina + oxaliplatí) versus quimioteràpia (fluoropirimidina + oxaliplatí) també com a tractament de primera línia.

Malgrat aquests resultats prometedors de la immunoteràpia en càncer gàstric, actualment encara es requereixen els resultats dels assaigs clínics en curs per poder-la incorporar com a tractament assistencial.

Taula 6 . Estudis d'immunoteràpia

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats						Validesa/Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup exptal. (n)	Grup control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
96	Ott Patrick <i>et al.</i> <i>Annals of Oncology</i> 2017	Subanàlisi de l'estudi CheckMate 032	42	Nivolumab 3 mg/kg cada 14 dies	Objectiu principal						Nivolumab en monoteràpia en pacients amb càncer gàstric o UGE avançat després de 2 o més línies de tractament.
					Taxes de resposta, taxa de control de malaltia, supervivència lliure de progressió i supervivència global	ORR: 7,1% (BICR) - 16,7% (INV) DCR: 38,1% PFS: 1,49 mesos (BICR) - 1,38 mesos (INV) US als 12 mesos: 44,3%					
97	Xerris S. Fuchs <i>et al.</i> <i>JAMA Oncology</i> 2018 KEYNOTE-059	Fase II, obert d'un sol braç, multicèntric en pacients amb càncer gàstric o UGE avançat després de 2 o més línies	259	Pembrolizumab 200 mg cada 21 dies	Objectiu principal						
					Taxa de resposta objectiva (ORR)	11,6 % (8,0-16,1)					
					Objectius secundaris						
					Durada de la resposta	8,4 (1,6 + a 17,3+) mesos					
					Supervivència lliure de progressió	2,0 mesos (2,0-2,1)					
					Supervivència global	5,6 mesos (4,3-6,9)					
95	Yoon-Koo Kang <i>et al.</i> <i>The Lancet</i> 2017	Estudi fase III, randomitzat, doble cec en pacients amb càncer gàstric o UGE avançat després de 2 o més línies de tractament	493	Nivolumab 3 mg/kg vs placebo cada 14 dies	Objectiu principal						
					Supervivència global	5,26 mesos	4,14 mesos		< 0,0001	0,63	
					US als 12 mesos	26,2%	10,9%				
83	Shitara K <i>et al.</i> <i>The Lancet</i> 2018 KEYNOTE-061	Fase III, randomitzat (1:1), obert, multicèntric, en pacients amb càncer gàstric o UGE avançat PD-L1 ≥ 1 en progressió a una primera línia	592 (395 PD-L1 ≥ 1	Pembrolizumab 200 mg c/ 3 setmanes vs paclitaxel 80 mg/m ² dia 1, 8, 15 c/28 dies	Objectiu principal						
					Supervivència global (SG)	9,1 mesos (6,2–10,7)	8,3 mesos (7,6– 9,0)		0,0421	0,82, (95% CI 0,66–1,03)	
					Supervivència lliure de progressió (SLP)	1,5 mesos (1,4–2,0)	4,1 mesos (3,1– 4,2)			1,27 (95% CI 1,03–1,57)	
					Objectius secundaris						
Taxa de resposta	16%(11–22	14% (9–19)									

					Durada de la resposta	18,0 mesos (8,3– na)	5,2 mesos (3,2– 15,3)			
					Seguretat	EA 53% EA grau 3-5: 14%	EA 84% EA grau 3-5: 35%			
98	Bang YJ <i>et al.</i> <i>Ann Oncol</i> 2018 JAVELIN Gastric 300	Fase III , obert, multicèntric, randomitzat (1:1)avelumab vs tractament d'elecció en 3a línia en pacients amb càncer gàstric o UGE avançat	Avelumab 10 mg/kg cada 2 setmanes vs quimioteràpia d'elecció (paclitaxel 80 mg/m ² dia 1, 8, 15 c/28 dies o irinotecan 150 mg/m ² dia 1 i 15 c/ 28 dies	Objectiu principal						
				Supervivència global (SG)	4,6 mesos (3,6–5,7)	5 mesos (4,5– 6,3)		0,81	1,1 (95% CI 0,9–1,4)	
				Objectius secundaris						
				Supervivència lliure de progressió (SLP)	1,4 mesos (1,4–1,5)	2,7 mesos (1,8– 2,8)		0,99	1,73 (95% CI 1,4–2,2)	
				Taxa de resposta objectiva (ORR)	2,2% (n = 4 (95% CI 0,6– 5,4)	4,3% (n = 8 (95% CI 1,9–8,3)				
				Seguretat	EA 48,9% EA grau ≥ 3: 9,2%	EA 74% EA grau ≥ 3: 31,6%				

D. RADIOTERÀPIA PAL·LIATIVA

El tractament radioteràpic és ben tolerat i efectiu en el control de simptomatologia com ara dolor i hemorràgies.^{99, 100}

Proposem tractament radioteràpic amb dosis de 30 Gy en 10 fraccions. En casos seleccionats s'han de valorar altres dosis/fraccionaments (nivell d'evidència IV).

4. CÀNCER D'UNIÓ ESOFAGÒGÀSTRICA

Es tracta d'una neoplàsia situada en la interfície entre esòfag i estómac. Aquesta localització singular, juntament amb l'agressivitat intrínseca d'aquesta neoplàsia, justifica que l'estratègia terapèutica sigui complexa.

Com a consideracions generals del tractament cal tenir en compte que el maneig dels pacients amb tumors de la UEG tipus Siewert I es correspon amb el del càncer d'esòfag. En el cas de pacients amb Siewert III, s'han de tractar de forma idèntica als de CG. En cas de pacients Siewert II s'han d'avaluar de forma individualitzada en comitè multidisciplinari.

4.1. Quimioteràpia perioperatòria respecte a cirurgia exclusiva

Tal com s'ha assenyalat, en el CG es disposa de diversos estudis de fase II amb diferents esquemes neoadjuvants basats en cisplatí que han reportat TR del 40-60% i taxes d'R0 de fins al 80%. En el cas dels tumors de la UEG, també disposem d'estudis de fase III amb QT preoperatòria basada en cisplatí i FU respecte a cirurgia que han inclòs principalment o de forma exclusiva pacients amb aquests tumors.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

En dos d'aquests estudis, la taxa de cirurgia R0 va ser significativament més gran en el grup de la QT^{103, 104} i un va detectar, a més a més, un increment de la supervivència.¹⁰³

Dos estudis de fase III han explorat així mateix el paper de la QT perioperatòria respecte a la cirurgia exclusiva en tumors del terç inferior esofàgic, tumors gàstrics i tumors de la UEG. En un d'ells, l'estudi MAGIC,²¹ un 11,5% dels pacients inclosos tenien tumors de la UEG i es va emprar l'esquema ECF. En el segon estudi,¹⁰⁵ un 64% dels pacients presentaven tumors de la UGE i el règim emprat va ser cisplatí-FU. Els resultats d'ambdós estudis van ser similars i van demostrar un increment significatiu en SG i SLE a la branca de QT perioperatòria respecte a la cirurgia exclusiva. Se'n pot concloure que l'administració de la QT perioperatòria en pacients amb una dissecció limitada en millora el pronòstic. Aquestes dades obren el debat sobre si les antraciclins són imprescindibles en aquest context.

Diverses metanàlisis han avaluat el paper de la QT neoadjuvant en pacients amb càncer d'esòfag resecable¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ i indiquen un increment de l'SG amb l'addició d'aquesta respecte a la cirurgia exclusiva en aquest grup de pacients. El tractament amb QT perioperatòria segons l'esquema MAGIC és el més acceptat en l'àmbit europeu per a tumors de la UEG amb afectació predominantment gàstrica, amb un perfil de toxicitat manejable. L'estudi FLOT4²⁴ s'ha comentat a l'apartat del tractament perioperatori del càncer gàstric i ha demostrat benefici en supervivència global.¹⁰⁹ Cal destacar que dels 716 pacients inclosos, 398 estaven diagnosticats de càncer de la UEG (56%), 165 dels quals tipus Siewert I i 233 tipus Siewert II-III.

4.2 QTRT preoperatòria respecte a cirurgia

Hi ha pocs estudis focalitzats en el tractament de tumors de la unió esofagògàstica pròpiament dita. La majoria tenen com a objectiu el tractament dels tumors esofàgics o gàstrics i s'amplien a una proporció menor de tumors situats a la unió esofagògàstica.

A l'estudi FLOT4, el 56% dels pacients tenien tumors de la unió i a el estudi de la FNCLCC-FFCD, el 63% eren tumors del càrdies.

L'estudi GERMAN POET és un assaig de tumors de la unió esofagògàstica pròpiament dita amb histologia d'adenocarcinoma. El reclutament plantejat inicialment era de 354 pacients, però es va tancar prematurament amb 126 pacients que es van aleatoritzar en dos braços: 64 pacients van rebre quimioteràpia tipus PLF neoadjuvant i 62 pacients van ser tractats amb quimioteràpia PLF neoadjuvant seguida de radioteràpia 30 Gy en fraccions de 2 Gy concomitant amb CDDP + 5FU.

L'objectiu de l'estudi era augmentar un 10% la supervivència global a 3 anys del grup radioquimioteràpic respecte del grup quimioteràpic neoadjuvant.

Es va evidenciar que el tractament radioquimioteràpic neoadjuvant va augmentar la supervivència del 27,7% al 47,4%, HR 0,67(95%IC; 0,41-1,07) $p = 0,07$. Per tant, el tractament radioquimioteràpic neoadjuvant va aconseguir un increment de la supervivència del 20% respecte a la QT neoadjuvant exclusiva.¹¹⁰

L'any 2017 es va publicar una actualització dels resultats amb supervivències a 5 anys. La OS(5a) del grup tractat amb radioquimioteràpia neoadjuvant va ser del 40% i la del grup tractat amb quimioteràpia neoadjuvant del 24% ($p = 0,055$). Per tant es va objectivar una millora en OS del grup RT/QT neoadjuvant d'1,6 vegades més que en el grup QT.¹¹¹

L'estudi Dutch CROSS Trial ha consolidat la indicació del tractament radioquimioteràpic neoadjuvant en els tumors de la unió esofagògàstica. Es van reclutar 366 pacients, 275 dels quals presentaven un tumor amb histologia d'adenocarcinoma i 84 amb histologia de carcinoma escatós. Els pacients es van aleatoritzar en dos braços: radioquimioteràpia neoadjuvant amb QT tipus paclitaxel + carboplatí concomitant amb radioteràpia amb dosis de 41,4Gy (23 fraccions d'1,8 Gy) seguida de cirurgia versus cirurgia exclusiva.

El benefici del tractament radioquimioteràpic neoadjuvant es va evidenciar en una prolongació de la supervivència global HR 0,66 (95%IC; 0,50-0,87). Aquest avantatge en supervivència s'objectiva en les dues histologies, tot i que en adenocarcinomes l'avantatge és més petit.¹¹²

Aquest estudi ja té un reanàlisi a llarg termini amb un seguiment mínim de 5 anys. Hi persisteix el benefici en supervivència del tractament radioquimioteràpic neoadjuvant. La mitjana de supervivència del grup radioquimioteràpic neoadjuvant és de 48,6 mesos (95%IC; 32,1-65,1) i la del grup quirúrgic exclusiu de 24 mesos (95%IC; 14,2-33,7) HR 0,68(95%IC; 0,53-0,88) $p = 0,003$. Aquesta millora en supervivència s'extrapola a totes dues histologies.¹¹³

Dos estudis fase II comparen la resposta dels tractaments neoadjuvants en tumors de la unió esofagògica: radioquimioteràpic neoadjuvant i quimioteràpic neoadjuvant.

