

ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento médico y con irradiación
del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica

2ª edición: 2019

TÍTULO

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Red Catalana de Atención Oncológica es resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas, el Instituto Catalán de la Salud (ICS) y el Instituto Catalán de Oncología (ICO), cuya misión es garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar su capacidad para afrontar los retos de la medicina de precisión en el tratamiento del cáncer.

Entre los valores que guían las actuaciones del ICS y del ICO destacan el posicionamiento de la ciudadanía como eje central del sistema sanitario, en el que los profesionales constituyen la pieza clave de la organización; el compromiso con la sostenibilidad económica y social; la simplificación organizativa; el diálogo y la transparencia; la atención integral a las personas, y la integración activa, respetuosa y con responsabilidad en el sistema sanitario de Cataluña.

Actualmente se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, entre los objetivos de la Red Catalana de Atención Oncológica es clave conseguir un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre los diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por lo tanto, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida.

En nuestro ámbito las denominamos guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica o ICO-ICSPraxis.

El punto de partida para las guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis, las guías terapéuticas que el ICO ha desarrollado durante la última década. En el año 2007, la dirección del ICO decidió empezar a elaborar GPC propias partiendo de las oncoguías catalanas. La particularidad de las ICOPraxis es que buscan el consenso entre los profesionales del ICO avalado con el máximo grado de evidencia disponible. Dos de sus objetivos principales –y también uno de los motivos por los que fueron creadas– son la disminución de la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, en consecuencia, la

posibilidad de comunicar resultados globales en el "mundo real". Desde que se crearon, las ICOPraxis han resultado una herramienta muy buena tanto para la gestión clínica como para la evaluación e incorporación de nuevas tecnologías y para la gestión del conocimiento. Gracias a la implicación de todos los profesionales de la institución se han creado 13 guías con la participación de más de 200 profesionales. Las ICOPraxis han tenido éxito y no solo se han convertido en una herramienta básica dentro de la institución, sino también en una pieza clave para la orientación a resultados en salud.

Objetivos:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los diversos centros de esta institución.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes adultos diagnosticados de cáncer gástrico o de unión esófago-gástrica.

EQUIPO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

Integrantes de los grupos:

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. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Eugeni Canals Subirats. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Mònica Caro Gallarín. Oncòloga radioteràpica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Gloria Creus Costa. Dietista nutricionista. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Dietética y Nutrición Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Eduard Fort Casamartina. Farmacéutico especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet.

Maica Galán Guzmán. Oncòloga mèdica. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet.

Marta Gilabert Sotoca. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Raquel Guardeso Sánchez. Oncòloga mèdica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Silvia Guerra Prió. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

Gloria Hormigo Rubio. Enfermera. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Clara Lezcano Rubio. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO-Badalona.

Moisés J. Mira Flores. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Òlbia Serra Solé. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet (Hospital Duran i Reynals - Hospital Moisès Broggi).

Noemí Tuset Der-Abraïn. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. 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. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

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

Revisores externos:

Virginia Arrazubi Arrula. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Josep Balart Serra. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Colaboradores:

Grupo de nutrición: Lorena Arribas Hortigüela, dietista nutricionista. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. ICO-L'Hospitalet. Rosa Burgos, endocrinóloga. Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Cristina Domínguez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Dra. Clara Joaquim Ortiz. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Dra. Sílvia Mauri Roca, endocrinóloga. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Inmaculada Peiró Martínez, endocrinóloga. Unidad Funcional de Nutrición. ICO-L'Hospitalet. Neus Salleras Compte, dietista nutricionista. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Hego Seguro Gurrutxaga, dietista nutricionista. Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. María José Sendrós Madroño, dietista nutricionista. Unidad de Dietética y Nutrición. Servicio de Soporte Integral ICO-Badalona.

Grupo de diagnóstico por la imagen: María Eugenia de Lama, radióloga. Servicio de Radiología. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Sergi Juanpere, radiólogo. Servicio de Radiología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Javier Robles, especialista en medicina nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Núria Roson. Servicio de Radiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. Antoni Rubio, especialista en medicina nuclear. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Dr.

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

Grupo de atención farmacéutica de la Red Catalana de Atención Oncológica. Miembros: 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), Instituto de Asistencia Sanitaria (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, Balañà, Ribera), ICO-Tarragona (Vuelta, Sarrà), ICO-Tortosa (Julián), ICO Corporatiu (Clapés, Fontanals, Jordán, Soler), Plan director de oncología (Borràs), Servicio Catalán de la Salud (Campanera, Casas, Llop, Ortín, Palacios, Peláez, Prat, Rey, Roig).

Isabel Hernández Marfil. Gestora de casos de la Unidad Esófago-gástrica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

Responsables del área de evidencia:

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

Responsable de Direcció:

Dra. Candela Calle Rodríguez. Directora General. Instituto Catalán de Oncología.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores han realizado una declaración de conflicto de interés.

No ha habido financiación externa y los financiadores del ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

REVISIÓN DE LA LITERATURA: FUENTES CONSULTADAS

Fuentes para localizar otras GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
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 datos

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

Medline

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

METODOLOGÍA DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

En general, preferimos distribuir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO¹³

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de, como mínimo, un ensayo clínico de calidad metodológica aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o de metaanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos control.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos y opiniones de expertos

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia moderada respecto a baja eficacia o resultado final adverso, generalmente no se recomienda.
D	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

ÍNDICE

1. Descripción de la entidad clínica objeto de la guía	8
2. Generalidades sobre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico o de unión esófago-gástrica	9
3. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico	13
3.1. Tratamiento neoadyuvante	13
3.2. Tratamiento adyuvante	17
3.3. Tratamiento del cáncer gástrico avanzado/metastásico	22
4. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer de unión esófago-gástrica	40
5. Soporte nutricional en el paciente con cáncer gástrico o de unión esófago-gástrica	48
5.1. Cribado nutricional	49
5.2. Valoración nutricional	47
5.3. Intervención nutricional	50
6. Cuidados de enfermería asociados al cáncer gástrico o de unión esófago-gástrica	48
7. Seguimientos	58
8. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados	56
9. Anexos	57
10. Bibliografía	66

- **Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento y los resultados**
- **Profesionales a quienes va dirigida la GPC**
- **Fecha de edición o de la última actualización**
- **Previsión sobre actualización de la GPC**

1. DESCRIPCIÓN DE LA ENTIDAD CLÍNICA OBJETO DE LA GUÍA

El cáncer gástrico (CG) es actualmente el octavo tipo de cáncer más prevalente en la Unión Europea donde, según las estimaciones, en 2018 se calculan 80.211 casos diagnosticados en ambos sexos con una tasa estimada de incidencia estandarizada por edad de 6,4 casos por cada 100.000 habitantes.¹⁻⁵

En los países occidentales, la incidencia de GC general ha disminuido sustancialmente en las últimas cuatro décadas, mientras que la incidencia de tumores de unión esófago-gástrica ha aumentado considerablemente durante este mismo periodo.⁶ Estos cambios no tienen una explicación clara, pero probablemente están relacionados con los cambios alimentarios y el reflujo gastroesofágico patológico.

En el caso de España, según datos de incidencia y mortalidad del proyecto GLOBOCAN¹ y del Observatorio Europeo del Cáncer,² se sitúa en noveno lugar, después del cáncer de vejiga y el cáncer uterino, en cuanto a frecuencia. Según datos de 2018, la incidencia del CG fue globalmente de 6,6 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año (9,2 casos nuevos por cada 100.000 hombres/año [4.791 nuevos diagnósticos] y 4,3 casos por cada 100.000 mujeres/año [2.923 nuevos diagnósticos]). Por lo que respecta al ámbito estatal, hay zonas de alto riesgo como Burgos, por ejemplo, con 65,3 casos en hombres y 33,4 casos en mujeres, por 100.000 habitantes/año.

En Cataluña, en el periodo 2008-2012, la incidencia de cáncer de estómago fue de 17,20 casos por cada 100.000 habitantes/año (tasa bruta) en los hombres y de 11,25 casos por cada 100.000 habitantes/año en las mujeres.

También se observan grandes diferencias a escala mundial, con países como Japón, Colombia, Costa Rica y Rusia que presentan una alta incidencia de cáncer de estómago. En Japón es la primera causa de muerte por enfermedad maligna, con una incidencia de 60 casos por cada 100.000 habitantes/año.

En cuanto al pronóstico, la supervivencia media no supera los 8-11 meses.⁷ En términos de mortalidad asociada, se estima que en 2018 el CG fue la sexta causa de muerte por cáncer en la UE (5,3% de todas las muertes por cáncer) y la séptima en España, 5.609 muertes en 2018 (5,25%).¹ En Cataluña, la mortalidad por cada 100.000 habitantes es de 13,7 hombres y 8,5 mujeres. Desde 1994, la mortalidad disminuye un 2,4% anual en ambos sexos.⁸

2. GENERALIDADES SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO O DE UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA

El enfoque diagnóstico y terapéutico en el cáncer gástrico es multidisciplinar. El tratamiento del CG y de unión esófago-gástrica (UEG) se basa en la cirugía, la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT). A continuación, se incluyen aspectos generales sobre el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de esta patología, aunque no son el objeto de esta GPC.

El **adenocarcinoma** constituye más del 90% de los casos de CG y de UEG. Otros tipos histológicos menos frecuentes son el linfoma, el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), el tumor carcinoide y, todavía menos frecuentes, el carcinoma escamoso, el carcinoma de célula pequeña y el leiomiomasarcoma.

Tradicionalmente, el CG se ha clasificado en dos subtipos histológicos principales: tipo intestinal y tipo difuso, de acuerdo con la **clasificación de Lauren** (1965).⁹

- 1) El tipo intestinal está relacionado con factores ambientales como *Helicobacter pylori* y con lesiones precursoras de gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma *in situ* y, por último, carcinoma invasivo.
- 2) El tipo difuso predomina en las mujeres y es más frecuente en los jóvenes. Tiene mal pronóstico y no se desarrolla sobre lesiones precursoras, como el intestinal. Tiene una relación familiar y genética con fuerte correlación con el grupo sanguíneo A.

Aparte de la clasificación de Lauren, se han propuesto otras clasificaciones histopatológicas más modernas para el CG. La más utilizada actualmente es la **clasificación de la WHO** (World Health Organization) (2010),¹⁰ que divide el CG en cinco subtipos principales según el patrón histológico predominante: adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma pobremente cohesivo, carcinoma con células en anillo de sello y otros carcinomas indiferenciados. De estos subtipos, los tres primeros estarían incluidos dentro del subtipo intestinal, mientras que los dos siguientes corresponderían al subtipo difuso de la clasificación de Lauren.

Estas clasificaciones histopatológicas son ampliamente utilizadas, pero no permiten saber qué pacientes se beneficiarán de una terapia o estrategia determinada y cuáles no. En este sentido, considerando que el CG es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista molecular, en los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para clasificar molecularmente el CG. Los trabajos del grupo The Cancer Genome Atlas (TCGA),¹¹ publicados en 2014, y del grupo **Asian Cancer Research Group** (ACRG),¹² publicados en 2015, son los más importantes. La clasificación de TCGA divide el CG en cuatro subtipos moleculares: EBV (Epstein-Barr virus positive), MSI (microsatellite-unstable), GS (genomically stable) y CIN (chromosomal instability). Estos cuatro subtipos están representados en todo el estómago, aunque con frecuencia variable. El grupo más frecuente es el CIN,

que representa hasta el 50% de las muestras. El subtipo CIN presenta una marcada aneuploidía, frecuentes amplificaciones focales de receptores quinasa y alteraciones del ciclo celular, como característica principal. En este subtipo se encuentran los pacientes HER2 positivos. Es interesante señalar que en el estudio del TCGA de cáncer de esófago se ha observado que el adenocarcinoma de esófago distal y de unión esófago-gástrica (UEG) presenta características moleculares iguales que el subtipo CIN de CG.¹³

Así pues, desde el punto de vista molecular, valoraremos el cáncer de la UEG de forma equivalente al CG. En cambio, no es igual la valoración anatómico-quirúrgica, en la que la UEG representa un área independiente con territorios de drenaje linfático particulares. Por este motivo, el manejo y el tratamiento del cáncer de UEG localmente avanzado resecable difieren parcialmente del manejo del CG, pero son idénticos a los del CG en el caso de la enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica.

Según la clasificación anatómica de Siewert,¹⁴ las neoplasias de la UEG se dividen en tres subtipos:

- Tipo I: adenocarcinoma del esófago distal, que normalmente aparece en un esófago de Barrett y puede infiltrar la UEG desde arriba. Se localiza a una distancia de 1 a 5 cm de la UEG. Teóricamente se origina en el epitelio glandular esofágico o metaplasia intestinal. La prevalencia de esófago de Barrett en pacientes con tumores tipo I es mayor que en los tipos II/III.
- Tipo II: es el verdadero adenocarcinoma de cardias, que se origina en el epitelio cardial. Está localizado entre 1 cm proximal y 2 cm distales a la UEG. Algunos estudios revelan que las características del tipo II son más similares al tipo III.
- Tipo III: adenocarcinoma subcardial que infiltra la UEG y el esófago distal desde bajo. Localizado entre 2 y 5 cm distales a la UEG. Tiene el origen en la mucosa gástrica y se asocia a la infección por *Helicobacter pylori* y a gastritis atrófica.