Burmeister BH va publicar el seu estudi fase II l'any 2011 i va estudiar l'efectivitat del tractament radioquimioteràpic en 75 pacients afectats d'adenocarcinomes d'esòfag i de la unió, 39 dels quals van ser tractats amb dos cicles de CDDP + 5FU concomitant amb RT 35Gy en 15 fraccions. Els 36 pacients restants van ser tractats amb el mateix esquema quimioteràpic però sense RT. L'anàlisi va evidenciar que la resposta histopatològica del grup tractat amb RTQT va ser del 31% i la del grup QT del 8% ($p = 0,01$). La cirurgia R1 en el grup RTQT va ser del 0% i en el grup QT de l'11% ($p = 0,04$).¹¹⁴

El NeoRES Trial també és un estudi fase II amb 181 pacients, en 131 dels quals la histologia del tumor esofàgic o de la unió esofagògica era adenocarcinoma i 50 pacients presentaven un tumor amb histologia de carcinoma escamós.

Coincideix amb l'estudi australià de Burmeister BH en l'esquema QT, CDDP + 5FU, que compara amb el tractament radioteràpic 40 Gy concomitant amb CDDP + 5FU. També coincideix en els resultats, ja que evidencia una resposta patològica completa en el grup radioquimioteràpic del 28% contra el 9% en el grup QT ($p = 0,002$) i una cirurgia R0 en el 87% dels pacients del grup radioquimioteràpic contra el 74% en el grup QT ($p = 0,04$).¹¹⁵

Cal destacar que, en els dos estudis, l'avantatge en resposta histopatològica aconseguit mitjançant el tractament radioquimioteràpic no es tradueix en una supervivència més prolongada.

Les conclusions que esmenten els autors de les quatre metanàlisis amb referència a l'eficàcia del tractament neoadjuvant en els tumors de la unió esofagògica són molt similars.

Pasquali S demostra que el tractament radioquimioteràpic neoadjuvant millora la supervivència tant en els pacients amb tumors amb histologia d'adenocarcinoma com en els afectats de carcinoma escamós. Específicament, en els pacients amb adenocarcinomes, la radioquimioteràpia neoadjuvant millora significativament la supervivència respecte a la cirurgia exclusiva, mentre que la quimioteràpia neoadjuvant no la millora significativament.¹¹⁶

En la metanàlisi de Han-YuDeng s'evidencia novament que el tractament radioquimioteràpic neoadjuvant millora la supervivència especialment en els pacients amb tumors d'histologia de carcinoma escamós quan es compara amb la quimioteràpia neoadjuvant: OS(3a) 56,8% vs 42,8%, RR 1,31(95%IC; 1,10-1,58) $p = 0,003$. En adenocarcinomes, però, les diferències no són significatives: 46,3% vs 41%, RR 1,13(95%IV; 0,88-1,45) $p = 0,34$.¹¹⁷

En el metanàlisi de Sjoquist KM es demostra la sòlida evidència de que el tractament radioquimioteràpic o quimioteràpic neoadjuvant millora la supervivència respecte a la cirurgia exclusiva. Però quan es comparen els dos tractaments neoadjuvants, el tractament radioquimioteràpic dona més benefici en supervivència, però les diferències no són significatives.¹¹⁸

S'ha publicat una metanàlisi que valora el benefici del tractament neoadjuvant quimioteràpic versus la radioquimioteràpia neoadjuvant en el tractament del càncer esofàgic i de la unió esofagògica.¹¹⁹ Aquest estudi demostra que el tractament radioquimioteràpic millora la supervivència en els pacients amb tumors de les dues histologies, tant a 3 anys (HR 0,78[95%IC; 0,62-0,98] $p = 0,03$) com a 5 anys (HR 0,69 [95%IC; 0,50-0,96] $p = 0,03$).

Destaquem dos estudis retrospectius que afegixen controvèrsia a l'argumentació sobre l'estratègia neoadjuvant. L'estudi de XueKe Ge, una anàlisi retrospectiva institucional de 170 pacients afectats d'adenocarcinoma de la unió esofagògica, evidencia que en els 60 pacients tractats amb radioquimioteràpia neoadjuvant hi ha més resposta completa patològica i més TRG (grau de regressió tumoral) que en els 63 tractats amb quimioteràpia neoadjuvant. Aquesta resposta es va traduir en millors OS i DFS.¹²⁰ Per contra, Al-Sukhni, que analitza dades de l'NCDB, evidencia més resposta histopatològica amb el tractament radioquimioteràpic neoadjuvant en els pacients afectats d'adenocarcinoma de la unió esofagògica, però aquesta no es tradueix en una millora de la supervivència.¹²¹

En els tumors d'UEG \geq T3 i/o N+M0 es recomana:

TUMORS OPERABLES

Siewert I:

- QTRT dosi de 41,4 Gy (associada a carboplatí-paclitaxel setmanal) (nivell d'evidència IA) o, alternativament, 45-50,4 Gy associada a cisplatí-5-Fu (nivell d'evidència IVA). En fraccions d'1,8 Gy + cirurgia .
- QT perioperatòria: FLOT (nivell d'evidència IA).

Siewert II-III:

- QT perioperatòria: FLOT (nivell d'evidència IA).
- Histologia escamós (nivell d'evidència VB) o Siewert II (nivell d'evidència IA) amb tumors voluminosos que poden comprometre la reseabilitat R0: QT/TR.

TUMORS NO OPERABLES

Siewert I-II:

- QTRT radical (nivell d'evidència IA).

Siewert III:

- QT pal·liativa (= c. gàstric) (nivell d'evidència IA).

Taula 4. Estudis que inclouen pacients amb tumors UEG

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
32,47	McDonald <i>NEJM</i> 2001	III	Aleatoritzat	556 (20% UEG)	Seguiment respecte a QT (FU+ AF)-RT (45 Gy) postoperatòria.	SG	SG: 26 m en el grup d'observació respecte a 35 m en el grup de QTRT. Benefici global a 2 anys de l'11% en aquest grup.	La QTRT millora l'SG en els pacients tractats amb IQ per adenocarcinoma gàstric. Crítica: limfadenectomia insuficient en un alt percentatge. Discussió del paper de l'RT.
101,102	Kelsen (RTOG 8911) <i>NEJM</i> 1998	III	Aleatoritzat	440 (54% UEG)	Cirurgia respecte a QT (CISPLATÍ i FU, tres cicles previs i tres cicles complementaris a IQ).	Taxes R0 i R1 SG		No hi ha diferències en R0 ni R1. No hi ha diferències en l'SV.
103	Allum <i>JCO</i> 2009	III	Aleatoritzat	802 (66% UEG, 31% ca. escamosos)	QT preoperatòria (CISPLATÍ i FU) respecte a cirurgia.	Taxes R0 i R1 SG	Taxes R0 i R1 en QT 60% respecte a cirurgia 54% (p < 0,001). Mediana SG 16,8 respecte a 13,3 m (p 0,03)	La QT preoperatòria millora la taxa d'R0 i R1, així com la mediana d'SV. La diferència amb RTOG és el percentatge de càncers escamosos inclosos a l'estudi.
21	Cunningham <i>NEJM</i> 2006	III	Aleatoritzat	503 (11,5% UEG)	QT perioperatòria (ECF x 3 abans de la IQ i ECF x 3 post-IQ) respecte a IQ.	SG	SG 5 a 36% respecte a 23% (HR 0,75, p 0,009) i SLM 30% respecte a 17% (p < 0,001), a favor de QT.	La QT perioperatòria millora l'SG i l'SLM i disminueix la mida i l'estadi del tumor.
105	Ychou <i>JCO</i> 2011	III	Aleatoritzat	224 (64% UEG)	QT perioperatòria (2-3 cicles CISPLATÍ i FU preop. i 3 cicles complementaris) respecte a cirurgia.	SG	SG 5 a 38% respecte a 24% (p 0,021) a favor de QT. Taxa de resecció curativa 84% respecte a 73% (p 0,04) a favor de QT.	La QT perioperatòria basada en CISPLATÍ i FU millora l'SG i la taxa de resecció curativa.
122	Thirion <i>JROBP</i> 2008	Metanàlisi	Metanàlisi	1210 (32,4 % UEG)	Estudis de QTRT preop. respecte a IQ sola.	SG i taxa R0	Benefici absolut del 6,5% en els pacients de QTRT preop. Taxa R0 superior (HR 0,56 p < 0,0001) en el grup de QTRT preoperatòria.	La QTRT aporta un benefici en la supervivència i augmenta significativament la taxa d'R0 sense increment de la mortalitat postoperatòria.

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
108	Gebski <i>Lancet Oncology</i> 2007	Metanàlisi	Metanàlisi	1.209 p de 10 estudis aleatoritzats (QTRT preop. respecte IQ) 1.724 p de 8 estudis aleatoritzats (QT preop. respecte IQ)	Valoració de QTRT preoperatòria respecte a IQ sola en 10 estudis. Valoració de QT preoperatòria respecte a IQ sola en 8 estudis.	SG	Benefici del 13% en la SG a 2 anys en el grup de QTRT (p 0,04). No hi ha diferències entre ca. escamós i adenocarcinoma. Benefici del 7% en la SG en el grup de QT, significativa en el grup dels adenocarcinomes.	Benefici de l'SG en el grup de QTRT preop. i de la QT preop. en pacients amb adenocarcinoma d'esòfag.
123	Walsh <i>NEJM</i> 2006	III	Aleatoritzat	113	QT (CISPLATÍ + FU x 2 cicles) amb RT (40 Gy) seguida de IQ respecte a IQ sola en pacients amb adenocarcinoma d'esòfag resecable.	SG	Amb tractament preoperatori: 25% de respostes patològiques completes. SG (en mesos) a 1, 2 i 3 anys de 52 respecte a 44, 37 respecte a 26 i 32 respecte a 6, respectivament (p 0,001).	El tractament amb QTRT millora significativament l'SG respecte a IQ sola en adenocarcinoma d'esòfag resecable.
124	Urba <i>JCO</i> 2001	III	Aleatoritzat	100	IQ sola respecte a QT (CISPLATÍ, FU i vinblastina)- RT (45 Gy en esquema hiperfraccionat: 1,5 Gy/ fracció, 2 fraccions/d) preoperatòria.	SG	SG a 3 anys va ser del 16% en el grup d'IQ i del 30% al grup de QTRT preop. amb p 0,15.	No hi ha diferències significatives en l'SG entre els 2 grups.
125	Burmeister <i>Lancet Oncology</i> 2005	III	Aleatoritzat	256 (62% de la UEG)	IQ sola respecte a QT (CISPLATÍ i FU)- RT (35 Gy) preoperatòria.	SLP	No hi ha diferències en SLP ni en SG. En el grup de QTRT s'obtenen més R0 (p 0,0002). El grup de càncers escamosos presenta millor SLP (HR 0,47).	La QTRT preoperatòria no millora l'SLP ni l'SG comparada amb la IQ sola.
126	Tepper <i>CALGB 9781</i> <i>JCO</i> 2008	III	Aleatoritzat	56 (dels 475 previstos de reclutar) (75% de la UEG)	QT (CISPLATÍ i FU)-RT (50,4 Gy) preop respecte a IQ sola.	SG	Amb una mitjana de seguiment de 6 anys: SG a 5 a en el grup de QTRT va ser del 39% respecte al 16% en el grup d'IQ sola (p < 0,008). RC patològica en el 40% dels pacients, amb elevada toxicitat GI.	La QTRT millora l'SG del grup de pacients tractats amb QTRT. Crítica: reclutament baix (disseny inicial de l'estudi per a 475 pacients).
112	Hagen <i>et al.</i> 2012-1203 (CROSS)	III	Aleatoritzat	366	QT carboplatí-paclitaxel)-RT (41,4 Gy).	SG	SG 49,4 mesos respecte a 24% a favor de QTRT. Taxa d'R0: 92% respecte a 69% (HR: 0,657 (0,495-0,871) p = 0,003)	Leucopènia, neutropènia, anorèxia i fatiga.
127	Hallisey <i>Lancet</i> 1994	III	Aleatoritzat	436 (20% de la UEG)	145 pacients només IQ, 153 pacients RT postop., 138 pacients QT postop. (mitomicina, doxorubicina i FU).	SG	L'SG a 5 anys va ser del 20% en IQ sola, 12% en IQ + RT i 19% en IQ + QT.	No es van observar beneficis en SG en els pacients que van rebre

Ref.	Autor	Assaig (fase)	Tipus d'estudi	n	Tractaments (experimental/comparador)	Objectiu principal	Resultats	Conclusions
								tractament combinat comparat amb IQ sola.
110	Stahl JCO 2009	III	Aleatoritzat	119 (100% tumors de la UEG)	QT (CISPLATÍ, FU i AF) x 2,5 cicles seguida de IQ respecte a QT d'inducció (CISPLATÍ, FU i AF) x 2 cicles seguida de QT (CISPLATÍ i VP-16) concomitant a RT (30 Gy).	SG	La taxa d'R0 va ser igual en els 2 grups. RC patològica: 2% en el grup de QT sola respecte a 15,6% en el grup de QTRT (p 0,03). Mediana d'SG: 21,1 respecte a 33,1 m, respectivament. SG a 3 anys: 27,7% respecte a 47,4 % (p 0,07). El benefici en termes de control local va ser del 18% favorable al grup de QTRT	La millora de l'SG (malgrat no aconseguir p significativa) i del control local en el grup de tractament combinat fa que aquesta estratègia sigui prometedora. Crítica: tancament prematur de l'estudi per reclutament baix.
109	Al-Batran 2017 (FLO T4)	III	CG/UGE resecable	716	FLOT (4 cicles precirurgia i 4 cicles postcirurgia) vs ECF/ECX (3 cicles precirurgia i 3 cicles postcirurgia)	SG	SG 35 vs 50 m (p 0,012) SG 3 a: 48 vs 57% SLP 18 vs 30 m (p 0,004)	

QT: quimioteràpia; QTRT: quimioteràpia-radioteràpia; IQ: cirurgia; RC: resposta completa; SG: supervivència global; AF: àcid folínic; FU: 5-fluorouracil; VP-16: etopòsid; m: mesos.

5. SUPORT NUTRICIONAL AL PACIENT AMB CÀNCER GÀSTRIC O D'UNIÓ ESOFAGOGÀSTRICA

La prevalença de desnutrició en els pacients afectats de càncer gàstric és molt variable, depenent de l'estadi de la malaltia en què es troben. Un estudi recent situa la prevalença total de desnutrició en el moment del diagnòstic al voltant del 36%, amb un augment important en els pacients amb estadiatge tumoral avançat i PCR més elevada.^{128, 129}

En la malnutrició del pacient de càncer es poden trobar diferents alteracions que interactuen entre si: la ingesta oral inadequada que ocasiona pèrdua de pes, la disminució de la massa muscular amb impacte negatiu en la capacitat funcional i la qualitat de vida i la síndrome d'inflamació sistèmica amb afectació de les rutes metabòliques.¹³⁰

És conegut l'impacte negatiu de la desnutrició en l'eficàcia, la tolerància i la resposta dels pacients amb càncer davant de tractaments oncoespecífics. S'ha observat que l'estat de desnutrició pot produir canvis en la farmacocinètica i farmacodinàmica dels fàrmacs i produir alteracions de l'absorció, de la unió a proteïnes o de l'eliminació renal o hepàtica d'aquests.¹³¹

D'altra banda, una pèrdua important de pes pot repercutir negativament en el PS (*performance status*) de l'individu i requerir la reducció de dosis dels tractaments oncoespecífics planificats i, en conseqüència, una probable reducció de l'efecte antitumoral d'aquests. En aquest sentit, es consideren indicadors pronòstics independents de mortalitat una pèrdua de pes superior al 2,75% per mes, un PS baix, una PCR elevada > 5 mg/l o un estadi tumoral avançat.¹³²

Aquestes dades han estat corroborades en estudis posteriors i han demostrat que percentatges de pèrdua de pes més elevats i índexs de massa corporal més baixos condicionen una pitjor supervivència.^{133, 134}

La malnutrició també és un factor de risc independent per a la pèrdua de qualitat de vida.¹³⁵

Els objectius de l'avaluació i la intervenció nutricional en el CG i d'UEG són mantenir o restablir l'estat nutricional i minimitzar els efectes adversos dels tractaments antitumorals. Un suport nutricional precoç i intensiu, des del diagnòstic i durant el tractament antitumoral, permet reduir la pèrdua de pes abans, durant i després del tractament. En aquest sentit, afavoreix el compliment de la teràpia sense condicionar una possible modificació o la continuïtat d'aquesta a causa de malnutrició, la qual cosa pot ser determinant del temps de remissió, resposta global i supervivència.

5.1 Cribratge nutricional

Les guies de la Societat Europea de Nutrició Enteral i Parenteral i de la Societat Americana de Nutrició Enteral i Parenteral (ESPEN i ASPEN, respectivament) recomanen resoltament el cribratge nutricional de tots els pacients oncològics inicialment i de forma precoç. Si el resultat és negatiu s'ha de repetir regularment i si és positiu fer una avaluació completa i una intervenció nutricional.^{129, 130, 136}

L'experiència demostra que freqüentment el cribratge nutricional dels pacients, tant hospitalitzats com ambulatoris, no es duu a terme per falta de temps o per la dificultat de fer-lo i interpretar-lo, cosa que comporta un retard en el diagnòstic i tractament nutricional. En aquest sentit es recomana que els mètodes de cribratge nutricional en pacients oncològics siguin fàcils i ràpids de manera que els puguin portar a terme professionals sanitaris no familiaritzats amb la nutrició i que incloguin aspectes clínics com l'índex de massa corporal, la pèrdua de pes no intencionada i els canvis en la ingesta alimentària. No hi ha consens sobre quina classe de cribratge s'ha d'utilitzar i freqüentment es recorre al Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), al Malnutrition Screening Tool (MST) i al NUTRISCORE¹³⁷ per buscar una combinació de dades qualitatives i quantitatives a fi d'obtenir una puntuació global de risc de malnutrició.

Per aquests motius proposem el mètode de cribratge NUTRISCORE desenvolupat a l'ICO, basat en quatre conceptes (ANNEX 5). Els quatre punts que considera el formulari són:

- Pèrdua i percentatge de pèrdua de pes de forma involuntària en els últims tres mesos.
- Reducció de la ingesta.
- Localització del tumor.
- Tipus de tractament planificat.

La positivitat (puntuació ≥ 5) implica la necessitat de fer una interconsulta al servei de nutrició per practicar una valoració nutricional completa.

5.2 Valoració nutricional

La valoració de l'estat nutricional permet establir el tipus i grau de desnutrició existent. D'acord amb les guies ESPEN sobre nutrició del pacient de càncer, és altament recomanable dur a terme valoracions nutricionals periòdiques amb la intenció de practicar una intervenció nutricional precoç en aquells pacients oncològics que presentin un dèficit nutricional.¹³⁸

La valoració nutricional inicial requereix una revisió de la història mèdica i social del pacient, la medicació actual, l'històric de canvis de pes, la història dietètica i altres símptomes que puguin tenir un impacte en l'estat nutricional (nàusees, vòmits, diarrea, mucositis, disfàgia, odinofàgia, etc.). També ha d'incloure una valoració de les mesures antropomètriques i de la composició corporal i funcional. Les determinacions analítiques haurien d'incloure paràmetres d'inflamació sistèmica com la PCR i l'albumina.

La valoració global subjectiva generada pel pacient (VGS-GP) es considera una eina nutricional àmpliament reconeguda i validada per al pacient oncològic. L'ha de portar a terme un membre de l'equip de nutrició.¹³⁹

L'estimació de la despesa energètica es pot fer mitjançant equacions predictives amb les correccions segons el nivell d'activitat. La despesa energètica total també pot ser estimada al voltant de 25-30 kcal/kg/d. Les necessitats proteiques no estan ben determinades però se situen entre 1,2-1,5 g/kg/d i en algunes situacions poden arribar a 2 g/kg/d.

5.3 Intervenció nutricional

La intervenció nutricional es fonamenta en l'Algoritme d'intervenció nutricional (ANNEX 4) que es basa en tres punts:

- Estat nutricional (estat nutricional adequat, desnutrició moderada, desnutrició greu).
- Objectiu del tractament (curatiu, pal·liatiu).
- Funcionalisme del tub digestiu i capacitat per cobrir les necessitats nutricionals.

El càncer gàstric i de la unió esofagogàstrica es considera d'alt risc nutricional ateses les manifestacions pròpies de la malaltia (disfàgia, plenitud precoç, dolor abdominal, vòmits...) i la toxicitat del tractament oncoespecífic amb QT i RT (nàusees, vòmits, anorèxia, diarrees...) que poden tenir un efecte negatiu en la ingesta.

El primer pas de la intervenció nutricional és el consell dietètic per ajudar a controlar els símptomes i estimular la ingesta energètica i proteica amb aliments i líquids més ben tolerats sempre que la ingesta oral sigui viable.

La nutrició artificial està indicada si el pacient és incapaç de mantenir una ingesta adequada malgrat el consell dietètic i la suplementació nutricional (ingesta < 60% de les necessitats durant 1-2 setmanes o ingesta pràcticament nul·la durant 1 setmana). En cas de necessitar nutrició artificial s'ha d'indicar com primera opció la nutrició enteral, mentre que la nutrició parenteral s'ha de reservar per quan aquesta opció no és possible.

Els malalts desnodrits o en dejunis prolongats s'han de sotmetre a una renutrició progressiva, independentment de la via utilitzada, per evitar la síndrome d'alimentació.⁴³

Les guies ESPEN de nutrició i càncer recomanen amb un grau d'evidència elevat incrementar o mantenir el nivell d'activitat física tant amb exercici aeròbic com de resistència per optimitzar la massa muscular i la capacitat funcional i metabòlica.¹³⁰

5.3.1 Tipus d'intervenció nutricional

i. Consell dietètic

El CG i l'UEG poden ser asimptomàtics o associar-se a símptomes que condueixen a una reducció de la ingesta: anorèxia, disfàgia, molèsties epigàstriques, piroisi, vòmits, etc. D'altra banda, hi ha molts factors que poden incidir en els requeriments nutricionals dels pacients, motiu pel qual cal individualitzar i adaptar les recomanacions dietètiques a la situació i als hàbits nutricionals de cada pacient per millorar l'adherència al tractament.

La clau del consell nutricional és transmetre al pacient els objectius i els motius de les recomanacions nutricionals i animar-lo perquè introdueixi els canvis necessaris per adaptar-se a les necessitats nutricionals de la malaltia.

S'han d'evitar els consells dietètics no basats en l'evidència científica ja que el benefici que poden produir no està demostrat i, en canvi, poden comportar restriccions innecessàries que potenciïn la malnutrició i suposin un cost econòmic elevat.

El benefici del consell dietètic és prolongat en el vessant nutricional i de qualitat de vida i ha estat demostrat en diversos estudis que inclouen pacients amb càncer de diferents localitzacions. Aquest efecte es podria extrapolar als pacients amb càncer gàstric.^{129, 140, 141}

ii. Suplementació nutricional

Té com a finalitat complementar la dieta oral per cobrir la totalitat de les necessitats energètiques. Les recomanacions de les guies ESPEN¹³⁰ indiquen que si la ingesta oral del pacient se situa entre el 50-75% de les seves necessitats és recomanable iniciar suplementos nutricionals per via oral.

Malgrat això, no s'ha establert una recomanació clara sobre quin tipus de suplementos són els més indicats per cobrir les necessitats nutricionals. Tanmateix, generalment es recomana l'ús de fórmules hipercalòriques normoproteiques o hiperproteiques de volum més reduït, segons les necessitats i la tolerància del pacient.