Más de la mitad de los pacientes presentan tumores de la UEG con extensión transmural, aunque las lesiones del esófago distal (Siewert I) se diseminan predominantemente a los ganglios mediastínicos y de la arteria gástrica izquierda, mientras que los tumores cardiales y subcardiales (Siewert II y III) drenan de forma preferente a los ganglios abdominales (paracardiales, arteria gástrica izquierda y curvatura menor).

Actualmente, las guías de la Union for International Cancer Control (UICC) y la 8ª edición del TNM¹⁵ recomiendan que en los tumores Siewert I y II, es decir tumores cuyo epicentro está dentro de los 2 cm proximales al cardias, se utilice el estadiaje del cáncer de esófago y en los Siewert III, es decir tumores cuyo epicentro está a más de 2 cm distales de la UEG, el del cáncer gástrico.

El **diagnóstico** es anatomopatológico y se basa en la práctica de una fibrogastroscoopia (FGS) con biopsias. Para la estadificación se necesita una analítica, la determinación de marcadores tumorales (CEA, CA19.9 y, opcionalmente, CA72.4) y una tomografía computarizada multidetectora (TCMD) toracoabdominal. Hay que practicar una ecoendoscopia (USE) si puede tener un manejo terapéutico diferente.

Si el diagnóstico es de UEG Siewert I y II, y dado que la diseminación y el tratamiento son como los del cáncer de esófago, el estudio debe completarse con una tomografía por emisión de positrones (PET).

La **laparoscopia** desempeña un papel muy importante como técnica diagnóstica en el momento inicial de la estadificación en los tumores T3 y/o con importante afectación adenopática, que presentan una elevada probabilidad de carcinomatosis peritoneal debido a la descamación de células tumorales en la cavidad abdominal (30%-60% en función de las series). Por esta razón se recomienda practicar una laparoscopia exploradora diagnóstica con citología de lavados peritoneales en tumores de estas características o cuando hay dudas de carcinomatosis peritoneal en las pruebas radiológicas.

El **tratamiento quirúrgico** del CG con intencionalidad curativa implica una resección R0 que incluye exéresis en bloque del tumor, con márgenes libres, y linfadenectomía completa. La técnica de elección de reconstrucción del tránsito digestivo es la Y de Roux.

Los criterios de resecabilidad/irresecabilidad en el CG localmente avanzado tributario de IQ neoadyuvante son los siguientes:

- Tumor irresecable: invasión de la cabeza del páncreas, el hilio hepático, el mesocolon transversal, la arteria mesentérica o la aorta.
- Tumor resecable: invasión del lóbulo hepático izquierdo, el colon transversal, el cuerpo o la cola del páncreas o el bazo.

En cuanto a los *márgenes libres de seguridad*, a partir de la última actualización europea del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico por el grupo European Union Network of Excellence (EUNE), la distancia necesaria del tumor a la línea de sección se ha estandarizado en 5 cm en los tumores localmente avanzados ($T \geq 2$), independientemente de la histología tumoral.

De acuerdo con estas modificaciones hay que practicar una gastrectomía total en:

1. Tumores a menos de 5 cm del cardias.
2. Adenopatías patológicas en el grupo ganglionar 10 que obliga a una esplenectomía para completar la linfadenectomía.

En las situaciones restantes hay que practicar una gastrectomía subtotal.

Hay que realizar de forma sistematizada el análisis anatomopatológico perioperatorio del margen de sección para confirmar la ausencia de infiltración tumoral.

Respecto al tipo de linfadenectomía, es aconsejable una D2, que presupone la extirpación de los grupos ganglionares perigástricos y del tronco celíaco y sus tres ramas: hepática, coronaria y esplénica (corresponde en extensión hasta el grupo 12). Únicamente en pacientes de edad avanzada, obesidad importante o comorbilidades graves hay que practicar una linfadenectomía D1 con exéresis de los grupos ganglionares perigástricos.

Respecto a la UEG, la cirugía depende de la extensión del tumor en el esófago o el estómago. Si se trata de una UEG Siewert I, la cirugía es la de cáncer de esófago (esofagectomía transtorácica o transhiatal con la correspondiente linfadenectomía). Si se trata de Siewert II o III, la cirugía es la del CG (gastrectomía total).

Por último, hay que tener en cuenta que se han asociado varios tratamientos neoadyuvantes (NA) y adyuvantes a la cirugía con el objetivo de mejorar estos resultados.

3. TRATAMIENTO MÉDICO Y CON IRRADIACIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO

El tratamiento del paciente con cáncer gástrico debería incluir la valoración integral dentro de un comité multidisciplinar.

En cualquier escenario, hay que evaluar siempre la inclusión del paciente en un ensayo clínico.

3.1. Tratamiento perioperatorio

Dentro de la enfermedad potencialmente resecable se han estudiado estrategias de tratamiento sistémico complementarias a la cirugía, es decir, neoadyuvante (NA), como la QT con o sin RT perioperatoria.

Las ventajas esperadas del tratamiento NA son la reducción del volumen tumoral, que permita una cirugía más eficaz, con una mayor proporción de resecciones completas y con técnicas más conservadoras, así como un buen control de la enfermedad a distancia para reducir el riesgo de metástasis.

Actualmente, los estudios en NA disponibles demuestran un mayor porcentaje de resecciones completas, que suponen un incremento en la supervivencia (S) y alargan el tiempo hasta la recaída (TTR). Con relación a la tolerancia, los diferentes estudios han observado que el tratamiento NA es bien tolerado y no conlleva un aumento de la morbilidad operatoria.

Varios estudios de fase III han demostrado que la QT puede incrementar la resecabilidad de los pacientes con adenocarcinoma gástrico, incluso en los casos que previamente se consideraban irresecables^{16,17} con medianas de supervivencia a dos y tres años superiores a los controles históricos.^{18,19}

También debe destacarse un estudio fase I/II de quimio-radioterapia (QTRT) concomitante previa a la cirugía, conducido por De Roth y col.,²⁰ que incluyó a pacientes diagnosticados de CG LA (T3-4, cualquier N o cualquier T, N+), que recibieron 3 ciclos de cisplatino y FU concomitante con RT. El tiempo libre de enfermedad a los dos y tres años fue del 57% y el 50%, respectivamente.

En los últimos años destaca el estudio MAGIC²¹, que incluyó a 503 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la UEG potencialmente resecables, con estadio II o superior. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir QT perioperatoria con epirubicina, cisplatino y FU (FU) (ECF) durante tres ciclos, antes y después de la cirugía, respecto a una segunda rama con cirugía sola. El grupo que recibió el tratamiento perioperatorio tuvo una mejor respuesta patológica (ypT1-ypT2) comparado con el grupo de la cirugía sola (51,7% respecto a 36,8%) y también una mayor tasa de resecciones curativas (79% respecto a 69%) (p = 0,02).

El tiempo libre de progresión (TLP) fue significativamente mejor en el grupo de QT ($p = 0,002$) y con relación a la SG a los 5 años también fue superior en el grupo de QT (36%) respecto al grupo de cirugía sola (23%), con un descenso del riesgo de muerte del 25%. Además, la QT preoperatoria no incrementó el índice de complicaciones quirúrgicas disfrutando de una tolerancia aceptable.

Por otra parte, el grupo francés ACCORD, en el estudio FFCD 9703,^{22,23} también publicó las ventajas de la QT perioperatoria con FU y cisplatino frente a la cirugía sola, respecto a SLP y SG en enfermedad gástrica resecable.

La quimioterapia perioperatoria con docetaxel, oxaliplatino y fluorouracilo/leucovorina (esquema FLOT) mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en pacientes afectados de cáncer gástrico potencialmente resecable en comparación con el tratamiento estándar (epirubicina, cisplatino y fluorouracilo o capecitabina [ECF/ECX]). FLOT4 es un estudio multicéntrico, aleatorizado y de fase III realizado en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico o de la unión esófago-gástrica (UEG) resecable (cT2-4/cualquier N o cualquier T/cN+). Los pacientes incluidos (716) fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos preoperatorios y 3 postoperatorios de ECF/ECX (360 pacientes) o 4 ciclos preoperatorios y 4 postoperatorios de FLOT (356). El 91% y el 37% de los pacientes tratados con ECF/ECX y el 90% y el 46% de los tratados con FLOT completaron el tratamiento preoperatorio y postoperatorio previstos. Después de una media de seguimiento de 43 meses, la media de supervivencia global fue de 35 meses con ECF/ECX y de 50 meses con FLOT (HR 0,77; $p = 0,012$). La supervivencia global a 3 años fue del 48% para ECF/ECX y del 57% para FLOT. El esquema FLOT también mejoró de forma significativa la supervivencia libre de progresión $p = 0,004$ con una media de 30 meses respecto a los 18 meses con ECF/ECX. En cuanto a las complicaciones perioperatorias, fueron similares en ambos brazos. Se observaron más casos de náuseas y vómitos grado 3-4 con ECF/ECX y más casos de neutropenia grado 3-4 con el esquema FLOT.²⁴

Queremos puntualizar que en el caso de los T2N0 se reportan globalmente un 14% de T2 y un 22% de N0 y que, por lo tanto, no queda claro el porcentaje de T2N0. En el estudio MAGIC²¹ se incluyeron pacientes a partir de EII (El T2N0 es un EIB). Por lo tanto, consideramos que los datos que tenemos son insuficientes para indicar QT a todos los pacientes. No obstante, se puede valorar en comité de tumores la indicación individualizada en estos pacientes.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda siempre como primera opción la inclusión en un ensayo clínico.

Los pacientes con tumores localmente avanzados por técnicas de imagen o endoscopia (cT3-T4 o N+) son candidatos a QT NA:

- Primera elección: FLOT x 4 antes y después de la cirugía (nivel de evidencia IA).
- En pacientes no candidatos al triplete con FLOT por riesgo de toxicidad severa, la alternativa es ECF (nivel de evidencia IA).

Alternativa en pacientes no tributarios a recibir un triplete de quimioterapia debido a edad avanzada o comorbilidades: cisplatino-FU/carboplatino-FU IC 21 días (nivel de evidencia IIB).

Tabla 1. Estudios en neoadyuvancia-adyuvancia

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
16	Ajani 1993	II	CG potencialmente resecable	48	EAP (2 ciclos pre CIR y 3 ciclos post CIR)	Tasa cir. radical (CR0) y SG	RR 52% CR0 77% SG 15,5 m	
18	Rougier 1994	II	CG localmente avanzado no resecable	30	CISPLATINO + FU IC (entre 3 y 6 ciclos pre CIR)	Tasa cir. radical (CR0) y SG	RR 56% CR0 60% SG 16 m SG 1 a: 67% SG 2 a: 48% SG 3 a: 38%	
19	Wilke 1989	II	CG localmente avanzado no resecable	34	EAP (3 ciclos pre CIR y 3 ciclos post CIR)	Tasa cir. radical (CR0) y SG	RR 70% CR0 50% SG 18 m SG 2 a: 26%	
20	Roth 2003	I/II	CG localmente avanzado no resecable	19	CISPLATINO + FU (2 ciclos pre CIR) + RT	Tasa 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 ciclos pre CIR y 3 ciclos post CIR) vs cirugía sola	SG	RR 51% CR0 79 vs 69% SG 5 a: 36 vs 23% (p 0,009)	QT preoperatoria mejor que cirugía sola
22	Boige 2007 Ychou 2011 (ACCORD)	III	CG resecable	224	CISPLATINO + FU (2 ciclos pre CIR y 3 ciclos post CIR) vs cirugía 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 preoperatoria mejor que cirugía sola
24	Al-Batran 2017 (FLOT4)	III	CG/UGE resecable	716	FLOT (4 ciclos pre CIR y 4 ciclos post CIR) vs ECF/ECX (3 ciclos pre CIR y 3 ciclos 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: quimioterapia; CG: cáncer gástrico; FU: 5-fluorouracilo; CIR: cirugía; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; EAP: etopósido/doxorubicina/cisplatino.

3.2. Tratamiento adyuvante

La cirugía es el tratamiento de elección en el cáncer gástrico localizado pero, aunque las técnicas diseñadas son cada vez más precisas, el 60% de los pacientes operados recaen.

Con la intención de mejorar todos estos resultados se ha investigado la eficacia del tratamiento complementario con QT, RT o una combinación de ambas (QTRT).

Un factor limitante del tratamiento complementario es la situación clínica del paciente posquirúrgico. En el caso del paciente frágil (edad, comorbilidades, PS) es posible que no se pueda realizar ningún otro tratamiento tras la cirugía.