Alguns estudis que avaluen els beneficis d'associar suplementos nutricionals orals al consell dietètic han mostrat millors resultats nutricionals (augment de pes, augment d'IMC o millors puntuacions del test de valoració).

iii. Nutrició enteral

La nutrició enteral està indicada en els pacients amb incapacitat per cobrir almenys el 50% de les seves necessitats nutricionals per via oral i en els quals la via digestiva sigui funcional. En els pacients amb CG i d'UEG la via d'accés al tub digestiu és una sonda nasoentèrica o una ostomia de nutrició, segons l'estadi de la malaltia i/o la durada estimada del tractament.

Durant el tractament adjuvant, l'alimentació oral es pot complementar amb nutrició enteral en cas que s'hagi col·locat una sonda al pacient en acte quirúrgic.

L'elecció de la fórmula depèn de les necessitats del pacient i pot ser administrada en perfusió contínua o de forma cíclica.

iv. Nutrició parenteral

L'ús de la nutrició parenteral (NP) es reserva a pacients amb impossibilitat transitòria d'utilitzar el tub digestiu (per exemple, per obstrucció alta, vòmits no controlables o ili paralític), tot esperant iniciar algun tipus de tractament oncoespecífic i que presentin desnutrició moderada-greu, amb l'objectiu de reiniciar l'alimentació oral quan sigui possible.

En pacients amb CG sotmesos a tractament quirúrgic (gastrectomia), l'ús de NP en el postoperatori depèn de l'experiència de cada centre.¹⁴²

La nutrició parenteral domiciliària (NPD) s'ha de considerar en els pacients amb obstrucció gastrointestinal, expectativa de vida superior a tres mesos i un pronòstic vital condicionat per carències nutricionals.¹³⁰⁻¹⁴³

Els requisits que han de complir aquests pacients són:

- Índex de Karnofsky superior a 50.
- Capacitat per comprendre el procediment.
- Tenir autonomia i/o suport per portar a terme el tractament.

En qualsevol cas, cal valorar individualment cada cas, definir els objectius i pactar els criteris de retirada de l'NP prèviament a l'inici del tractament.

5.3.2 Intervenció nutricional segons la intenció del tractament

i. Tractament neoadjuvant

Durant el tractament neoadjuvant s'ha d'oferir consell dietètic i/o suplementació nutricional ajustats als símptomes i establir un control periòdic per facilitar la continuïtat del tractament. No està indicada la nutrició enteral de forma rutinària en els pacients que reben tractament amb quimioteràpia.

Els pacients en tractament QT/RT neoadjuvant que seran sotmesos a tractament quirúrgic són candidats a seguir el programa de recuperació intensiva multimodal (RICA),¹⁴⁴ que inclou la suplementació pre i postoperatoria amb una fórmula immunomoduladora enriquida amb àcids grassos ω-3, arginina i nucleòtids, amb un grau de recomanació important i un alt nivell d'evidència en els malalts amb criteris de desnutrició, d'acord amb les guies clíniques de la (ESPEN) i (ASPEN).^{130, 136}

Seguint aquestes recomanacions, els pacients han d'iniciar la nutrició oral precoçment i, en cas que sigui possible, nutrició enteral o parenteral segons la pràctica de cada centre (130). En el postoperatori, tant per via oral com per via enteral, tots els malalts es poden beneficiar del tractament amb fórmula immunomoduladora durant un període mínim de 7 dies.

El pacient ha de seguir el consell dietètic amb les modificacions indicades en el postoperatori de la gastrectomia.

ii. Tractament adjuvant

Les possibilitats del suport nutricional en la fase de tractament adjuvant depenen de si el pacient té col·locada una via d'accés al tub digestiu (jejunostomia) o no.

Hi ha sèries de pacients en què la nutrició enteral per jejunostomia durant el tractament adjuvant ha permès mantenir el tractament sense incidències i amb menys repercussió en l'estat nutricional.¹⁴⁵

La suplementació nutricional en aquesta fase és més difícil de tolerar a causa d'una possible síndrome de dumping o diarrees. En tot cas, les fórmules més ben tolerades són les normoproteiques o hiperproteiques i normocalòriques (màxim 1,25 kcal/ml).

En els pacients amb gastrectomia total o parcial cal tenir presents els possibles dèficits de vitamina B₁₂, ferro, calci/calcidiol (vitamina D) que s'han de complementar en cada cas. Altres possibles complicacions de la gastrectomia són l'esteatorrea i la síndrome de dumping, que requereixen un tractament dietètic intensiu i la possible introducció d'enzims pancreàtics.

iii. Tractament pal·liatiu

En els pacients en tractament antitumoral pal·liatiu, la intervenció nutricional depèn del grau de tolerància alimentària i habitualment es fa ús del consell dietètic i de la suplementació nutricional. Cal considerar les vies de nutrició artificial amb sonda nasoentèrica, jejunostomia o pròtesi segons la localització del tumor en cas que la via oral no sigui possible i el tub digestiu sigui funcionant o no.

Es podria valorar la indicació de l'NP en un abordatge multidisciplinari i amb el consentiment dels objectius i les limitacions per part del pacient. La introducció d'NP rarament està indicada en pacients amb malaltia avançada i expectativa de vida curta.^{130, 143}

Si la supervivència estimada és inferior a tres mesos, el tractament ha d'anar dirigit al control de símptomes. Un dels símptomes més freqüents és l'anorèxia, que es pot intentar tractar amb orexígens. Entre els diferents fàrmacs disponibles, els que han mostrat més eficàcia per augmentar la gana i afavorir l'augment de pes són l'acetat de megestrol i els corticoides.¹⁴⁶ Totes les indicacions de suport nutricional amb nutrició artificial han de ser valorades individualment en el context d'un abordatge multidisciplinari.

6. CURES D'INFERMERIA ASSOCIADES AL CÀNCER GÀSTRIC O D'UNIÓ ESOFAGOGÀSTRICA

El paper d'infermeria com a part de l'equip multidisciplinari consisteix a proporcionar una atenció integral i oferir suport assistencial al pacient i a la família, continuïtat en les cures i suport en les tasques de gestió durant tot el procés oncològic.

Per aquest motiu considerem imprescindible el paper d'infermeria en l'assistència a aquest tipus de pacients.

6.1 ROL ASSISTENCIAL

Tots els pacients candidats a tractament de QT i/o RT són citats a una primera visita a infermeria, en la qual són acollits, la qual cosa inclou la presentació de la institució i de l'equip integrant de la unitat i les seves funcions. El pacient i la família són informats dels circuits i els telèfons de suport on poden contactar davant de qualsevol dubte que els pugui sorgir.

A més a més, es porta a terme una avaluació integral del pacient i de la família que inclou una valoració emocional i social així com una valoració del suport social i/o familiar i de la qualitat d'aquest.

En cas necessari, el pacient és derivat a diferents serveis: psicooncologia, treball social, nutrició, deshabitació tabàquica, etc.

L'educació sanitària del pacient i/o de la família és molt important en aquesta primera visita, tot i que continua durant tot el procés oncològic. Es proporciona informació (oral i escrita) sobre la malaltia, les proves diagnòstiques i el tractament quimioteràpic o radioteràpic (via d'administració, durada, periodicitat i toxicitat associada). Així mateix, es donen recomanacions i consells per al control i/o el maneig dels possibles símptomes i efectes adversos del tractament, els accessos venosos centrals i les sondes de nutrició (gastrostomia, jejunostomia).

Visites de seguiment

Durant les visites de seguiment del pacient es controlen els símptomes relacionats amb la toxicitat associada al tractament. A més, se li donen recomanacions sobre cures i manteniment i es practiquen les cures específiques: ferides quirúrgiques, jejunostomia i gastrostomia.

6.2 ROL DE GESTIÓ

Les tasques durant el procés oncològic inclouen, entre d'altres, la gestió de casos del comitè, l'agilitació del procés diagnòstic/estadificació, el control de programació i la pràctica de proves i visites en els terminis previstos, la coordinació dels plans de cures, la gestió d'accessos venosos centrals i la connexió entre els diferents serveis de l'hospital i extrahospitalaris.

L'objectiu del rol de gestió és donar al pacient una informació adequada en cada moment i gestionar les diferents necessitats que puguin sorgir durant el procés oncològic per tal de proporcionar-li una atenció i unes cures de qualitat.

Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats

A partir de la data inicial d'aplicació de la ICO-ICSPraxi per al tractament del càncer gàstric i d'unió esofagogàstrica s'estableixen els indicadors de qualitat citats a continuació amb l'objectiu d'avaluar els resultats derivats de la implantació d'aquesta. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment dels indicadors esmentats fossin duts a terme pels mateixos membres responsables de l'elaboració de la present ICOPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de procés

1. Interval entre la sol·licitud de primera visita a Oncologia Mèdica feta pel SAP i data de validació d'aquesta (< 7 dies).
2. Interval entre la fi de la neoadjuvència i la data de la cirurgia (es recomana que sigui inferior a 6 setmanes).
3. Percentatge d'actes realitzades i validades amb referència al nombre total de casos presentats al comitè (> 90%).
4. Percentatge de pacients amb valoració nutricional basal (primeres visites) (> 70%).
5. Percentatge de pacients operats presentats prèviament al comitè (> 90%).
6. Percentatge de pacients en els quals es practica una estadificació laparoscòpica respecte al total de pacients presentats al comitè tributaris de rebre neoadjuvència (es recomana que sigui superior al 80%) .

Indicadors de resultats

1. Taxa de cirurgia R0.
2. Taxa de recaiguda local i a distància.
3. Grau d'extensió de la limfadenectomia (tipus de cirurgia i nombre de ganglis resecats).
4. Morbilitat i mortalitat quirúrgica.
5. Supervivència global a 1, 3 i 5 anys, per estadiatge.
6. Percentatge de pacients que completen el tractament perioperatori (neoadjuvant i adjuvant).
7. Estudi comparatiu de l'estadificació pre i postcirurgia, especialment respecte a la T i a la N del TNM (infraestadificació al diagnòstic?).
8. Percentatge de pacients en tractament actiu que han seguit les indicacions de l'algoritme terapèutic de la ICO-ICSPraxi respecte al total de pacients en tractament actiu (> 90%).

Es proposa una revisió anual dels resultats clínics i de compliment i seguiment de la ICO-ICSPraxi en la qual han d'estar implicats, entre d'altres, els encarregats d'elaborar-la. Aquesta revisió ha de permetre detectar el grau d'adaptació dels diferents hospitals de l'ICO a la guia, identificar possibles errors, tant en les directrius i recomanacions establertes a la guia com en l'aplicació en els diferents hospitals i establir les adaptacions oportunes en cada cas. Així mateix, s'ha de revisar la idoneïtat dels indicadors de qualitat proposats per corregir-los en cas necessari (reducció, ampliació o substitució dels indicadors).

Finalment, es considera que caldrà dur a terme una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi amb una periodicitat mínima de dos anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària, per part dels responsables d'elaborar-la i en la qual s'hauran aplicar els mateixos criteris utilitzats per crear-la.

ANNEX 1. SEGUIMENTS

Mes	Visita/Exploració física	Perfil bioquímic oncològic	Marcadors tumorals	Endoscòpia ^{147*}	TAC TA
		Hemograma			
3	x	x	x		
6	x	x	x		x
9	x	x	x		
12	x	x	x	x	x
15	x	x	x		
18	x	x	x		x
21	x	x	x		
24	x	x	x	x	x
30	x	x	x		
36	x	x	x	x	x
42	x	x	x		
48	x	x	x	x	x
54	x	x	x		
60	x	x	x	x	x

*En cas de gastrectomia subtotal.

PET: UEG S/II:

- Estadificació.
- Valoració de resposta.
- Sospita de recidiva amb TAC TA negatiu.

ANNEX 2. ESTADIFICACIÓ SEGONS UICC-TNM 8 ED.

GÀSTRIC

Tumor primari (T):

- Tx: el tumor primari no pot ser avaluat.
- T0: no hi ha evidència de tumor primari.
- Tis: carcinoma *in situ*. Tumor intraepitelial sense penetració de la làmina pròpia.
- T1: el tumor envaeix la làmina pròpia, la muscularis mucosae o la submucosa.
 - T1a: el tumor envaeix la làmina pròpia o la muscularis mucosae.
 - T1b: el tumor envaeix la submucosa.
- T2: el tumor envaeix la muscularis pròpia.
- T3: el tumor envaeix la subserosa.*
- T4: el tumor envaeix la serosa (peritoneu visceral) o estructures adjacents.
 - T4a: el tumor perfora la serosa.
 - T4b: el tumor envaeix estructures adjacents.**/**

* [Nota: el tumor que afecta els lligaments gastrocòlics o gastrohepàtics o l'epipló major o menor sense perforar el peritoneu visceral s'ha de classificar com a T3.]

** [Nota: les estructures adjacents de l'estómac inclouen la melsa, el còlon transvers, el fetge, el diafragma, el pàncrees, la paret abdominal, la glàndula suprarenal, el ronyó, el budell prim i el retroperitoneu.]

*** [Nota: l'extensió intramural fins al duodè o l'esòfag es classifica segons la profunditat de la invasió més gran en qualsevol d'aquests llocs.]

Ganglis limfàtics regionals (N)

Els ganglis limfàtics regionals són els perigàstrics, que es troben al voltant de las curvatures major i menor, i els ganglis localitzats al voltant de les artèries gàstrica, hepàtica comuna, esplènica i celíaca i els hepatoduodenals. El compromís d'altres ganglis limfàtics intraabdominals, com els retropancreàtics, mesentèrics i paraaòrtics, es classifica com a metàstasi a distància.

- Nx: els ganglis limfàtics regionals no poden ser avaluats.
- N0: no hi ha metàstasi en els ganglis limfàtics regionals.*
- N1: metàstasi en 1 - 2 ganglis limfàtics regionals.
- N2: metàstasi en 3 - 6 ganglis limfàtics regionals.
- N3: metàstasi en més de 7 ganglis limfàtics regionals.
 - N3a: metàstasi en 7 - 15 ganglis limfàtics regionals
 - N3b: metàstasi en 16 o més ganglis limfàtics regionals.

* [Nota: s'ha d'utilitzar la designació de pN0 si tots els ganglis limfàtics examinats són negatius, independentment del nombre total de ganglis extirpats i examinats.]

Metàstasi a distància (M)

- M0: no hi ha metàstasi a distància.
- M1: metàstasi a distància.

* Nota: la metàstasi a distància inclou citologia peritoneal positiva i afectació omental que no sigui per contigüitat.

Agrupació per estadis

- **Estadi 0:** Tis, N0, M0
- **Estadi IA:** T1, N0, M0
- **Estadi IB:** T1, N1, M0
T2, N0, M0
- **Estadi IIA:** T1, N2, M0
T2, N1, M0
T3, N0, M0
- **Estadi IIB:** T1, N3a, M0
T2, N2, M0
T3, N1, M0
T4a, N0, M0
- **Estadi IIIA:** T2, N3a, M0
T3, N2, M0
T4a, N1 o N2, M0
T4b, N0, M0
- **Estadi IIIB:** T1 o T2, N3b, M0
T3 o T4a, N3a, M0
T4b, N1 o N2, M0
- **Estadi IIIC:** T3 o T4a, N3b, M0
T4b, N3a o N3b, M0
- **Estadi IV:** qualsevol T, qualsevol N, M1

UNIÓ ESOFAGOGÀSTRICA

Tumor primari (T):

- Tx: el tumor primari no pot ser avaluat.
- T0: no hi ha evidència de tumor primari.
- Tis: carcinoma *in situ*: alt grau de displàsia, definit com a cèl·lules malignes confinades a l'epiteli per la membrana base.
- T1: el tumor envaeix la làmina pròpia, la muscularis mucosae o la submucosa.
 - T1a: el tumor envaeix la lamina pròpia o la muscularis mucosae.
 - T1b: el tumor envaeix la submucosa.
- T2: el tumor envaeix la muscularis pròpia.

- T3: el tumor envaeix l'adventícia.
- T4: el tumor envaeix estructures adjacents.
 - T4a: el tumor envaeix la pleura, el pericardi, la vena àzic, el diafragma o el peritoneu.
 - T4b: el tumor envaeix estructures adjacents com l'aorta, cossos vertebrals o la via aèria.

Ganglis limfàtics regionals (N)

- Nx: els ganglis limfàtics regionals no poden ser avaluats.
- N0: no hi ha metàstasi als ganglis limfàtics regionals* .
- N1: metàstasi en 1 - 2 ganglis limfàtics regionals.
- N2: metàstasi en 3 - 6 ganglis limfàtics regionals.
- N3: metàstasi en més de 7 ganglis limfàtics regionals.

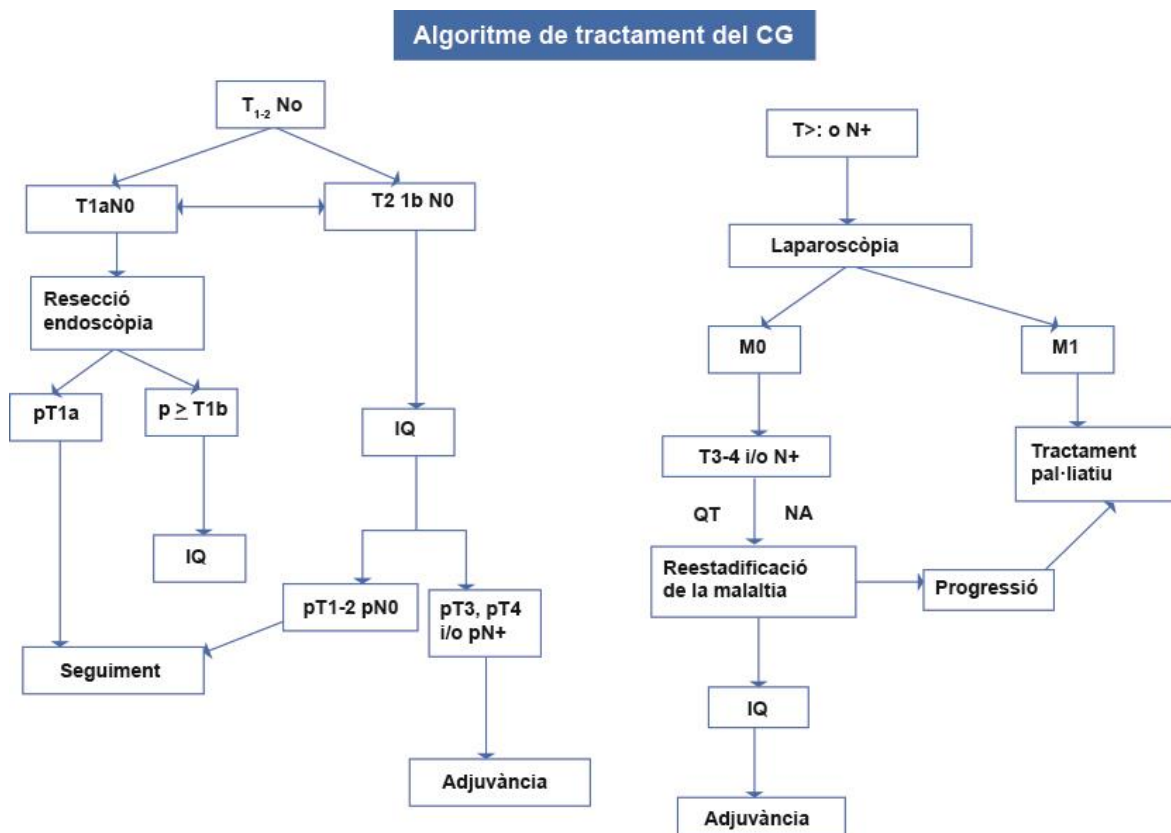
Metàstasi a distància (M)

- M0: no hi ha metàstasi a distància.
- M1: metàstasi a distància.

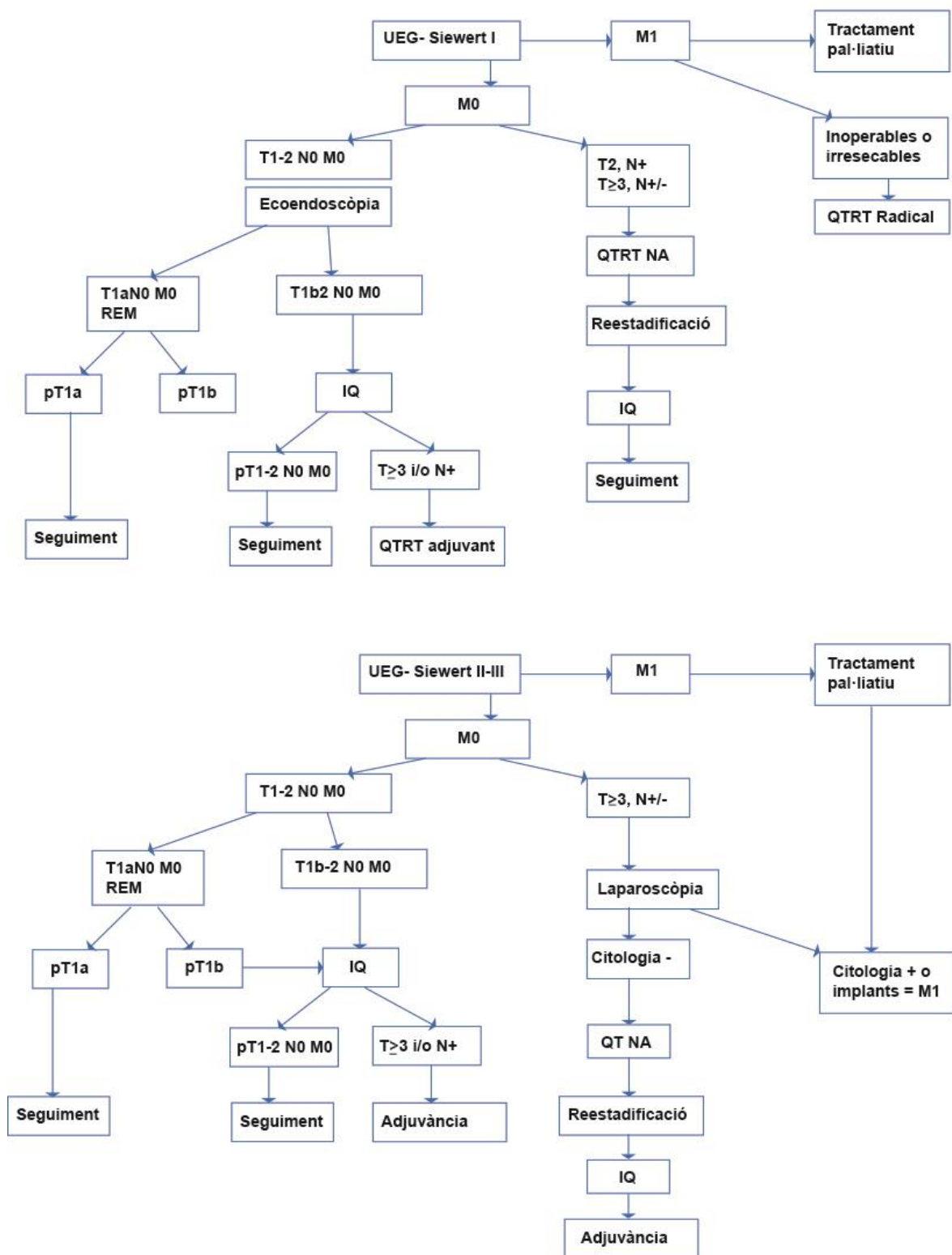
Agrupació per estadis (estadiatge clínic)