A. Quimioterapia adyuvante

Se extrapolan los resultados de los dos estudios asiáticos fase III que sí demuestran el beneficio de la quimioterapia adyuvante. El estudio CLASSIC,^{24,26–28} demuestra la eficacia de la adyuvancia con 8 ciclos de CAPOX adyuvante respecto a la observación después de la gastrectomía D2 en SLP. La supervivencia global estimada a 5 años de los pacientes tratados con QT fue del 78% IC 95% [74-82] y la de los pacientes del grupo observación del 69% IC 95% [64-73]. El estudio ACTS-GT demostró la superioridad de la fluoropirimidina oral S-1 (tegafur [profármaco de FU] con 5-cloro-2,4-dihidropirimidina y oxonato de potasio) en pacientes japoneses con cáncer gástrico localmente avanzado sometidos a una disección D2.²⁹ El estudio se cerró prematuramente porque se observaron diferencias significativas en la tasa de SG entre los grupos de estudio. No obstante, los datos de seguimiento mostraron que la SG a los 3 años era del 80,1% en el grupo S-1 y del 70,1% en el grupo de cirugía sola. Desgraciadamente, no hay estudios que comparen el esquema CAPOX vs S-1.

Se han publicado siete metaanálisis sobre el efecto del tratamiento adyuvante en el CG28–32 con diferentes resultados. Solo uno no demostró un beneficio en supervivencia y en otro se observó un pequeño beneficio en el límite de la significación estadística. En el resto se demostraron pequeños aumentos de supervivencia, principalmente en pacientes con ganglios positivos y con esquemas basados en 5-fluorouracilo.

Excepto el estudio liderado por el oncólogo catalán Dr. L. Cirera, publicado en el *Journal Clin Oncol* en 1999, en el que se demuestra la superioridad de administrar quimioterapia adyuvante con mitomicina y tegafur, no disponemos de ningún estudio reciente en población occidental bien diseñado y con suficiente poder estadístico que demuestre un beneficio en supervivencia.³⁰

B. Quimio-radioterapia adyuvante

Si se estudia la evolución de los pacientes con cáncer gástrico, se evidencia que el 60% padecen una recidiva y, de estos, en el 30% la recidiva es exclusivamente locorregional, incluso cuando se han tratado con una cirugía con intención curativa.³¹

“La esterilización del lecho quirúrgico” fue el objetivo que inspiró el estudio INT0116 (SWOG 9008). Se trataba de un estudio fase 3 publicado en 2001 con 582 pacientes afectados de cáncer gástrico y tumores de la unión esófago-gástrica, estadios Ib-IV, tratados con cirugía que comparaba la evolución de los pacientes tratados con radio-quimioterapia postoperatoria y los tratados exclusivamente con cirugía. Los autores demostraron que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad eran superiores cuando se realizaba el tratamiento combinado postoperatoriamente.³²

En el año 2012 se publicó un reanálisis de este estudio con un seguimiento de 10 años, en el que se objetivaba la persistencia del beneficio del tratamiento radio-quimioterápico postoperatorio en la mejora de la supervivencia global 1,32(95%IC; 1,10-1,60) $p = 0,0046$ y en la mejora de la supervivencia libre de recurrencia 1,51(95%IC; 1,25-1,83) $p < 0,001$. Este beneficio es más patente sobre todo en los pacientes con tumores T3-4 y/o N+. Pero también hay que destacar dos singularidades del trabajo: solo el 10% de los pacientes habían sido sometidos a una cirugía D2 y la mejora en la supervivencia no se evidenciaba en los pacientes con tumores difusos pobremente diferenciados.³³

El objetivo del estudio CALGB 80101 (Alliance) era buscar un esquema quimioterápico más efectivo que el 5FU-LV del INT-0116. Se trataba de un estudio fase 3 con 546 pacientes en el que se comparaba la evolución de los pacientes tratados con 5FU-LV combinado con radioterapia, con los tratados con ECF también combinado con radioterapia. No se evidenciaron diferencias entre ambos grupos, ni en OS (5a) HR 0,98(95%IC; 0,78-1,24) $p = 0,69$, ni en DFS (5a) HR 0,96(95%IC; 0,77-1,20) $p = 0,94$.³⁴

En el año 2012 se publicó el estudio ARTIST, que fue el primero que evaluó la efectividad del tratamiento radio-quimioterápico postoperatorio con el tratamiento quimioterápico adyuvante en 458 pacientes, todos ellos afectados de cáncer gástrico y tratados con cirugía D2. La estrategia quimioterápica consistió en la administración de 6 ciclos de capecitabina + cisplatino, mientras que la estrategia radio-quimioterápica se concretó en la administración de dos ciclos de capecitabina + cisplatino seguidos de radioterapia 45 Gy concomitante con capecitabina y, finalmente, 2 ciclos más de capecitabina más cisplatino.

No se demostraron diferencias significativas en DFS (3a) entre los dos grupos (78,2% XPRT vs 74,2% XP, $p = 0,0862$). No obstante, cuando se analizó el subgrupo de 396 pacientes con ganglios afectados, la DFS (3a) en el grupo XPRT era del 77,5% y en el grupo XP del 72,3% ($p = 0,036$). Por lo tanto, se puede concluir que añadir radioterapia al esquema QT tipo XP aumenta la DFS (3a) en los pacientes N+, HR 0,6965(95%IC; 0,47-0,99) $p = 0,0471$.³⁵

Posteriormente se realizó un reanálisis de este estudio en el que se valoró el impacto en la evolución de los pacientes con N+ teniendo en cuenta la ratio de ganglios infiltrados, pudiendo evidenciarse que en los pacientes con ratio N+ > 25%, la estrategia XPRT prolongaba significativamente la DFS respecto al tratamiento QT exclusivo tipo XP (HR 0,53; 95%IC: 0-31-0,90) $p = 0,020$, mejora que se extrapolaba incluso a la supervivencia global (HR 0,58; 95%IC: 0,34-1) $p = 0,052$.³⁶

Durante el mes de agosto de 2018 se publicó un estudio retrospectivo³⁷ que compara el tratamiento quimioterápico adyuvante con el tratamiento radio-quimioterápico adyuvante en el que se pone nuevamente en valor el papel del tratamiento combinado, sobre todo en los pacientes con una ratio de ganglios infiltrados $\geq 10\%$ (considerando que la media de ganglios estudiados era de 15). El tratamiento RTQT mejoraba la supervivencia en los pacientes con LNR 10-25% (HR 0,62; 95% IC; 0,46-0,83) y mucho más en los pacientes con LNR > 25% (HR 0,67(95% IC; 0,56-0,80).

Siguiendo este argumento, hay que destacar el estudio prospectivo observacional de Kim S. publicado en 2005 en el que se estudia la evolución de 990 pacientes, todos con cáncer gástrico y tratados con cirugía D2. Se analizan dos cohortes, una de 544 pacientes tratados con cirugía seguida de radio-quimioterapia adyuvante y la otra de 446 pacientes tratados con cirugía sin tratamiento adyuvante. Demuestra una reducción de la tasa de mortalidad del 20% en el grupo de pacientes tratados con radio-quimioterapia adyuvante. El beneficio también se manifiesta con un mejor control local y una mejor supervivencia libre de enfermedad (75,6 meses vs 52,7 meses; $p = 0,0160$).²⁸

El estudio CRITICS, publicado en abril de 2018, ha contribuido a situar el tratamiento radio-quimioterápico con mayor precisión en el marco de la estrategia de quimioterapia perioperatoria.

Este estudio fase III ha demostrado que el tratamiento radio-quimioterápico adyuvante después de la quimioterapia preoperatoria no mejora la supervivencia respecto a la quimioterapia adyuvante (43 meses vs 37 meses; $p = 0,9$).³⁸ También se han publicado tres metaanálisis con objetivos y resultados diversos.

En el año 2009, V. Valentini publicó un metaanálisis en el que demuestra que la radioterapia postoperatoria mejora la supervivencia a 3 y 5 años respecto a la cirugía exclusiva.³⁹ QiangDai publicó, en 2015, su análisis para valorar la eficacia del tratamiento radio-quimioterápico adyuvante versus quimioterapia adyuvante. Objetivó que el tratamiento combinado radio-quimioterápico mejora la DFS a 5 años y el control local, aunque esta mejoría no se traduce en una ventaja en supervivencia global.⁴⁰

Por último, Fiorica F publicó en 2018 un metaanálisis en el que demuestra que el tratamiento radio-quimioterápico adyuvante mejora la DFS(5a) respecto a la QT adyuvante y también tiene ventajas en supervivencia global (3a).⁴¹ Otro escenario que se plantea en el tratamiento adyuvante del cáncer gástrico es la actitud terapéutica con relación a la cirugía R1. En el año 2010, Dikken JL publicó un estudio retrospectivo en el que evaluó la supervivencia y el patrón de recidiva del conjunto constituido por los pacientes incluidos en dos estudios fase I/II y los pacientes reclutados en el ensayo fase 3 DutchGastricCancer Group Trial, que aleatorizó a los pacientes en linfadenectomía D1 versus linfadenectomía D2.

El análisis de esta colectividad de pacientes demuestra que el tratamiento radio-quimioterápico reduce un 16% la recidiva local en los pacientes tratados con una linfadenectomía D1. El tratamiento

combinado también reduce la recidiva local (6% versus 26%) y mejora la supervivencia global (2a) (66% versus 29%) en los pacientes tratados con cirugía R1.⁴²

Todos los estudios que hacen referencia a la estrategia terapéutica en R1 son retrospectivos. Entre ellos destacan dos análisis, de Gertler R y Stiekema J, en los que se demuestra que el tratamiento radio-quimioterápico postoperatorio tras de una cirugía R1 mejora la supervivencia respecto a la observación.^{43,44}

RECOMENDACIÓN

Se recomienda siempre como primera opción la inclusión en un ensayo clínico.

A. En pacientes **que NO han recibido neoadyuvancia**:

1. Resecciones R0 con linfadenectomías D2: se recomienda QT adyuvante con esquema capecitabina-oxaliplatino(CLASSIC).
2. Cuando la linfadenectomía es D1 y/o el margen R1 se recomienda QT/RT adyuvante con el esquema McDonald modificado (FU ic 200 mg/m²/d durante la RT).
3. En pacientes con pN+ las dos opciones (QT y QTRT) son válidas.
4. Los pacientes frágiles no tributarios de tratamiento con CLASSIC o MCDONALD debido a la edad, comorbilidad o estado general son candidatos a quimioterapia según el esquema mitomicina-tegafur (Cirera).

B. En pacientes **que han recibido neoadyuvancia** y no han progresado a la QT, se recomienda QT adyuvante con el mismo esquema de la neoadyuvancia.

Se recomienda QT/RT adyuvante, previa valoración individualizada en comité, especialmente en los siguientes casos:

- Cuando la resección sea **R1**.
- **En linfadenectomía D1** y afectación ganglionar (**pN2-3**) si la ratio N+ > 25%.
- En **linfadenectomía D2** y afectación ganglionar (**pN2-3**) si la ratio N+ > 25% **con otros factores de mal pronóstico** (ruptura capsular).

Tabla 2. Tratamiento perioperatorio

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
45	Paoletti JAMA 2010		Metaanálisis (17 estudios)	3.838	SG QT adyuvante vs cirugía	SG BENEFICIO SG HR: 0,82; IC95% 0,76-0,90; P < 0.001)	QT adyuvante aumenta SG	
30	Cirera J Clin Oncol 1999	III	Aleatorizado	148	IQ IQ + mitomicina c + tegafur	SG	31% vs 56% a 5 años p: 0,04	Aumento supervivencia del tratamiento adyuvante QT
46	Neri BMJ 2001	III	Aleatorizado	137	IQ Cir + E-AF-FU	SG	18 vs 31 m a 5 años p < 0,01	El tratamiento QT adyuvante aumenta SG
32,47	McDonald NEJM 2001 J Clin Oncol 2009	III	Aleatorizado	556	IQ IQ+ QT (FU bolo)-RT adyuvante	SG	Beneficio de SG: 41% vs 50% a 5 años	QTRT adyuvante superior a cirugía sola
28	Kim Int J Rad Oncol Biol Phys 2005	Observacional Retrospectivo		990	IQ D2 IQ + QT (FU bolo)-RT adyuvante	SG	Beneficio de SG: 62 m vs 93 m	QTRT adyuvante superior a cirugía sola
48	Dikken J Clin Oncol 2010	III	Aleatorizado	91	IQ IQ + QTRT (capecitabina vs cisplatino-capecitabina vs FU-AF)	Recurrencia local SG	Recurrencias: 5% vs 17% a 2 años p: 0,0015 SG 2 a: en r1: 29 vs 66% p: 0,002)	QTRT adyuvante aumenta recurrencia local en todos los pacientes y aumenta SG en R1
49	Fuchs Proc Am Soc Clin Oncol 2011	III	Aleatorizado	546	IQ + QTRT (FU ic) IQ + ECFx1 + RT (FU ic)+ ECF x 2	SG	50 respecto a 52% a 3 años p: 0,8	No hay diferencias en SG entre los dos esquemas de QTRT
27	Yung-Jue B., et al. 2012 CLASSIC	III	Aleatorizado, abierto	1.035	A: cir B: capecitabina + oxaliplatino	SLM	74% vs 59% (HR 0,56 (0,44-0,72) p < 0,0001	
35	Jeeyun J. et al. 2012 ARTIST	III	Aleatorizado, abierto	485	A: Capecitabina + cisplatino (CAPOX) B: CAPOX (2 ciclos) RT (45Gy) + capecitabina CAPOX (2 ciclos)	ILM	78,2% vs 74,2% p = 0,0862	

QT: quimioterapia; QTRT: quimioterapia y radioterapia; RT: radioterapia; cir: cirugía; IC: infusión continua; IQ: cirugía; SG: supervivencia global; FU: 5-fluorouracilo; E: epirubicina; AF: ácido folínico; m: meses; XP: capecitabina-cisplatino.

3.3. Tratamiento del cáncer gástrico avanzado metastásico

A. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La mayoría de pacientes con CG son diagnosticados con la enfermedad avanzada o cuando el tumor es irreseccable. Muchos de los pacientes diagnosticados de CG avanzado presentan un deterioro grave del estado general, a menudo con comorbilidades, lo que puede plantear dudas sobre el posible beneficio de un tratamiento de QT.

Diferentes estudios aleatorizados prospectivos fase III han evaluado el impacto de la QT respecto al mejor tratamiento sintomático de soporte (MTS). En este sentido, se ha demostrado que la QT supone un beneficio en términos de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión y calidad de vida, y que hay que iniciar el tratamiento en el momento del diagnóstico de la enfermedad.⁵⁰⁻⁵² El metaanálisis de Wagner y col.⁵³ demostró que la QT aumenta significativamente la SG en comparación con el mejor tratamiento de soporte (MTS) (HR: 0,3 [0,24-0,55]), lo que se traduce, en cifras absolutas, en una SG de 9 meses de media. Pero hay que tener en cuenta que este metaanálisis no incluía tratamientos de segunda y tercera línea, que actualmente sabemos que también ofrecen un beneficio en términos de SG y calidad de vida.

Hoy se acepta como estándar, dados los datos de eficacia y toxicidades asociadas, la combinación con un agente platinado y una fluoropirimidina como base de la primera línea de tratamiento con QT.⁵⁴

La elección depende del perfil del enfermo, el estado general y las comorbilidades. En todo caso es indispensable disponer de la determinación de HER2 (ver sección "Tratamiento según perfil molecular").

Tabla 3. Principales estudios fase III en primera línea de enfermedad avanzada con QT^{16,55-63}

Diseño	Estudio	Número de pacientes	Brazos de tratamiento	Supervivencia global (meses)	Riesgo relativo
No inferioridad	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
Superioridad	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: quimioterapia; ECF: epirubicina; C o P: cisplatino; O: oxaliplatio; F o FU: 5-fluorouracilo; X: capecitabina; S1: S1; D: docetaxel; I: irinotecán; FOLFIRI: irinotecán más 5-fluorouracilo más leucovorin; FLO: FU en IC 24 h; AF y oxaliplatio c/2 semanas; FLP: FU infusión de dos horas; AF y cisplatino c/ 2 semanas x 6 + 2 descanso; HR: riesgo relativo (del inglés, *hazard ratio*).

En esta guía nos centramos en explicar los estudios occidentales que se describen a continuación:

- El estudio multicéntrico internacional de fase II/III V325 comparó el esquema DCF (docetaxel/cisplatino/FU) con FP (cisplatino/FU) en 445 pacientes.⁵⁸ Se observaron diferencias significativas en la variable principal de eficacia del estudio, la SLP, así como en la SG y en la TR a favor del esquema DCF. Pero, en cuanto a toxicidad, DCF fue más tóxico y provocó mayor incidencia de neutropenia de grados 3 y 4 (29% respecto a 12%).
- El estudio fase III de no inferioridad ML 17032⁶⁴ comparó el uso de dobletes con cisplatino y FU respecto a cisplatino y capecitabina. Se aleatorizaron 316 pacientes a recibir cisplatino combinado con capecitabina (XP) o con FU (FP). El objetivo principal era la SLP. La mediana de SLP para XP y FP fue de 5,6 meses y 5 meses, respectivamente. La mediana de SG también fue comparable, con 10,5 meses para XP respecto a 9,3 meses para FP, pero se objetivó una tasa superior de respuestas en la rama con capecitabina (41% respecto a 29%). Los perfiles de toxicidad fueron similares para ambos grupos, excepto el eritema palmoplantar, que fue más frecuente en la rama XP.

- En el estudio REAL-2,^{25,55} el esquema considerado estándar es el ECF, sobre la base de estudios previos.⁶⁵ El estudio aleatorizó 1.002 pacientes a cuatro esquemas de tratamiento: ECF (epirubicina, cisplatino y FU), ECX (epirubicina, cisplatino y capecitabina), EOX (epirubicina, oxaliplatino y capecitabina) y EOF (epirubicina, oxaliplatino y FU). El objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad en SG entre los tripletes que contenían capecitabina comparados con los de FU y entre los tripletes con oxaliplatino respecto a los de cisplatino. Este objetivo se alcanzó tanto en la comparación de capecitabina respecto a FU como en la de oxaliplatino respecto a cisplatino. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP y TR, pero el triplete EOX demostró mejorar significativamente la SG respecto a la ECF (11,2 meses con EOX versus 9,9 meses con ECF $p < 0,02$). Se observaron diferencias en el perfil de toxicidad de estos esquemas pero, en general, todos fueron bien tolerados. También hay que tener en cuenta que el diagnóstico del 30-35% de los pacientes incluidos en el estudio era cáncer de esófago distal y que, por lo tanto, posiblemente no compartían las mismas características biológicas.
- Okines y col.⁶⁶ desarrollaron un metaanálisis de los estudios REAL-2 y ML17032 para evaluar las combinaciones con capecitabina y fluorouracilo en el tratamiento del cáncer esófago-gástrico avanzado. Se incluyeron todos los pacientes aleatorizados en ambos estudios ($n = 1.318$). Se calcularon las HR de SG y SLP por regresión de Cox multivariante y las tasas de respuesta objetivas por regresión logística. La SG fue superior en los pacientes tratados con combinaciones con capecitabina que en los tratados con FU: HR 0,87 (0,77-0,98, $p = 0,02$). Un PS pobre, la edad < 60 años y la enfermedad metastásica se establecieron como factores predictivos independientes de baja supervivencia. No se encontraron diferencias en SLP entre los grupos de tratamiento. Los pacientes evaluables tratados con combinaciones con capecitabina fueron más propensos a tener una respuesta objetiva que los tratados con FU: HR 1,38 (1,1-1,73, $p = 0,006$).
- Combinaciones con irinotecán: el estudio de fase III V306 comparó la combinación de irinotecán con FU y ácido fólico (AF) con el esquema PF en 333 pacientes.⁵⁹ No hubo diferencias estadísticamente significativas en SLP y SG, pero comparado con IF, PF se asoció a un mayor número de muertes tóxicas, suspensión de tratamientos por toxicidad, neutropenia severa, trombocitopenia y estomatitis, si bien la diarrea de grados 3 y 4 fue más habitual en el grupo de IF. Por otra parte, el estudio de Guimbaud demuestra la equivalencia del régimen FOLFIRI respecto a ECF, con un mejor perfil de toxicidad.⁶²
- Combinaciones con oxaliplatino: el estudio alemán de fase III AIO, liderado por Al-Batran y col., evaluó la sustitución de cisplatino por oxaliplatino.⁶³ Se aleatorizaron 220 pacientes a recibir FU en IC de 24 horas, AF y oxaliplatino (FLO) cada dos semanas o bien FU en IC de 24 horas, AF y cisplatino cada dos semanas durante 6 semanas seguido de 2 semanas de descanso (FLP). El estudio no consiguió cumplir el objetivo de demostrar una mejora de la variable principal de eficacia, la SLP, con el esquema FLO respecto a FLP ni tampoco demostró una mejoría en la SG (variable secundaria de eficacia). Ambos esquemas fueron generalmente bien tolerados,

pero FLO produjo más neuropatías de grado 3/4 y transaminitis, mientras que FLP provocó mayor toxicidad hematológica, náuseas y vómitos, acontecimientos tromboembólicos y alopecia. En el análisis de subgrupos, en pacientes mayores de 65 años FLO logró mejor TR (41,3% respecto a 16,7%), SLP (6 meses respecto a 3,1 meses) y SG (13,9 respecto a 7,2 meses).

- El estudio FLAGS⁶⁷ comparó S-1 y FU IC en combinación con cisplatino (CS respecto a FP), pero empleando dosis reducidas por toxicidad limitante de dosis (diarreas grado 3/4) respecto a otros ensayos de fase I japoneses. El estudio incluyó a 1.053 pacientes y su objetivo principal fue la SG con CS. Los resultados concluyeron que no existían diferencias estadísticamente significativas en la SG entre ambos brazos de tratamiento y tampoco en la SLP). En cuanto a seguridad, los pacientes del brazo de CS presentaron menor incidencia de neutropenia de grado 3-4, estomatitis, hipopotasemia y muertes relacionadas con el tratamiento, comparado con el brazo de FP.⁶⁸

En resumen, la QT aumenta significativamente la supervivencia en comparación con el MTS. No obstante, se ha demostrado que con la QT en combinación se obtienen mejores resultados que con FU en monoterapia. La combinación más aceptada, tanto por eficacia como por perfil de toxicidad, es un doblete basado en un agente platinado y una fluoropirimidina.

Dado el perfil de toxicidad del régimen TPF del estudio V325, este tiene que quedar reservado a los pacientes con CG metastásico en primera línea de tratamiento que requieran una respuesta rápida, siempre que mantengan un PS 0-1 y con baja comorbilidad, y como alternativa a la primera opción basada en el doblete que se ha mencionado previamente.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda siempre como primera opción la inclusión en un ensayo clínico.

En pacientes con enfermedad avanzada /metastásica HER2 negativos, primera línea:

- Primera opción: basada en la combinación de platino y fluoropirimidinas (nivel de evidencia IA): EOX o cisplatino-capecitabina.
- En pacientes con contraindicación a capecitabina: PF (nivel de evidencia IA).
- En caso de contraindicación al cisplatino y/o pacientes frágiles (enfermos de edad o con insuficiencia renal): FOLFOX o CAPOX, en función de la tolerancia oral (nivel de evidencia IIIB). Alternativa en pacientes con neuropatía periférica: carboplatino-5-fluorouracilo (nivel de evidencia IIB).
- Si se necesita una respuesta rápida en pacientes jóvenes y/o sin comorbilidades, con oclusión alta y necesidad de respuesta rápida: TPF (nivel de evidencia IA).

A.1. PAPEL DE LOS AGENTES CONTRA NUEVAS DIANAS EN EL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO/METASTÁSICO

En cuanto a la incorporación de agentes diana al tratamiento del CG, hay que mencionar el papel de los anticuerpos anti-HER2 y de los anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR).

Terapia anti HER2

En CG se ha objetivado la sobreexpresión y/o amplificación de HER2 en un 10-40% de los casos, con concordancia entre la sobreexpresión por inmunohistoquímica y la amplificación per FISH. La expresión varía según la localización y la histología y es muy superior en tumores de UEG y de tipo intestinal que en los CG y difusos. La sobreexpresión de HER2 es un factor pronóstico independiente que se correlaciona con una pobre supervivencia y con la sensibilidad a trastuzumab. Por otra parte, la sobreexpresión de EGFR, VEGFR y HER2/neu se asocia a un peor pronóstico en pacientes con CG y esofágico.^{69,70}

La incorporación del trastuzumab a la primera línea del tratamiento del CG metastásico está definida por el estudio ToGA,⁷¹ un ensayo de fase III, abierto, que comparó la combinación de cisplatino y FU/capecitabina con y sin la adición de trastuzumab. De un total de 3.807 pacientes con CG o de UEG metastásico seleccionados, el 22% eran HER/neu positivos, por lo que fueron aleatorizados 594 pacientes. El estudio demostró un beneficio significativo a favor de la combinación con trastuzumab en TR, SLP y SG. Un análisis exploratorio posterior mostró que el beneficio en SG era mayor en pacientes con una alta expresión de HER2 (IHQ 2+ y FISH+ o IHQ 3+) en comparación con los de baja expresión de HER2 (IHQ 0 o 1+ y FISH+) (16 respecto a 11,8 meses). De forma similar, el análisis *post hoc* del SLP mediante la regresión múltiple de Cox demostró diferencias significativas favorables al subgrupo

IHC 3+/FISH+ con una mejor SLP (7,6 respecto a 5,5 meses) en comparación con las categorías IHC 0/FISH+ ($p = 0,0008$), IHC 1+/FISH+ ($p = 0,0008$) e IHC 2+/FISH+ ($p = 0,0002$).

En los pacientes no candidatos o con contraindicación de cisplatino y/o en caso de intolerancia a la vía oral, de acuerdo con varios estudios FII (1, 2, 3), hay que utilizar dobletes con CAPOX-trastuzumab o FOLFOX-trastuzumab.⁷²⁻⁷⁴

Basado en la eficacia en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo, el estudio FIII Jacob evaluó la eficacia de añadir pertuzumab a trastuzumab + quimioterapia en el tratamiento del cáncer gástrico o de la UEG metastásico HER2 positivo, pero el estudio falló en su objetivo primario dado que no demostró un aumento de supervivencia en la rama de pertuzumab.⁷⁵

RECOMENDACIÓN

Se recomienda siempre como primera opción la inclusión en un ensayo clínico.