- | | |
|---|---|
| - Escamós | - Adenocarcinoma |
| - Estadi 0: Tis, N0, M0 | - Estadi 0: Tis, N0, M0 |
| - Estadi I: T1, N0-1, M0 | - Estadi I: T1, N0, M0 |
| - Estadi II: T2, N0-1, M0 | - Estadi IIA: T2, N1, M0 |
| | - Estadi IIB: T2, N0, M0 |
| - Estadi III: T3, N1, M0 | - Estadi III: T2, N1, M0 |
| | T3, N0-1, M0 |
| - Estadi IVA: T4, N0-2, M0 | T4a, N0-1, M0 |
| | - Estadi IVA: T1-4a, N2, M0 |
| Qualsevol T, N3, M0 | T4b, N0-2, M0 |
| - Estadi IVB: qualsevol T, qualsevol N, M1 | Qualsevol T, N3, M0 |
| | - Estadi IVB: qualsevol T, qualsevol N, M1 |

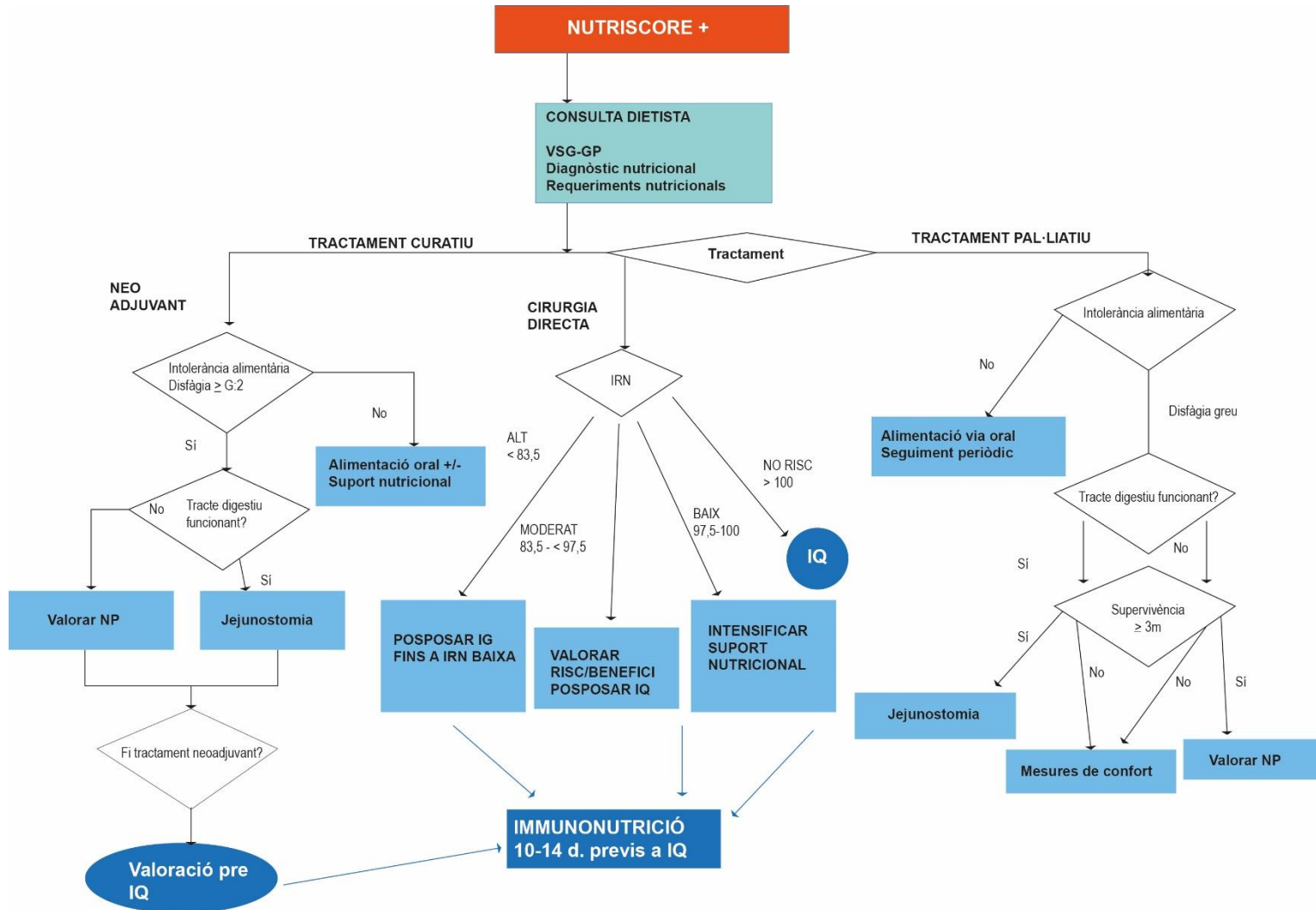
ANNEX 3. ALGORITMES DE TRACTAMENT DEL CÀNCER GÀSTRIC



Algorisme de tractament del càncer d'UEG



ANNEX 4. SUPORT NUTRICIONAL EN EL CÀNCER GÀSTRIC



ANNEX 5. NUTRISCORE

NUTRISCORE

Apliqui el nou mètode de cribratge al pacient (0-9 punts).

A. Ha perdut pes de manera involuntària durant els últims tres mesos?

- No 0
- No n'estic segur 2

Sí. Quants quilos ha perdut?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- >15 4
- No n'estic segur 2

B. Ha menjat menys durant l'última setmana perquè li ha disminuït la gana?

- No 0
- Sí 1

Localització / Neoplàsia	Risc nutricional	Puntuació
Cap i coll Tracte digestiu superior: esòfag, estómac, pàncrees, intestinal Linfomes que comprometen el tub digestiu	Alt*	+2
Pulmó Abdomen i pelvis: hepàtic, biliar, renal, ovari, endometri	Mig	+1
Mama Sistema nerviós central Bufeta, pròstata Colorectal Leucèmies, altres limfomes Altres	Bajo	+0

Tractament	Sí (+2)	NO (+0)
El pacient està rebent radioteràpia i quimioteràpia concomitant		
El pacient està rebent radioteràpia hiperfraccionada		
Trasplantament progenitors hematopoètics		
	Sí (+1)	NO (+0)
El pacient està rebent quimioteràpia		
El pacient només està rebent radioteràpia		
	Sí (+0)	NO (+0)
Altres tractaments o tractament exclusivament simptomàtic		

*Aquest cribratge s'ha de repetir SETMANALMENT als pacients amb risc nutricional alt.

Resultat del test _____ punts

Si la puntuació ≥ 5, el pacient presenta risc de desnutrició i ha de ser derivat a la unitat de nutrició.

ANNEX 6. DEFINICIÓ DELS DIFERENTS ESQUEMES DE QUIMIOTERÀPIA RECOMANATS A LA GUIA

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Esquema ECF (MAGIC)	E 50 mg/m ² dia 1 C 60 mg/m ² dia 1 FU 200 mg/m ² /dia en IC, dies 1-21	Cada 3 setmanes
Esquema McDonald*	Dosis de QT: FU 425 mg/m ² /dia, dies 1-5 AF 20 mg/m ² /dia, dies 1-5 Dosis de QTRT: FU 400 mg/m ² /dia, dies 1-5 AF 20 mg/m ² /dia ev, dies 1-5, 1-4 i últims 3 dies d'RT	Vegeu nota*
Esquema McDonald Modificat*	Dosis de QT: FU 425 mg/m ² /dia, dies 1-5 AF 20 mg/m ² /dia, dies 1-5 Dosis de QTRT: FU 200 mg/m ² /dia concomitant amb RT	Vegeu nota*
Esquema CF (neoadjuvència)	C 70 mg/m ² dia 1 FU 300 IC 21 dia (NA)	Cada 3 setmanes
Esquema CF (mestastàtic)	C 80 mg/m ² dia 1 FU 1.000 mg/m ² dies 1-3	Cada 3 setmanes
Esquema CX (mestastàtic)	C 80 mg/m ² dia 1 X 1.000 mg/m ² /12 hores dies 1-14	Cada 3 setmanes
Esquema CAPOX	O 130 mg/m ² dia 1 X 1.000 mg/m ² /12 hores dies 1-14	Cada 3 setmanes
Esquema FOLFOX	O 85 mg/m ² dia 1 FU 400 mg/m ² dia 1 FU 400 mg/m ² dia 1 FU 2.400 mg/m ² 46 hores	Cada 2 setmanes
Esquema carbo-FU (mestastàtic)	Carbo 5 AUC FU 1.000 mg/m ² d 1-3	Cada 3 setmanes
Esquema trastu-C-FU	Trastuzumab 8 mg/kg (dosi de càrrega); 6 mg/kg posteriorment C 80 mg/m ² FU: 800 mg/m ² 5 dies	Cada 3 setmanes
Esquema trastu-C-cape	Trastuzumab 8 mg/kg (dosi de càrrega); 6 mg/kg posteriorment C 80 mg/m ² x 1.000 mg/m ² dies 1-14	Cada 3 setmanes
Esquema DCF = TPF	D 75 mg/m ² dia 1 C 75 mg/m ² dia 1 FU 750 mg/m ² ic 5 dies	Cada 3 setmanes
Esquema EOX	E 50 mg/m ² O 130 mg/m ² dia 1 X 625 mg/m ² c/12 h	Cada 3 setmanes

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ²	Cada 3 setmanes
Irinotecan en monoteràpia	I 300 mg/m ²	Cada 3 setmanes
Mitomicina-tegafur	M 20 mg/m ² dia 1 T oral 400 mg	M: dosi única Tegafur: cada 12 hores durant 3 mesos
Esquema FLOT	D 50 mg/m ² dia 1 O 85 mg/ m ² dia 1 AF 200 mg/ m ² dia 1 FU 2.600 mg/m ² ic 24 hores	Cada 2 setmanes
Irinotecan en monoteràpia	300 mg/ m ²	Cada 3 setmanes
	150 mg/ m ² cada 2 setmanes	Cada 2 setmanes

E: epirubicina; C: cisplatí; FU: 5-fluorouracil; M: mitomicina; Carbo: carboplatí; X: capecitabina; T: tegafur; I: irinotecan; QT: quimioteràpia; RT: radioteràpia; AF: àcid folínic.

*McDonald: el tractament consisteix en un primer cicle de QT amb FU i (AF) endovenós del dia 1 al 5. Al cap de 28 dies des del dia 1 s'inicia la quimioradioteràpia (QT/RT) concomitant, en 25 sessions d'RT (5 setmanes), juntament amb QT els 4 primers i els 3 últims dies. A partir d'aquí, descans de 4 setmanes. A continuació, s'administren 2 cicles més de QT, amb FU i AF els dies 1 a 5 cada 28 dies.

ANNEX 7. TOMOGRAFIA COMPUTADA MULTIDECTORA (TCMD)

És la tècnica d'elecció en l'estadiatge del càncer gàstric. La precisió de la TCMD varia en funció de l'estadiatge i augmenta quan s'utilitzen tècniques reconstructives multiplanars (MPR).

Paràmetres tècnics

El pacient ha d'estar en dejú des de 6 hores abans de la prova per garantir el buidament complet de l'estómac.

Hi ha grups que administren una injecció intramuscular o intravenosa de buscapina 10-15 minuts abans de la prova si no hi ha contraindicacions (glaucoma, arrítmies cardíques, antecedents d'al·lèrgies, obstruccions del tracte urinari, ili paralític).