En pacientes con enfermedad avanzada/metastásica, que sobreexpresen HER2 IHC 3+ (o IHC 2+ FISH +):

Primera opción: cisplatino-FU-trastuzumab o cisplatino-capecitabina-trastuzumab (nivel de evidencia IA).

En los pacientes HER2 (+) no candidatos a trastuzumab se recomienda seguir el algoritmo de tratamiento de los pacientes HER2 (-), es decir, tratamiento con dobletes o tripletes incluyendo FU, cisplatino con o sin antraciclinas, así como esquemas con irinotecán o docetaxel.

Otras terapias dirigidas

Múltiples estudios fase II y III han evaluado el beneficio de incorporar agentes diana al tratamiento del CG metastásico, pero la mayoría han sido negativos (ver tabla).

Tabla 4. Estudios con anti HER2 en primera línea de tratamiento del cáncer gástrico avanzado metastásico

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
71	Bang, Y.J. <i>Lancet</i> 2010 ToGA	Fase III	Aleatorizado	594	Capecitabina y cisplatino. o fluorouracilo y cisplatino. c/3 semanas x 6 ciclos con o sin combinación con trastuzumab por vía intravenosa.	SG	Resultados QT + trastuzumab en comparación con quimioterapia sola TR 47,3% vs 34,5%, p = 0,0017), SLP (6,7 vs 5,5 meses, p = 0,0002) y SG (13,8 vs 11,1 meses, p = 0,0046; HR 0,74) IC 95% 0,60-0,91, p = 0,0046).	Trastuzumab en combinación con la quimioterapia se puede considerar como una nueva opción estándar para los pacientes con HER2 positivo avanzado o CG o UEG.
75	Taberero.J <i>Lancet Oncol</i> 2018 Jacob	Fase III	Aleatorizado	780	Pertuzumab + trastuzumab + CP/CX vs placebo + T + CP/CX	SG	SG:17,5 m con pertuzumab y 14,2 m en el grupo control HR0,84 [95% CI 0,71-1,00] p = 0,057	Añadir pertuzumab al tratamiento no aumenta la SG en el CG avanzado.
72	RyuMH <i>Eur J Cancer</i> 2015	Fase II		55	Trastuzumab + capecitabina + oxaliplatino	TR SLP SG	TR: 67% SLP: 9.8 m SG: 21 m	La combinación de trastuzumab y CAPOX es bien tolerada y efectiva en CGA.
73	GongJ <i>BMC</i> 2016	Fase II	Prospectivo	51	Trastuzumab + capecitabina + oxaliplatino	TR SLP SG	TR: 66,7% SLP: 9,2 m SG: 19,5 m	La combinación de trastuzumab y CAPOX es bien tolerada y efectiva en CGA.
76	Logic	Fase III	Prospectivo aleatorizado	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	Diferencia en SG no significativa.
74	Soularue E <i>Bull Cancer</i> 2015	Fase II	Retrospectivo	34	Trastuzumab + 5-Fu/ capecitabina + oxaliplatino	TR SLP SG	TR: 41% SLP: 9 m SG: 17,3 m	Las combinaciones folfox/capox y trastuzumab son efectivas y con una toxicidad aceptable en CGA.

DCF: docetaxel/cisplatino/FU; FP: cisplatino/FU; LA: localmente avanzado; M: metastásico; NS: no significativas; QT: quimioterapia; QTRT: quimioterapia-radioterapia; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; AF: ácido folínico; FU: 5-fluorouracilo; VP-16: etopósido; FU: 5-fluorouracilo; m: meses.

B. SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y POSTERIORES

La segunda línea de tratamiento del cáncer gástrico consigue una supervivencia global de entre 5 y 6 meses comparada con los dos meses de BSC (Cougar/Kang/AIO).⁷⁷⁻⁷⁹

Hasta 2011, el único estudio del que se disponía era el realizado por el grupo alemán AIO,⁷⁸ que comparó en un estudio de fase III, multicéntrico, el tratamiento con irinotecán respecto a MTS. Incluyó pacientes con CGm o de UEGm o LA que habían progresado durante o antes de los 6 meses de la primera línea de QT y con un ECOG-PS 0-2. Después de 4 años aproximadamente, el estudio fue cerrado debido al escaso reclutamiento de tan solo 40 pacientes. Se produjo una mejora de los síntomas relacionados con el tumor en el 50% de los pacientes del brazo de tratamiento y en el 7% de los controles. El HR de muerte fue de 0,48 (95%CI 0,25-0,92) en el brazo de irinotecán ($p = 0,012$) y la SG de 4,0 meses respecto a 2,4 meses.

Actualmente disponemos de mayor evidencia con la publicación del estudio COUGAR-02, en 2014, en población occidental, y el estudio de KANG, en población asiática. El estudio COUGAR-02 es una fase III en el que 168 pacientes PS0-2 se randomizaron a recibir docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 21 días respecto a MTS. El objetivo principal del estudio era la SG. El docetaxel se asoció a mayor incidencia de neutropenia G3-4, infección y neutropenia febril (7% vs 0%). Con una media de seguimiento de 12 meses, la media de SG del grupo de docetaxel fue de 5,2 meses vs 3,6 meses del grupo control con HR 0,67(95%CI 0,49-0,92) $p = 0,01$ con beneficio estadísticamente significativo en la disfagia y el control del dolor abdominal.

El estudio de Kang, publicado en 2012, randomizó a 199 pacientes a recibir docetaxel a dosis de 60 mg/m² cada 21 días o irinotecán 150 mg/m² cada 14 días a criterio del investigador respecto a MTS. El criterio de valoración principal fue la SG, con 5,3 meses de los pacientes tratados con quimioterapia versus 3,8 meses del grupo control (HR: 0,657; 95% CI, 0,485 a 0,891 $P = 0,007$), sin que se observaran diferencias en cuanto a supervivencia entre los pacientes que habían recibido docetaxel y los que habían recibido irinotecán (5,2 meses vs 6,5 meses; $p = 0,116$). En el mismo sentido se ha publicado el WJog 4007 Trial,⁸⁰ que compara irinotecán y paclitaxel sin diferencias en supervivencia ni en tasa de respuesta con mejor perfil de seguridad para taxol.

Un reciente metaanálisis que incluye a 410 pacientes reporta disminución del riesgo de muerte por cáncer con HR de 0,64 (0,52-0,79 con la administración de irinotecán o docetaxel).⁸¹

Siguiendo los resultados de la primera línea de tratamiento, se han intentado incorporar a diferentes ensayos clínicos fármacos antidiana para tratar de mejorar estos resultados negativos con anti HER2 (estudio Tytan taxol+/-lapatinib), anti EGFR (estudio COG) e inhibidores de M-TOR (estudio Granite).

En la segunda línea de tratamiento tenemos evidencia de terapia dirigida anti VEGF. Ramucirumab está indicado por la FDA, la EME y la AEMP, siendo el primer fármaco con indicación para la segunda línea de tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado dirigido contra diana. Ramucirumab se ha aprobado en monoterapia y en combinación con paclitaxel en pacientes que hayan recibido en primera línea un régimen de platino y/o fluoropirimidina sobre la base de dos estudios fase III aleatorizados y con doble ciego (estudios REGARD y RAINBOW), en los que el objetivo principal era la supervivencia global.

La eficacia de ramucirumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado que han progresado a una primera línea de quimioterapia con platino o fluoropirimidas se basa en el estudio REGARD, en el que 375 pacientes con ECOG 0-1 se randomizaron a recibir ramucirumab 8 mg/kg cada 2 semanas respecto a MTS, dado que en el momento del diseño no se disponía de un estándar de tratamiento para la segunda línea en cáncer gástrico avanzado.

Ramucirumab en monoterapia demostró una diferencia estadísticamente significativa de 1,4 meses en la mediana de SG, 5,2 meses vs 3,9 meses con HR = 0,776 (95% CI 0,60-0,99 p 0,047).

La eficacia de ramucirumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado que han progresado a una primera línea de quimioterapia con platino y fluoropirimidinas se fundamenta en el estudio RAINBOW, en el que se randomizaron 665 pacientes con ECOG 0-1 a recibir la combinación de ramucirumab 8 mg/kg los días 1 y 15 + paclitaxel 80 mg/m² los días 1, 8,15/28 respecto a placebo los días 1 y 15 + paclitaxel 80 mg/m² los días 1, 8,15/28.

Ramucirumab en combinación con paclitaxel demostró una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de SG de 2,2 meses, 9,6 meses en el brazo experimental vs 7,4 meses en el brazo control, con HR = 0,807 (95% CI 0,678-0,96 p 0,016).

En cuanto a la calidad de vida, los resultados obtenidos son similares en ambos brazos de tratamiento, con una ligera tendencia a mejores resultados a favor de ramucirumab + paclitaxel.

Hay que tener en cuenta que en ninguno de los ensayos clínicos se han estudiado biomarcadores potenciales predictores de respuesta, como el VEGFR2, VEGF o el HER2, para identificar aquellos que puedan permitir seleccionar la población que más pueda beneficiarse de un tratamiento con ramucirumab.

La Comisión Farmacoterapéutica de Medicación Hospitalaria considera ramucirumab en combinación con paclitaxel como fármaco de uso excepcional en el tratamiento del cáncer gástrico o de la UGE avanzado con progresión después de quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina. La

consideración de uso excepcional de ramucirumab en combinación con paclitaxel se fundamenta en criterios de eficiencia. Este dictamen se revisará en caso de que la compañía responsable acepte un acuerdo económico que mejore la relación de coste/efectividad del fármaco en esta indicación a un nivel aceptable para la sostenibilidad del sistema sanitario público.⁸²

Gracias al manejo multidisciplinar, los pacientes llegan en mejores condiciones clínicas cuando progresan a la segunda línea de tratamiento que ha facilitado el diseño de ensayos clínicos en tercera línea.

Actualmente disponemos de dos ensayos en tercera línea de tratamiento, excluidos los ensayos con inmunoterapia, que se comentan en un apartado posterior.

- En 2016 se publicaron los resultados de apatinib, que confirman la eficacia de la terapia antiangiogénica en la enfermedad metastásica avanzada. Apatinib es un anti-VEGFR-2 que se ha evaluado en un estudio fase III randomizado contra placebo. Se incluyeron 267 pacientes que habían recibido por lo menos 2 líneas de tratamiento, objetivándose un aumento significativo en supervivencia global de 6,5 meses con apatinib vs 4,7 meses con placebo (HR 0,70; IC 95% [0,537-0,937], p 0,015) y supervivencia libre de progresión de 2,6 meses vs 1,8 meses respectivamente (HR 0,44 IC95% % [0,33-0,59] p < 0,001. La toxicidad G3-4 más frecuente no hematológica fue enfermedad palmoplantar, proteinuria e hipertensión arterial. Pero hay que tener en cuenta que este estudio se realizó en un 100% de población asiática.
- En el ámbito occidental, en el ESMO-GI 2018 se presentaron los resultados del estudio TAGS, una fase III randomizado 2:1 donde se evalúa la eficacia de TAS-102 en pacientes que han recibido previamente dos o más líneas previas con fluoropirimidinas, platino, taxanos y/o irinotecán y son refractarios a la última línea de tratamiento y recientemente se han publicado sus resultados en *Lancet Oncol*.⁸³ 507 pacientes se randomizaron 2:1 a recibir TAS102 vs placebo. Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas, con un 71% de pacientes con ADC gástrico y un 28%-29% de UEG, y el 63% de los pacientes del grupo experimental habían recibido más de 3 líneas de tratamiento vs 62% en el grupo placebo. Se objetiva un aumento estadísticamente significativo de la SG (objetivo principal del estudio) de 5,7 meses con TAS-102 vs 3,6 del grupo placebo, HR 0,69 IC 95% [0,56–0,85] p 0,0003; a los 12 meses el 21% del grupo experimental (31 pacientes) vs 13% del grupo control (10 pacientes) estaban vivos. Asimismo, se reporta un aumento de la supervivencia libre de progresión de 2 meses en el grupo tratado con TAS-102 vs 1,8 meses del grupo placebo (HR 0,57 [95% CI 0,47-0,70]; p < 0,0001. Como objetivo secundario se ha objetivado un aumento significativo en la tasa de control de la enfermedad 44% vs 14% y un tiempo más largo hasta el deterioro del PS a 2 o superior a favor del grupo experimental (4,3 meses vs 2,3 meses HR 0,69 [0,56-0,85] p 0,0005).

En cuanto a toxicidad, las más frecuentemente reportadas fueron neutropenia (34%), anemia (19%) y leucopenia (9%) en los pacientes con TAS-102 y dolor abdominal (9%), deterioro del estado general (9%) y anemia (8%) en el grupo placebo.

507 pacientes se randomizaron 2:1 a recibir TAS102 vs placebo. Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas, con un 71% de pacientes con ADC gástrico y un 28%-29% de UEG y el 63% de los pacientes del grupo experimental habían recibido más de 3 líneas de tratamiento vs 62% en el grupo placebo. Se objetiva un aumento estadísticamente significativo de la SG (objetivo principal del estudio) de 5,7 meses con TAS-102 vs 3,6 del grupo placebo, HR 0,69 IC 95% [0,56–0,85] p 0,0003; a los 12 meses, el 21% del grupo experimental (31 pacientes) vs 13% del grupo control (10 pacientes) estaban vivos. Se reporta asimismo un aumento de la supervivencia libre de progresión de 2 meses en el grupo tratado con TAS-102 vs 1,8 meses del grupo placebo (HR 0,57 [95% CI 0,47-0,70]; p < 0,0001. Como objetivo secundario se han objetivado un aumento significativo de la tasa de control de la enfermedad 44% vs 14% y un tiempo más largo hasta el deterioro del PS a 2 o superior a favor del grupo experimental (4,3 meses vs 2,3 meses HR 0,69 [0,56-0,85] p 0,0005).

En cuanto a toxicidad, las más frecuentemente reportadas fueron neutropenia (34%), anemia (19%) y leucopenia (9%) de los pacientes con TAS-102 y dolor abdominal (9%), deterioro del estado general (9%) y anemia (8%) en el grupo de placebo.

Tabla 5. Estudios en segunda línea de tratamiento del cáncer gástrico avanzado metastásico

Ref.	Autor	Diseño	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
78	Thuss-Patience <i>et al.</i> 2011 (AIO)	Fase III, aleatorizado	40	Irinotecán en monoterapia vs mejor terapia de apoyo		RP: 0% SG: irinotecán 4,0 meses (95% CI 3,6-7,5), brazo B: 2,4 meses (95% CI 1,7-4,9)	SG estadísticamente significativa para CPT-11 ante BSC (p = 0,0027)
84	Lee y col. 2008	Fase II	49	Docetaxel 75 mg/m ² c/ 3 semanas hasta progresión o toxicidad		16,3 R (N = 1) TTP: 2,5 DR: 4,7 meses SG: 8,3 meses	Pacientes previamente tratados con fluorouracilo, platino
85	Jo y col. 2007	Retrospectivo. Pacientes previamente tratados con fluorouracilo, platino	154	Docetaxel 75 mg/ m ² c/ 3 semanas hasta progresión o toxicidad		RG: 14% (n = 86) RC: (n = 1) RP: 12,8% (n = 11) (n = 25) TTP: 2,6 meses DR: 5,6 meses SG: 7,2 meses	
77	COUGAR-02	Fase III, multicéntrico abierto	168	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 (ciclo 21 días) (n = 84) vs MTS (n = 84)	SG	D: 5,2 meses; MTS: 3,6 meses HR = 0,67, IC 95%, 0,49-0,92	ECOG 0-2
79	Kang JH 2012	Fase III randomizado prospectivo, multicéntrico, randomizado, abierto	202	Docetaxel 60 mg/m ² cada 3 sem o irinotecán 150 mg/m ² cada 2 sem (n = 133) vs MTS (69)	SG	D/Y = 5,3 meses; MTS: 3,8 meses HR = 0,66, IC 95%, 0,48-0,89	ECOG 0-1
80	Hironaka 2013	Fase III randomizado prospectivo, multicéntrico, abierto	119	Paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 (ciclo 28 días) (n = 108) Irinotecán 150 mg/m ² días 1 y 15 (ciclo 28 días) (n = 111)	SG	P = 9,5 meses; I: 8,4 meses 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, aleatorizado (1:1), doble ciego	665	Ramucirumab 8 mg/kg días 1, 15 + paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 (ciclo 28 d) (n = 330) vs placebo + paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 (ciclo 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	Aumento estadísticamente significativo de SG para ramucirumab + paclitaxel vs placebo + paclitaxel ECOG 0-1

Ref.	Autor	Diseño	n	Tratamientos (<i>experimental/comparador</i>)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
87	Fuchs CS <i>et al. Lancet</i> 2014 Regard	Fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego	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)	Aumento de SG estadísticamente significativo por ramucirumab + MTS vs placebo + MTS ECOG 0-1
88	Tabernero <i>et al.</i> TAGS	Fase III	507	TAS 102 (FTD/TPI) vs placebo	SG	SG: 5,7 vs 3,6 (m) Tasa a los 6 m 47% y 33% Tasa a los 12 m 21% y 13%	
89	Jin Li 2016	Fase III aleatorizado, doble ciego	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 = irinotecán; DCF: docetaxel/cisplatino/FU; FP: cisplatino/FU; LA: localmente avanzado; M: metastásico; NS: no significativas; QT: quimioterapia; QTRT: quimioterapia-radioterapia; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; AF: ácido folínico; VP-16: etopósido; FU: 5-fluorouracilo; m: meses; MTS: mejor terapia de soporte.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda siempre como primera opción la inclusión en un ensayo clínico.

Tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico o de UEG avanzado o metastásico en pacientes con buen PS:

Primera opción: docetaxel 75 mg/m² cada 21 d o paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8,15/28 si no han recibido taxanos en primera línea (nivel de evidencia IA).

Segunda opción: si han sido tratados previamente con taxanos, irinotecán en monoterapia (nivel de evidencia IA).

C. INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se ha incorporado con resultados excelentes al tratamiento de muchos tipos de tumores (melanoma, cáncer de pulmón...) y se está introduciendo en otros en los que se está pendiente de nuevos resultados como, por ejemplo, el cáncer gástrico.^{90,91}

Ya es conocida la relación de interacción entre el sistema inmunitario y la célula tumoral, por lo que, previamente a obtener resultados definitivos, los subtipos moleculares de cáncer gástrico que parecen más sensibles a agentes inmunoterápicos son el subtipo con inestabilidad de microsatélites (MSI) y el subtipo con virus de Epstein-Barr positivo (EBV), dadas sus características.

Disponemos de un ensayo clínico fase Ib, el KEYNOTE 012, de pembrolizumab (anti-PD1) en varios cánceres sólidos. Este estudio incluía a 39 pacientes con cáncer gástrico, en el 22% de los cuales se observó una respuesta global. La mayoría de los pacientes de este grupo habían progresado a ≥ 2 tratamientos previos y el resultado de supervivencia global fue de 11 meses.⁹²

El estudio clínico fase II KEYNOTE 059, de pembrolizumab con dos cohortes (pacientes que habían progresado a ≥ 2 tratamientos previos, cohorte 1, y pacientes sin tratamiento previo, cohorte 2), mostró, según los resultados disponibles de la cohorte 1, una tasa de respuesta del 16% en pacientes con PD-L1 positivo. Según los resultados del estudio, la FDA aprobó el pembrolizumab para pacientes con cáncer gástrico recurrente o avanzado con PD-L1 positivo, que anteriormente habían recibido ≥ 2 regímenes de quimioterapia.⁴⁹

Hay tres ensayos clínicos fase III de pembrolizumab actualmente en curso que aportarán más datos. El KEYNOTE 061 compara la eficacia de pembrolizumab y paclitaxel como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado con PD-L1-positivo. El KEYNOTE 062 incluye a pacientes HER2 negativos y PD-L1 positivos y estos últimos son aleatorizados a recibir tratamiento con pembrolizumab versus pembrolizumab + quimioterapia (platino + fluoropirimidina) o quimioterapia

(platino + fluoropirimidina). Y, por último, el ensayo KEYNOTE 063 compara la eficacia del tratamiento con pembrolizumab y con paclitaxel en pacientes asiáticos PD-L1 positivos con cáncer gástrico avanzado que han progresado a una primera línea con una combinación de fluoropirimidina/platino.^{93,94}

Nivolumab también ha sido estudiado en cáncer gástrico. ATTRACTION-2 fue el primer estudio aleatorizado, fase III, en población asiática que demostró la eficacia de nivolumab en pacientes con cáncer gástrico no resecable o recurrente. En este estudio, 493 pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento estándar (> 2 líneas de tratamiento) se asignaron aleatoriamente para recibir nivolumab o placebo, observándose un OS significativamente superior en los pacientes tratados con nivolumab (5,26 meses versus 4,14 meses, HR 0,63; IC 95%: 0,50-0,78; P < 0,001) con una TR del 11%.⁹⁵

Disponemos de un ensayo fase I/II que investiga la combinación de nivolumab (anti-PD1) con ipilimumab (anti-CTLA-4) en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico (CHECKMATE 032) en población occidental que había progresado a > 1 línea de tratamiento. Los pacientes se randomizaron a recibir: nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (N3), nivolumab 1 mg/kg + y ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas (N1+I3) o nivolumab 3 mg/kg + y ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas (N3 + I1). La TR fue del 12% en N3, 24% en N1+ I3 y 8% en N3 + I1. Se beneficiaron todos los pacientes independientemente del estado de PD-L1, aunque los PD-L1 positivos mostraron un mayor beneficio.

Actualmente disponemos de varios ensayos clínicos en curso con nivolumab. El ensayo fase II CHECKMATE 649 randomiza a los pacientes a recibir tratamiento de primera línea con nivolumab + ipilimumab, nivolumab + quimioterapia (oxaliplatino + fluoropirimidina) o quimioterapia (oxaliplatino + fluoropirimidina). El ensayo fase II/III ONO-4538-37 compara nivolumab + quimioterapia (fluoropirimidina + oxaliplatino) versus quimioterapia (fluoropirimidina + oxaliplatino) también como tratamiento de primera línea.

Pese a estos prometedores resultados de la inmunoterapia en cáncer gástrico, actualmente todavía se requieren los resultados de los ensayos clínicos en curso para poder incorporarla como tratamiento asistencial.

Tabla 6. Estudios de inmunoterapia

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
96	Ott Patrick <i>et al.</i> <i>Annals of Oncology</i> 2017	Subanálisis del estudio CheckMate 032	42	Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días	Objetivo principal						Nivolumab en monoterapia en pacientes con cáncer gástrico o UGE avanzado después de 2 o más líneas de tratamiento.
					Tasas de respuesta, tasa de control de enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global	ORR: 7,1% (BICR) - 16,7% (INV) DCR: 38,1% PFS: 1,49 meses (BICR) - 1,38 meses (INV) OS a los 12 meses: 44,3%					
97	Xerris S. Fuchs <i>et al.</i> <i>JAMA Oncology</i> 2018 KEYNOTE-059	Fase II, abierto de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con cáncer gástrico o UGE avanzado después de 2 o más líneas	259	Pembrolizumab 200 mg cada 21 días	Objetivo principal						
					Tasa de respuesta objetiva (ORR)	11,6 % (8,0-16,1)					
					Objetivos secundarios						
					Duración de la respuesta	8,4 (1,6 + a 17,3+) meses					
					Supervivencia libre de progresión	2,0 meses (2,0-2,1)					
					Supervivencia global	5,6 meses (4,3-6,9)					
ORR y duración de la respuesta en función PD-L1	Si PD-L1 positivo: 15,5% (10,1-22,4) y duración 16,3 (1,6 +a17,3+) meses Si PD-L1 negativo: 6,4% (2,6-12,8) y duración 6,9 (2,4 a 7,0+) meses										
95	Yoon-Koo Kang <i>et al.</i> <i>The Lancet</i> 2017	Estudio fase III, randomizado, doble ciego en pacientes con cáncer gástrico o UGE avanzado después de 2 o más líneas de tratamiento	493	Nivolumab 3 mg/kg vs placebo cada 14 días	Objetivo principal						
					Supervivencia global	5,26 meses	4,14 meses		< 0,0001	0,63	
					OS a los 12 meses	26,2%	10,9%				
83	Shitara K <i>et al.</i> <i>The Lancet</i> 2018 KEYNOTE-061	Fase III, randomizado (1:1), abierto, multicéntrico, en pacientes con cáncer gástrico o UGE avanzado PD-L1 ≥ 1 en progresión a una primera línea	592 (395 PD-L1 ≥ 1)	Pembrolizumab 200 mg c/ 3 semanas vs paclitaxel 80 mg/m ² día 1, 8, 15 c/28 días	Objetivo principal						
					Supervivencia global (SG)	9,1 meses (6,2–10,7)	8,3 meses (7,6–9,0)		0,0421	0,82, (95% CI 0,66– 1,03)	
					Supervivencia libre de progresión (SLP)	1,5 meses (1,4–2,0)	4,1 meses (3,1–4,2)			1,27 (95% CI 1,03–1,57)	

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					Objetivos secundarios						
					Tasa de respuesta	16%(11–22)	14% (9–19)				
					Duración de la respuesta	18,0 meses (8,3– na)	5,2 meses (3,2–15,3)				
					Seguridad	EA 53% EA grado 3-5: 14%	EA 84% EA grado 3-5: 35%				
					Objetivo principal						
					Supervivencia global (SG)	4,6 meses (3,6–5,7)	5 meses (4,5– 6,3)		0,81	1,1 (95% CI 0,9– 1,4)	
					Objetivos secundarios						
					Supervivencia libre de progresión (SLP)	1,4 meses (1,4–1,5)	2,7 meses (1,8–2,8)		0,99	1,73 (95% CI 1,4– 2,2)	
					Tasa de respuesta objetiva (ORR)	2,2% (n = 4 (95% CI 0,6– 5,4)	4,3% (n = 8 (95% CI 1,9–8,3)				
					Seguridad	EA 48,9% EA grado ≥ 3: 9,2%	EA 74% EA grado ≥ 3: 31,6%				
98	Bang YJ <i>et al.</i> <i>Ann Oncol</i> 2018 JAVELIN Gastric 300	Fase III, abierto, multicéntrico, randomizado (1:1)avelumab vs tratamiento de elección en 3ª línea en pacientes con cáncer gástrico o UGE avanzado		Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas vs quimioterapia de elección (paclitaxel 80 mg/m ² día 1, 8, 15 c/28 días o irinotecán 150 mg/m ² día 1 y 15 c/ 28 días							

D. RADIOTERAPIA PALIATIVA

El tratamiento radioterápico es bien tolerado y efectivo en el control de sintomatología como, por ejemplo, dolor y hemorragias.^{99,100}

Proponemos tratamiento radioterápico con dosis de 30 Gy en 10 fracciones.
En casos seleccionados hay que valorar otras dosis/fraccionamientos (nivel de evidencia IV).