El contrast oral utilitzat per distendre l'estómac és neutre (aigua). L'administració d'un contrast positiu (bari diluït o contrast oral hidrosoluble) dificulta la valoració de la captació de contrast endovenós de la mucosa gàstrica i la visualització de les lesions.

Requereix la ingesta d'aigua: entre 1 i 1,5 litres, 15-30 minuts abans de la prova.

Es practica una TCMD toracoabdominal administrant contrast intravenós iodat hidrosoluble no iònic a una dosi de 2 ml/kg de pes i a una velocitat d'injecció de 3-4 ml/s utilitzant un injector.

La TCMD s'ha de fer en dues fases:

- Fase arterial del contrast: es practica una TC toracoabdominal amb talls axials des dels vèrtex pulmonars fins a les crestes ilíaqües en fase arterial.
- Fase portal (aproximadament al cap de 70 segons de l'administració del contrast intravenós), des de les bases pulmonars fins a la sínfisi púbica.

La fase arterial s'utilitza principalment per a la valoració de la lesió mucosa i possibles anomalies vasculars de la vascularització gàstrica i la fase portal per a la valoració de les adenopaties i les metàstasis.

Es recomana que la TCMD sigui de 16 detectors com a mínim per poder realitzar adquisicions d'imatge menors a 1,25 mm de col·limació.

La TCMD toracoabdominal permet l'estadiatge local i a distància.

Els talls axials amb posteriors reconstruccions multiplanars abdominals permeten avaluar la localització, profunditat i extensió local del tumor.

PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA

Professionals de la xarxa oncològica catalana: metges, farmacèutics, infermeres i dietistes, tant dels tres centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

DATA D'EDICIÓ O DE L'ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ

2a edició: setembre 2019.

PREVISIÓ SOBRE L'ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta guia, segons els criteris emprats en el moment de l'elaboració, cada dos anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària.

Bibliografia

1. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citado 11 de abril de 2018].
Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. NEW European Cancer Observatory [Internet]. [citado 11 de abril de 2018].
Disponible en: <http://eu-cancer.iarc.fr/>
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer [Internet]. marzo de 2010 [citado 11 de abril de 2018];46(4):765-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116997>
4. index @ www.eurocare.it [Internet]. Disponible en: <http://www.eurocare.it/>
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin [Internet]. 28 de enero de 2008 [citado 13 de junio de 2018];58(2):71-96. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/CA.2007.0010>
6. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. Semin Radiat Oncol [Internet]. enero de 2013 [citado 29 de octubre de 2018];23(1):3-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23207041>
7. Lordick F, Shitara K, Janjigian YY. New agents on the horizon in gastric cancer. Ann Oncol [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 29 de octubre de 2018];28(8):1767-75. Disponible en: <http://academic.oup.com/annonc/article/28/8/1767/2981956/New-agents-on-the-horizon-in-gastric-cancer>
8. Càncer d'estómac. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya [Internet]. [citado 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://cancer.gencat.cat/web/ca/professionals/estadistiques/2017-Estomac.pdf>
9. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. Acta Pathol Microbiol Scand [Internet]. 1965 [citado 31 de agosto de 2018];64:31-49. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14320675>
10. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. 2010 [citado 5 de octubre de 2018]. p. 417. Disponible en: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4003>
11. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature [Internet]. 23 de julio de 2014 [citado 31 de agosto de 2018];513(7517):202-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079317>
12. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med [Internet]. 20 de abril de 2015 [citado 5 de octubre de 2018];21(5):449-56.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894828>
13. Cancer Genome Atlas Research Network, Analysis Working Group: Asan University, BC Cancer Agency, Brigham and Women's Hospital, Broad Institute, Brown University, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. Nature [Internet]. 4 de enero de 2017 [citado 5 de octubre de 2018];541(7636):169-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052061>
14. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Br J Surg [Internet]. noviembre de 1998 [citado 13 de junio de 2018];85(11):1457-9. Disponible en: <http://www.blackwell-synergy.com/rd.asp?code=BJS&vol=85&page=1457&goto=abstract>
15. National Science Board. TNM classification of malignant tumours 8th edition. En: James D Briereley, MAry K. Gospodarowicz CW, editor. Science and Engineering Indicators 2018 [Internet]. 2018. p. 1-8.

- Disponible en: https://www.faa.gov/data_research/aviation/aerospace_forecasts/media/FY2017-37_FAA_Aerospace_Forecast.pdf
16. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 17 de novembre de 1993 [citado 13 de junio de 2018];85(22):1839-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8230264>
 17. Ajani JA, Roth JA, Ryan B, McMurtrey M, Rich TA, Jackson DE, et al. Evaluation of pre- and postoperative chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* [Internet]. julio de 1990 [citado 13 de junio de 2018];8(7):1231-8. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1990.8.7.1231>
 18. Rougier P, Mahjoubi M, Lasser P, Ducreux M, Oliveira J, Ychou M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma--a phase II trial with combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatin. *Eur J Cancer* [Internet]. 1994 [citado 13 de junio de 2018];30A(9):1269-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7999411>
 19. Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* [Internet]. septiembre de 1989 [citado 13 de junio de 2018];7(9):1318-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769330>
 20. Roth AD, Allal AS, Bründler M-A, de Peyer R, Mermillod B, Morel P, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. enero de 2003 [citado 13 de junio de 2018];14(1):110-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488302>
 21. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 6 de julio de 2006 [citado 13 de junio de 2018];355(1):11-20. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa055531>
 22. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2007;25(18_suppl):4510. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4510
 23. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2011 [citado 13 de junio de 2018];29(13):1715-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>
 24. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra. *Lancet* [Internet]. 15 de abril de 2019; Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
 25. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de enero de 2008 [citado 14 de junio de 2018];358(1):36-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>

26. Bang Y, Kim YW, Yang H, Chung HC, Park Y, Lee K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: Results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de junio de 2011;29(18_suppl):LBA4002-LBA4002.
Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba4002
27. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 28 de enero de 2012 [citado 14 de junio de 2018];379(9813):315-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226517>
28. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2005 [citado 18 de junio de 2018];63(5):1279-85.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16099596>
29. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de noviembre de 2011 [citado 7 de noviembre de 2018];29(33):4387-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010012>
30. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, Tusquets I, Cardona T, Arcusa À, et al. Randomized Clinical Trial of Adjuvant Mitomycin Plus Tegafur in Patients With Resected Stage III Gastric Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. diciembre de 1999 [citado 13 de junio de 2018];17(12):3810-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577853>
31. Deng J, Liang H, Wang D, Sun D, Pan Y, Liu Y. Investigation of the recurrence patterns of gastric cancer following a curative resection. *Surg Today* [Internet]. 26 de febrero de 2011 [citado 5 de octubre de 2018];41(2):210-5. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-009-4251-y>
32. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* [Internet]. 6 de septiembre de 2001 [citado 14 de junio de 2018];345(10):725-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>
33. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327-33.
34. Fuchs CS, Enzinger PC, Meyerhardt J, Mayer RJ, Mamon HJ, Swanson RS, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil compared with adjuvant chemoradiotherapy with fluorouracil and leucovorin after curative resection of gastric cancer: Results from CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3671-7.
35. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de enero de 2012 [citado 18 de junio de 2018];30(3):268-73.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184384>
36. Kim Y, Park SH, Kim KM, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, et al. The influence of metastatic lymph node ratio on the treatment outcomes in the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors (ARTIST) trial: A phase III trial. *J Gastric Cancer*. 2016;16(2):105-10.

37. Jabo B, Selleck MJ, Morgan JW, Lum SS, Bahjri K, Aljehani M, et al. Role of lymph node ratio in selection of adjuvant treatment (chemotherapy vs. chemoradiation) in patients with resected gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. agosto de 2018 [citado 16 de octubre de 2018];9(4):708-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30151267>
38. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-28.
39. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* [Internet]. 2009;92(2):176-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.06.014>
40. Dai Q, Jiang L, Lin R-J, Wei K, Gan L-L, Deng C-H, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol* [Internet]. 2015;111(3):277-84. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23795>
41. Fiorica F, Trovò M, Ottaiano A, Nasti G, Carandina I, Marzola M, et al. Can the addition of radiotherapy postoperatively increase clinical outcome of patients with gastric cancer? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2018;9(12):10734-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535839>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5828196>
42. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM-K, et al. Impact of the Extent of Surgery and Postoperative Chemoradiotherapy on Recurrence Patterns in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de mayo de 2010 [citado 18 de junio de 2018];28(14):2430-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368551>
43. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* [Internet]. 28 de junio de 2008 [citado 10 de septiembre de 2018];336(7659):1495-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583681>
44. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Aarts MJ, Boot H, Cats A, et al. Does Adjuvant Chemoradiotherapy Improve the Prognosis of Gastric Cancer After an R1 Resection? Results from a Dutch Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. 2014;22(2):581-8.
45. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *JAMA* [Internet]. 5 de mayo de 2010 [citado 13 de junio de 2018];303(17):1729. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442389>
46. Neri B, Cini G, Andreoli F, Boffi B, Francesconi D, Mazzanti R, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus control after curative resection for gastric cancer: 5-year follow-up. *Br J Cancer* [Internet]. 6 de abril de 2001 [citado 13 de junio de 2018];84(7):878-80. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1054/bjoc.2000.1472>
47. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundahl S, Jessup J, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2009;27(15S):4515. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.4515>
48. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EMK, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2430-6.

49. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, Mamon HJ, Swanson R, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CR. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2011;29(15_suppl):4003. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.4003
50. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* [Internet]. 1 de julio de 1993 [citado 18 de junio de 2018];72(1):37-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8508427>
51. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid or Gemcitabine vs Observation on Survival in Patients With Resected Periampullary Adenocarcinoma. *JAMA*. 2012;
52. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* [Internet]. marzo de 1995 [citado 18 de junio de 2018];71(3):587-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7533517>
53. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 29 de agosto de 2017 [citado 18 de junio de 2018];8:CD004064. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28850174>
54. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(April):v38-49.
55. Cunningham D, Okines AFC, Ashley S. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 4 de marzo de 2010 [citado 14 de junio de 2018];362(9):858-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200397>
56. Boku N, Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Chemotherapy for metastatic disease: review from JCOG trials. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 14 de junio de 2008 [citado 14 de junio de 2018];13(3):196-200. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18553227>
57. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. noviembre de 2009 [citado 8 de octubre de 2018];10(11):1063-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818685>
58. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de noviembre de 2006 [citado 14 de junio de 2018];24(31):4991-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>
59. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de agosto de 2008 [citado 14 de junio de 2018];19(8):1450-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558665>

60. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* [Internet]. marzo de 2008 [citado 8 de octubre de 2018];9(3):215-21.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18282805>
61. Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, et al. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* [Internet]. 23 de marzo de 2011 [citado 8 de octubre de 2018];14(1):72-80.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21340666>
62. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de noviembre de 2014 [citado 8 de octubre de 2018];32(31):3520-6.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>
63. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de marzo de 2008 [citado 14 de junio de 2018];26(9):1435-42.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>
64. Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* [Internet]. 19 de enero de 2009 [citado 14 de junio de 2018];20(4):666-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>
65. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. enero de 1997 [citado 14 de junio de 2018];15(1):261-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996151>
66. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2009 [citado 14 de junio de 2018];20(9):1529-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>
67. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de marzo de 2010 [citado 14 de junio de 2018];28(9):1547-53.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159816>
68. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de marzo de 2010 [citado 8 de octubre de 2018];28(9):1547-53.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159816>

69. Yano T, Doi T, Ohtsu A, Boku N, Hashizume K, Nakanishi M, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol Rep* [Internet]. enero de 2006 [citado 14 de junio de 2018];15(1):65-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16328035>
70. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tommola S, Soini Y, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II α gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2005 [citado 14 de junio de 2018];16(2):273-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668283>
71. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 28 de agosto de 2010 [citado 14 de junio de 2018];376(9742):687-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>
72. Ryu M-H, Yoo C, Kim JG, Ryoo B-Y, Park YS, Park SR, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. marzo de 2015 [citado 4 de octubre de 2018];51(4):482-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661103>
73. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* [Internet]. 8 de diciembre de 2016 [citado 4 de octubre de 2018];16(1):68. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/16/68>
74. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanani A, Louvet C, Bachet J-B, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: A retrospective study. *Bull Cancer* [Internet]. abril de 2015 [citado 4 de octubre de 2018];102(4):324-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744576>
75. Taberero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 11 de octubre de 2018 [citado 4 de octubre de 2018];19(10):1372-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30217672>
76. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de febrero de 2016 [citado 15 de febrero de 2019];34(5):443-51. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.62.6598>
77. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. enero de 2014 [citado 15 de junio de 2018];15(1):78-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>

78. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* [Internet]. octubre de 2011 [citado 15 de junio de 2018];47(15):2306-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>
79. Kang JH, Lee S II, Lim DH, Park K-W, Oh SY, Kwon H-C, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2012 [citado 15 de junio de 2018];30(13):1513-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412140>
80. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de diciembre de 2013 [citado 18 de junio de 2018];31(35):4438-44. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.48.5805>
81. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de noviembre de 2013 [citado 4 de octubre de 2018];24(11):2850-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942775>
82. Servei Català de la Salut. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús de ramucirumab en el tractament de pacients adults amb càncer gàstric o de la unió gastroesofàgica avançat amb progressió de la malaltia després de quimioteràpia prèvia. [Internet]. [citado 19 de octubre de 2018]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/informes/ramucirumab/Dictamen-PHMHDA-ramucirumab.pdf
83. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 18 de octubre de 2018 [citado 29 de octubre de 2018]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355453>
84. Lee J-L, Ryu M-H, Chang HM, Kim T-W, Yook JH, Oh ST, et al. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 23 de abril de 2008 [citado 14 de junio de 2018];61(4):631-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-007-0516-6>
85. Jo J-C, Lee J-L, Ryu M-H, Sym SJ, Lee SS, Chang HM, et al. Docetaxel Monotherapy as a Second-line Treatment after Failure of Fluoropyrimidine and Platinum in Advanced Gastric Cancer: Experience of 154 Patients with Prognostic Factor Analysis. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 21 de diciembre de 2007 [citado 14 de junio de 2018];37(12):936-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18211985>
86. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. octubre de 2014 [citado 4 de octubre de 2018];15(11):1224-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>

87. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 4 de enero de 2014 [citado 4 de octubre de 2018];383(9911):31-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>
88. Taberero J, Shitara K, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. LBA-002 Overall survival results from a phase III trial of trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard therapies (TAGS). *Ann Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 16 de octubre de 2018];29(suppl_5). Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdy208.001/5043314>
89. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1448-54.
90. Myint ZW, Goel G. Role of modern immunotherapy in gastrointestinal malignancies: A review of current clinical progress Ahmed Tarhini; Timothy Burns; Rahul Parikh; Guarvel Goel; Annie im. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):1-12.
91. Kim HJ, Oh SC. Novel systemic therapies for advanced gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 2018;8(1):1-19.
92. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* [Internet]. junio de 2016 [citado 28 de agosto de 2018];17(6):717-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157491>
93. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu M-H, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 14 de julio de 2018 [citado 28 de agosto de 2018];392(10142):123-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618312571>
94. Taberero J, Bang Y-J, Fuchs CS, Ohtsu A, Kher U, Lam B, et al. KEYNOTE-062: Phase III study of pembrolizumab (MK-3475) alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. febrero de 2016 [citado 28 de agosto de 2018];34(4_suppl):TPS185-TPS185. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.tps185
95. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10111):2461-71. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
96. Ott Patrick, Calvo Emiliano SP. Nivolumab monotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer and 2 or more prior treatment regimens: Sub-analysis of the CheckMate 032 study. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(3). Disponible en: doi:10.1093/annonc/mdx262
97. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):1-8.

98. Bang Y-J, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee K-W, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 3 de diciembre de 2018];29(10):2052-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30052729>
99. Kim MM, Kim MM, Rana V, Janjan NA, Kim MM, Rana V, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 8 de enero de 2008 [citado 14 de junio de 2018];47(3):421-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899453>
100. Tey J, Soon YY, Koh WY, Leong CN, Choo BA, Ho F, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 11 de abril de 2017 [citado 16 de octubre de 2018];8(15):25797-805. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28445941>
101. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy Followed by Surgery Compared with Surgery Alone for Localized Esophageal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 31 de diciembre de 1998 [citado 14 de junio de 2018];339(27):1979-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869669>
102. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-Term Results of RTOG Trial 8911 (USA Intergroup 113): A Random Assignment Trial Comparison of Chemotherapy Followed by Surgery Compared With Surgery Alone for Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de agosto de 2007 [citado 14 de junio de 2018];25(24):3719-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704421>
103. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-Term Results of a Randomized Trial of Surgery With or Without Preoperative Chemotherapy in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de octubre de 2009 [citado 14 de junio de 2018];27(30):5062-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770374>
104. Schuhmacher C, Schlag P, Lordick F, Hohenberger W, Heise J, Haag C, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: Randomized EORTC phase III trial #40954. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de mayo de 2009;27(15_suppl):4510. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.4510
105. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2011 [citado 14 de junio de 2018];29(13):1715-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>
106. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant Treatment for Resectable Cancer of the Esophagus and the Gastroesophageal Junction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Ann Surg Oncol* [Internet]. enero de 2003 [citado 14 de junio de 2018];10(7):754-61. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/ASO.2003.03.078>
107. Thirion P, Maillard E, Pignon J. Individual Patient Data-based Meta-analysis Assessing the Effect of Preoperative Chemo-radiotherapy in Resectable Oesophageal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys* [Internet]. 1 de septiembre de 2008;72(1):S71-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.06.929>

108. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, ZalcbErg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. marzo de 2007 [citado 14 de junio de 2018];8(3):226-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329193>
109. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/ leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a mu. En: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2-6 June. 2017.
110. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de febrero de 2009 [citado 18 de junio de 2018];27(6):851-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>
111. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017;81(2017):183-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.027>
112. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 31 de mayo de 2012 [citado 15 de junio de 2018];366(22):2074-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>
113. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. septiembre de 2015 [citado 5 de octubre de 2018];16(9):1090-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254683>
114. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011;47(3):354-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.009>
115. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, et al. A Randomised Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy vs . Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Cancer of the Oesophagus or Gastro-Oesophageal Junction. *Ann Oncol*. 2016;
116. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma. *Ann Surg*. 2017;265(3):481-91.
117. Deng H-Y, Wang W-P, Wang Y-C, Hu W-P, Ni P-Z, Lin Y-D, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review and meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2016;0:ezw315. Disponible en: <https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezw315>
118. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, ZalcbErg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(7):681-92. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70142-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70142-5)

119. Zhao X, Ren Y, Hu Y, Cui N, Wang X, Cui Y. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. Wei Q, editor. PLoS One [Internet]. 23 de agosto de 2018 [citado 16 de octubre de 2018];13(8):e0202185. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0202185>
120. Ge X, Zhao Q, Song Y, Li J, Liu M, Bai W, et al. Comparison of preoperative concurrent chemoradiotherapy with chemotherapy alone in patients with locally advanced siewert II and III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2018;44(4):502-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.11.026>
121. Al-Sukhni E, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Nurkin SJ, Hochwald SN. No Survival Difference with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Compared with Chemotherapy in Resectable Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Results from the National Cancer Data Base. J Am Coll Surg [Internet]. 2016;223(6):784-792.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.09.002>
122. Thirion P, Maillard E, Pignon J. Individual Patient Data-based Meta-analysis Assessing the Effect of Preoperative Chemo-radiotherapy in Resectable Oesophageal Carcinoma. Int J Radiat Oncol [Internet]. 1 de septiembre de 2008 [citado 15 de junio de 2018];72(1):S71-2. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608011450>
123. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A Comparison of Multimodal Therapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma. N Engl J Med [Internet]. 15 de agosto de 1996 [citado 14 de junio de 2018];335(7):462-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672151>
124. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized Trial of Preoperative Chemoradiation Versus Surgery Alone in Patients With Locoregional Esophageal Carcinoma. J Clin Oncol [Internet]. 15 de enero de 2001 [citado 14 de junio de 2018];19(2):305-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208820>
125. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol [Internet]. septiembre de 2005 [citado 14 de junio de 2018];6(9):659-68. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129366>
126. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III Trial of Trimodality Therapy With Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery Compared With Surgery Alone for Esophageal Cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol [Internet]. 1 de marzo de 2008 [citado 14 de junio de 2018];26(7):1086-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>
127. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. Lancet (London, England) [Internet]. 28 de mayo de 1994 [citado 15 de junio de 2018];343(8909):1309-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910321>
128. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. Br J Nutr [Internet]. 17 de diciembre de 2011 [citado 15 de junio de 2018];106(12):1773-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679482>
129. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clin Nutr [Internet]. octubre de 2017 [citado 7 de septiembre de 2018];36(5):1187-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689670>

130. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2017;36(1):11-48.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
131. Deans DAC, Wigmore SJ, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Garden OJ, Fearon KCH. Clinical prognostic scoring system to aid decision-making in gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 15 de junio de 2018];94(12):1501-8.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17703501>
132. Tian J, Chen Z-C, Hang L-F. Effects of nutritional and psychological status in gastrointestinal cancer patients on tolerance of treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 14 de agosto de 2007 [citado 15 de junio de 2018];13(30):4136-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696237>
133. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic Criteria for the Classification of Cancer-Associated Weight Loss. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 10 de septiembre de 2018];33(1):90-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422490>
134. Liu X, Qiu H, Kong P, Zhou Z, Sun X. Gastric cancer, nutritional status, and outcome. *Onco Targets Ther* [Internet]. 12 de abril de 2017;10:2107-14.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5396962/>
135. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* [Internet]. febrero de 2008 [citado 15 de junio de 2018];27(1):5-15. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061312>
136. August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 27 de septiembre de 2009 [citado 15 de junio de 2018];33(5):472-500.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713551>
137. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017;33:297-303.
138. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* [Internet]. febrero de 2017 [citado 10 de septiembre de 2018];36(1):11-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637832>
139. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(8):779-85.
140. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr* [Internet]. febrero de 2007 [citado 15 de junio de 2018];26(1):7-15.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166637>
141. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncol* [Internet]. julio de 2011 [citado 15 de junio de 2018];23(4):322-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552123>
142. Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults | Guidance and guidelines | NICE. [citado 10 de septiembre de 2018]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83>
143. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* [Internet]. [citado 15 de junio de 2018];28:467-79. Disponible en: [http://espen.info/documents/0909/Home Parenteral Nutrition in adults.pdf](http://espen.info/documents/0909/Home_Parenteral_Nutrition_in_adults.pdf)

144. Vía Clínica de recuperación intensificada en cirugía abdominal.RICA [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2015-07/ViaClinica-RICA.pdf>
145. Maruyama M, Nagahama T, Sate E, Maruyama S, Sanada T, Koide A, et al. [Outpatient chemotherapy with home enteral nutrition for gastric cancer patients]. Gan To Kagaku Ryoho [Internet]. diciembre de 2008 [citado 15 de junio de 2018];35 Suppl 1:1-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20443288>
146. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clin Nutr [Internet]. abril de 2006 [citado 15 de junio de 2018];25(2):245-59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697500>
147. Kodera Y, Sano T. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer. 2017;20(1):1-19.

ICO L'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet s/n
08916 Badalona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallfrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>
Twitter: @ICOnoticies
www.facebook.com/ICOnoticies