4. CÁNCER DE UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA

Se trata de una neoplasia situada en la interfaz entre esófago y estómago. Esta localización singular, junto con la agresividad intrínseca de esta neoplasia, justifica que la estrategia terapéutica sea compleja.

Como consideraciones generales del tratamiento hay que tener en cuenta que el manejo de los pacientes con tumores de la UEG tipo Siewert I se corresponde con el del cáncer de esófago. En el caso de pacientes con Siewert III, deben tratarse de forma idéntica a los de CG. En caso de pacientes Siewert II se tienen que evaluar de forma individualizada en comité multidisciplinar.

4.1. Quimioterapia perioperatoria respecto a cirugía exclusiva

Tal como se ha señalado, en el CG se dispone de varios estudios de fase II con diferentes esquemas neoadyuvantes basados en cisplatino que han reportado TR del 40-60% y tasas de R0 de hasta el 80%. En el caso de los tumores de la UEG, también disponemos de estudios de fase III con QT preoperatoria basada en cisplatino y FU respecto a cirugía que han incluido principalmente o de forma exclusiva pacientes con estos tumores.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

En dos de estos estudios, la tasa de cirugía R0 fue significativamente mayor en el grupo de la QT^{103,104} y uno detectó, además, un incremento de la supervivencia.¹⁰³

Dos estudios de fase III han explorado asimismo el papel de la QT perioperatoria respecto a la cirugía exclusiva en tumores del tercio inferior esofágico, tumores gástricos y tumores de la UEG. En uno de ellos, el estudio MAGIC,²¹ un 11,5% de los pacientes incluidos tenían tumores de la UEG y se empleó el esquema ECF. En el segundo estudio,¹⁰⁵ un 64% de los pacientes presentaban tumores de la UEG y el régimen empleado fue cisplatino-FU. Los resultados de ambos estudios fueron similares y demostraron un incremento significativo en SG y SLE en la rama de QT perioperatoria respecto a la cirugía exclusiva. Se puede concluir que la administración de la QT perioperatoria en pacientes con una disección limitada mejora el pronóstico. Estos datos abren el debate sobre si las antraciclinas son imprescindibles en este contexto.

Varios metaanálisis han evaluado el papel de la QT neoadyuvante en pacientes con cáncer de esófago resecable¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ e indican un incremento de la SG con la adición de la misma respecto a la cirugía exclusiva en este grupo de pacientes. El tratamiento con QT perioperatoria según el esquema MAGIC es el más aceptado en el ámbito europeo para tumores de la UEG con afectación predominantemente gástrica, con un perfil de toxicidad manejable. El estudio FLOT4²⁴ se ha comentado en el apartado del tratamiento perioperatorio del cáncer gástrico y ha demostrado beneficio en supervivencia global.¹⁰⁹ Hay que destacar que de los 716 pacientes incluidos, 398 estaban diagnosticados de cáncer de la UEG (56%), 165 de ellos tipo Siewert I 233 tipo Siewert II-III.

4.2 QTRT preoperatoria respecto a cirugía

Hay pocos estudios focalizados en el tratamiento de tumores de la unión esófago-gástrica propiamente dicha. La mayoría de ellos tienen como objetivo el tratamiento de los tumores esofágicos o gástricos y se amplían a una proporción menor de tumores situados en la unión esófago-gástrica.

En el estudio FLOT4, el 56% de los pacientes tenían tumores de la unión y en el estudio de la FNCLCC-FFCD, el 63% eran tumores del cardias.

El estudio GERMAN POET es un ensayo de tumores de la unión esófago-gástrica propiamente dicha con histología de adenocarcinoma. El reclutamiento planteado inicialmente era de 354 pacientes, pero se cerró prematuramente con 126 pacientes que se aleatorizaron en dos brazos: 64 pacientes recibieron quimioterapia tipo PLF neoadyuvante y 62 pacientes fueron tratados con quimioterapia PLF neoadyuvante seguida de radioterapia 30 Gy en fracciones de 2 Gy concomitante con CDDP + 5FU. El objetivo del estudio era aumentar un 10% la supervivencia global a 3 años del grupo radio-quimioterápico respecto del grupo quimioterápico neoadyuvante.

Se evidenció que el tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante aumentó la supervivencia del 27,7% al 47,4%, HR 0,67(95%IC; 0,41-1,07) $p = 0,07$. Por lo tanto, el tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante consiguió un incremento de la supervivencia del 20% respecto a la QT neoadyuvante exclusiva.¹¹⁰

En el año 2017 se publicó una actualización de los resultados con supervivencias a 5 años. La OS(5a) del grupo tratado con radio-quimioterapia neoadyuvante fue del 40% y la del grupo tratado con quimioterapia neoadyuvante del 24% ($p = 0,055$), objetivándose por lo tanto una mejora en OS del grupo RT/QT neoadyuvante de 1,6 veces más que en el grupo QT.¹¹¹

El estudio Dutch CROSS Trial ha consolidado la indicación del tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante en los tumores de la unión esófago-gástrica. Se reclutaron 366 pacientes, 275 de los cuales presentaban un tumor con histología de adenocarcinoma y 84 con histología de carcinoma escamoso. Los pacientes se aleatorizaron en dos brazos: radio-quimioterapia neoadyuvante con QT tipo paclitaxel + carboplatino concomitante con radioterapia con dosis de 41,4Gy (23 fracciones de 1,8 Gy) seguida de cirugía versus cirugía exclusiva.

El beneficio del tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante se evidenció en una prolongación de la supervivencia global HR 0,66(95%IC; 0,50-0,87). Esta ventaja en supervivencia se objetiva en ambas histologías, aunque en adenocarcinomas la ventaja es menor.¹¹²

Este estudio ya tiene un reanálisis a largo plazo con un seguimiento mínimo de 5 años. Persiste el beneficio en supervivencia del tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante. La media de supervivencia del grupo radio-quimioterápico neoadyuvante es de 48,6 meses (95%IC; 32,1-65,1) y la

del grupo quirúrgico exclusivo de 24 meses (95%IC; 14,2-33,7) HR 0,68(95%IC; 0,53-0,88) $p = 0,003$. Esta mejora en supervivencia se extrapola en las dos histologías.¹¹³

Dos estudios fase II comparan la respuesta de los tratamientos neoadyuvantes en tumores de la unión esófago-gástrica: radio-quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia neoadyuvante.

Burmeister BH publicó su estudio fase II en 2011 y estudió la efectividad del tratamiento radio-quimioterápico en 75 pacientes afectados de adenocarcinomas de esófago y de la unión, en el que 39 de ellos fueron tratados con dos ciclos de CDDP + 5FU concomitante con RT 35Gy en 15 fracciones. Los 36 pacientes restantes fueron tratados con el mismo esquema quimioterápico pero sin RT. El análisis evidenció que la respuesta histopatológica del grupo tratado con RTQT fue del 31% y la del grupo QT del 8% ($p = 0,01$). La cirugía R1 en el grupo RTQT fue del 0% y en el grupo QT del 11% ($p = 0,04$).¹¹⁴

El NeoRES Trial también es un estudio fase II con 181 pacientes, en 131 de los cuales la histología del tumor esofágico o de la unión esófago-gástrica era adenocarcinoma y 50 pacientes presentaban un tumor con histología de carcinoma escamoso.

Coincide con el estudio australiano de Burmeister BH en el esquema QT, CDDP + 5FU, que compara con el tratamiento radioterápico 40 Gy concomitante con CDDP + 5FU. También coincide en los resultados, puesto que evidencia una respuesta patológica completa en el grupo radio-quimioterápico del 28% contra el 9% en el grupo QT ($p = 0,002$) y una cirugía R0 en el 87% de los pacientes del grupo radio-quimioterápico contra el 74% en el grupo QT ($p = 0,04$).¹¹⁵

Hay que destacar que, en ambos estudios, la ventaja en respuesta histopatológica conseguida mediante el tratamiento radio-quimioterápico no se traduce en una supervivencia más prolongada.

Las conclusiones que mencionan los autores de los cuatro metaanálisis referentes a la eficacia del tratamiento neoadyuvante en los tumores de la unión esófago-gástrica son muy similares.

Pasquali S demuestra que el tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante mejora la supervivencia tanto en los pacientes con tumores con histología de adenocarcinoma como en los afectados de carcinoma escamoso. Específicamente, en los pacientes con adenocarcinomas, la radio-quimioterapia neoadyuvante mejora significativamente la supervivencia respecto a la cirugía exclusiva, mientras que la quimioterapia neoadyuvante no la mejora significativamente.¹¹⁶

En el metaanálisis de Han-YuDeng se evidencia nuevamente que el tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante mejora la supervivencia especialmente en los pacientes con tumores de histología de carcinoma escamoso cuando se compara con la quimioterapia neoadyuvante: OS (3a) 56,8% vs 42,8%,

RR 1,31(95%IC; 1,10-1,58) p = 0,003. Sin embargo, en adenocarcinomas las diferencias no son significativas: 46,3% vs 41%, RR 1,13(95%IV; 0,88-1,45) p = 0,34.¹¹⁷

En el metaanálisis de Sjoquist KM se demuestra la sólida evidencia de que el tratamiento radio-quimioterápico o quimioterápico neoadyuvante mejora la supervivencia respecto a la cirugía exclusiva. Pero cuando se comparan los dos tratamientos neoadyuvantes, el tratamiento radio-quimioterápico consigue un mayor beneficio en supervivencia, aunque las diferencias no son significativas.¹¹⁸

Se ha publicado un metaanálisis que valora el beneficio del tratamiento neoadyuvante quimioterápico comparado con la radio-quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer esofágico y de la unión esófago-gástrica.¹¹⁹ Dicho estudio demuestra que el tratamiento radio-quimioterápico mejora la supervivencia en los pacientes con tumores de las dos histologías, tanto a 3 años (HR 0,78[95%IC; 0,62-0,98] p = 0,03) como a 5 años (HR 0,69[95%IC; 0,50-0,96] p = 0,03).

Destacamos dos estudios retrospectivos que añaden controversia a la argumentación sobre la estrategia neoadyuvante. El estudio de XueKe Ge, un análisis retrospectivo institucional de 170 pacientes afectados de adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica, evidencia que en los 60 pacientes tratados con radio-quimioterapia neoadyuvante hay más respuesta completa patológica y más TRG (grado de regresión tumoral) que en los 63 tratados con quimioterapia neoadyuvante. Esta respuesta se tradujo en mejores OS y DFS.¹²⁰ Por el contrario, Al-Sukhni, que analiza datos del NCDB, evidencia más respuesta histopatológica con el tratamiento radio-quimioterápico neoadyuvante en los pacientes afectados de adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica, pero esta no se traduce en una mejora de la supervivencia.¹²¹

En los tumores de UEG \geq T3 y/o N+M0 se recomienda:

TUMORES OPERABLES

Siewert I:

- QTRT dosis de 41,4 Gy (asociada a carboplatino-paclitaxel semanal) (nivel de evidencia I) o, alternativamente, 45-50,4 Gy asociada a cisplatino-5-Fu (nivel de evidencia IVA). En fracciones de 1,8 Gy + cirugía.
- QT perioperatoria: FLOT (nivel de evidencia IA).

Siewert II-III:

- QT perioperatoria: FLOT (nivel de evidencia IA).
- Histología escamoso (nivel de evidencia VB) o Siewert II (nivel de evidencia IA) con tumores voluminosos que pueden comprometer la reseccabilidad R0: QT/TR.

TUMORES NO OPERABLES

Siewert I-II:

- QTRT radical (nivel de evidencia IA).

Siewert III:

- QT paliativa (= c. gástrico) (nivel de evidencia IA).

Tabla 4. Estudios que incluyen pacientes con tumores UEG

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
32,47	McDonald <i>NEJM</i> 2001	III	Aleatorizado	556 (20% UEG)	Seguimiento respecto a QT (FU+ AF)-RT (45 Gy) postoperatoria.	SG	SG: 26 m en el grupo de observación respecto a 35 m en el grupo de QTRT. Beneficio global a 2 años del 11% en este grupo.	La QTRT mejora la SG en los pacientes tratados con IQ por adenocarcinoma gástrico. Crítica: linfadenectomía insuficiente en un alto porcentaje. Discusión del papel de la RT.
101,102	Kelsen (RTOG 8911) <i>NEJM</i> 1998	III	Aleatorizado	440 (54% UEG)	Cirugía respecto a QT (CISPLATINO y FU, tres ciclos previos y tres ciclos complementarios a IQ).	Tasas R0 y R1 SG		No hay diferencias en R0 ni R1. No hay diferencias en SV.
103	Allum <i>JCO</i> 2009	III	Aleatorizado	802 (66% UEG, 31% ca. escamosos)	QT preoperatoria (CISPLATINO y FU) respecto a cirugía.	Tasas R0 y R1 SG	Tasas R0 y R1 en QT 60% respecto a cirugía 54% (p < 0,001). Mediana SG 16,8 respecto a 13,3 m (p 0,03)	La QT preoperatoria mejora la tasa de R0 y R1, así como la mediana de SV. La diferencia con RTOG es el porcentaje de carcinomas escamosos incluidos en el estudio.
21	Cunningham <i>NEJM</i> 2006	III	Aleatorizado	503 (11,5% UEG)	QT perioperatoria (ECF x 3 antes de la IQ y ECF x 3 post IQ) respecto a IQ.	SG	SG 5 a 36% respecto a 23% (HR 0,75, p 0,009) y SLM 30% respecto a 17% (p < 0,001), a favor de QT.	La QT perioperatoria mejora la SG y la SLM y disminuye el tamaño y estadio del tumor.
105	Ychou <i>JCO</i> 2011	III	Aleatorizado	224 (64% UEG)	QT perioperatoria (2-3 ciclos CISPLATINO y FU preop. y 3 ciclos complementarios) respecto a cirugía.	SG	SG 5 a 38% respecto a 24% (p 0,021) a favor de QT. Tasa de resección curativa 84% respecto a 73% (p 0,04) a favor de QT.	La QT perioperatoria basada en CISPLATINO y FU mejora la SG y la tasa de resección curativa.
122	Thirion <i>IJROBP</i> 2008	Metaanálisis	Metaanálisis	1210 (32,4 % UEG)	Estudios de QTRT preop. respecto a IQ sola.	SG y tasa R0	Beneficio absoluto del 6,5% en los pacientes de QTRT preop. Tasa R0 superior (HR 0,56 p < 0,0001) en el grupo de QTRT preoperatoria.	La QTRT aporta un beneficio en la supervivencia y aumenta significativamente la tasa de R0 sin incremento de la mortalidad postoperatoria.

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
108	Gebski <i>Lancet Oncology</i> 2007	Metaanálisis	Metaanálisis	1.209 p de 10 estudios aleatorizados (QTRT preop. respecto a IQ) 1.724 p de 8 estudios aleatorizados (QT preop. respecto a IQ)	Valoración de QTRT preoperatoria respecto a IQ sola en 10 estudios. Valoración de QT preoperatoria respecto a IQ sola en 8 estudios.	SG	Beneficio del 13% en la SG a 2 años en el grupo de QTRT (p 0,04). No hay diferencias entre cán. escamoso y adenocarcinoma. Beneficio del 7% en la SG en el grupo de QT, significativa en el grupo de los adenocarcinomas.	Beneficio de la SG en el grupo de QTRT preop. y de la QT preop. en pacientes con adenocarcinoma de esófago.
123	Walsh <i>NEJM</i> 2006	III	Aleatorizado	113	QT (CISPLATINO + FU x 2 ciclos) con RT (40 Gy) seguida de IQ respecto a IQ sola en pacientes con adenocarcinoma de esófago resecable.	SG	Con tratamiento preoperatorio: 25% de respuestas patológicas completas. SG (en meses) a 1, 2 y 3 años de 52 respecto a 44, 37 respecto a 26 y 32 respecto a 6, respectivamente (p 0,001).	El tratamiento con QTRT mejora significativamente la SG respecto a IQ sola en adenocarcinoma de esófago resecable.
124	Urba <i>JCO</i> 2001	III	Aleatorizado	100	IQ sola respecto a QT (CISPLATINO, FU y vinblastina)-RT (45 Gy en esquema hiperfraccionado: 1,5 Gy/ fracción, 2 fracciones/d) preoperatoria.	SG	SG a 3 años fue del 16% en el grupo de IQ y del 30% en el grupo de QTRT preop., con p 0,15.	No hay diferencias significativas en la SG entre los 2 grupos.
125	Burmeister <i>Lancet Oncology</i> 2005	III	Aleatorizado	256 (62% de la UEG)	IQ sola respecto a QT (CISPLATINO y FU)-RT (35 Gy) preoperatoria.	SLP	No hay diferencias en SLP ni en SG. En el grupo de QTRT se obtienen más R0 (p 0,0002). El grupo de cán. escamosos presenta mejor SLP (HR 0,47).	La QTRT preoperatoria no mejora la SLP ni la SG comparada con la IQ sola.
126	Tepper <i>CALGB 9781</i> <i>JCO</i> 2008	III	Aleatorizado	56 (de los 475 previstos de reclutar) (75% de la UEG)	QT (CISPLATINO y FU)-RT (50,4 Gy) preop respecto a IQ sola.	SG	Con una media de seguimiento de 6 años: SG a 5 a en el grupo de QTRT fue del 39% respecto al 16% en el grupo de IQ sola (p < 0,008). RC patológica en el 40% de los pacientes, con elevada toxicidad GI.	La QTRT mejora la SG del grupo de pacientes tratados con QTRT. Crítica: reclutamiento bajo (diseño inicial del estudio para 475 pacientes).
112	Hayan <i>et al.</i> 2012-1203 (CROSS)	III	Aleatorizado	366	QT carboplatino-paclitaxel)-RT (41,4 Gy).	SG	SG 49,4 meses respecto a 24% a favor de QTRT. Tasa de R0: 92% respecto a 69% (HR: 0,657 (0,495-0,871) p = 0,003)	Leucopenia, neutropenia, anorexia y fatiga.

Ref.	Autor	Ensayo (fase)	Tipo de estudio	n	Tratamientos (experimental/comparador)	Objetivo principal	Resultados	Conclusiones
127	Hallissey <i>Lancet</i> 1994	III	Aleatorizado	436 (20% de la UEG)	145 pacientes solo IQ, 153 pacientes RT postop., 138 pacientes QT postop. (mitomicina, doxorubicina y FU).	SG	La SG a 5 años fue del 20% en IQ sola, 12% en IQ + RT y 19% en IQ + QT.	No se observaron beneficios en SG en los pacientes que recibieron tratamiento combinado comparado con IQ sola.
110	Stahl <i>JCO</i> 2009	III	Aleatorizado	119 (100% tumores de la UEG)	QT (CISPLATINO, FU y AF) x 2,5 ciclos seguida de IQ respecto a QT de inducción (CISPLATINO, FU y AF) x 2 ciclos seguida de QT (CISPLATINO y VP-16) concomitante a RT (30 Gy).	SG	La tasa de R0 fue igual en los 2 grupos. RC patológica: 2% en el grupo de QT sola respecto a 15,6% en el grupo de QTRT (p 0,03). Mediana de SG: 21,1 respecto a 33,1 m, respectivamente. SG a 3 años: 27,7% respecto a 47,4 % (p 0,07). El beneficio en términos de control local fue del 18% favorable al grupo de QTRT	Esta estrategia es prometedora por la mejora de SG (pese a no conseguir p significativa) y del control local en el grupo de tratamiento combinado. Crítica: cierre prematuro del estudio por reclutamiento bajo.
109	Al-Batran 2017 (FLO T4)	III	CG/UGE resecable	716	FLOT (4 ciclos precirugía y 4 ciclos poscirugía) vs ECF/ECX (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía)	SG	SG 35 vs 50 m (p 0,012) SG 3 a: 48 vs 57% SLP 18 vs 30 m (p 0,004)	

QT: quimioterapia; QTRT: quimioterapia-radioterapia; IQ: cirugía; RC: respuesta completa; SG: supervivencia global; AF: ácido folínico; FU: 5-fluorouracilo; VP-16: etopósido; m: meses.

5. SOPORTE NUTRICIONAL AL PACIENTE CON CÁNCER GÁSTRICO O DE UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA

La prevalencia de desnutrición en los pacientes afectados de cáncer gástrico es muy variable, dependiendo del estadio de la enfermedad en el que se encuentren. Un estudio reciente sitúa la prevalencia total de desnutrición en el momento del diagnóstico en torno al 36%, con un aumento importante en los pacientes con estadiaje tumoral avanzado y PCR más elevada.^{128,129}

En la malnutrición del paciente de cáncer se pueden encontrar diferentes alteraciones que interactúan entre sí: la ingesta oral inadecuada que ocasiona pérdida de peso, la disminución de la masa muscular con impacto negativo en la capacidad funcional y la calidad de vida y el síndrome de inflamación sistémica con afectación de las rutas metabólicas.¹³⁰

Es conocido el impacto negativo de la desnutrición en la eficacia, la tolerancia y la respuesta de los pacientes con cáncer ante tratamientos oncoespecíficos. Se ha observado que el estado de desnutrición puede producir cambios en la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos y alteraciones de la absorción, de la unión a proteínas o de la eliminación renal o hepática de los mismos.¹³¹

Por otra parte, una pérdida importante de peso puede repercutir negativamente en el PS (*performance status*) del individuo y requerir la reducción de dosis de los tratamientos oncoespecíficos planificados y, en consecuencia, una probable reducción de su efecto antitumoral. En este sentido, se consideran indicadores pronósticos independientes de mortalidad una pérdida de peso superior al 2,75% por mes, un PS bajo, una PCR elevada > 5 mg/l o un estadio tumoral avanzado.¹³²

Estos datos han sido corroborados en estudios posteriores y han demostrado que porcentajes de pérdida de peso más elevados e índices de masa corporal más bajos condicionan una peor supervivencia.^{133,134}

La malnutrición también es un factor de riesgo independiente para la pérdida de calidad de vida.¹³⁵

Los objetivos de la evaluación y la intervención nutricional en el CG y de UEG son mantener o restablecer el estado nutricional y minimizar los efectos adversos de los tratamientos antitumorales. Un soporte nutricional precoz e intensivo, desde el diagnóstico y durante el tratamiento antitumoral, permite reducir la pérdida de peso antes, durante y después del tratamiento. En este sentido, favorece el cumplimiento de la terapia sin condicionar una posible modificación o la continuidad de la misma debido a malnutrición, pudiendo ser determinante del tiempo de remisión, respuesta global y supervivencia.

5.1 Cribado nutricional

Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral y de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN y ASPEN, respectivamente) recomiendan resueltamente el cribado nutricional de todos los pacientes oncológicos inicialmente y de forma precoz. Si el resultado es negativo hay que repetirlo regularmente y si es positivo realizar una evaluación completa y una intervención nutricional.^{129,130,136}

La experiencia demuestra que el cribado nutricional de los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, no se realiza frecuentemente por falta de tiempo o por la dificultad de efectuarlo e interpretarlo, lo que supone un retraso en el diagnóstico y tratamiento nutricional. En este sentido se recomienda que los métodos de cribado nutricional en pacientes oncológicos sean fáciles y rápidos de forma que los puedan realizar profesionales sanitarios no familiarizados con la nutrición y que incluyan aspectos clínicos como el índice de masa corporal, la pérdida de peso no intencionada y los cambios en la ingesta alimentaria.

No hay consenso acerca de qué tipo de cribado hay que utilizar y frecuentemente se recurre al Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), al Malnutrition Screening Tool (MST) y al NUTRISCORE¹³⁷ para buscar una combinación de datos cualitativos y cuantitativos a fin de obtener una puntuación global de riesgo de malnutrición.

Por estos motivos proponemos el método de cribado NUTRISCORE desarrollado en el ICO, basado en cuatro conceptos (ANEXO 5). Los cuatro puntos que considera el formulario son:

- Pérdida y porcentaje de pérdida de peso de forma involuntaria en los últimos tres meses.
- Reducción de la ingesta.
- Localización del tumor.
- Tipo de tratamiento planificado.

La positividad (puntuación ≥ 5) implica la necesidad de realizar una interconsulta al servicio de nutrición para practicar una valoración nutricional completa.

5.2 Valoración nutricional

La valoración del estado nutricional permite establecer el tipo y grado de desnutrición existente. De acuerdo con las guías ESPEN sobre nutrición del paciente de cáncer, es altamente recomendable efectuar valoraciones nutricionales periódicas con la intención de practicar una intervención nutricional precoz en los pacientes oncológicos que presenten un déficit nutricional.¹³⁸

La valoración nutricional inicial requiere una revisión de la historia médica y social del paciente, la medicación actual, el histórico de cambios de peso, la historia dietética y otros síntomas que puedan tener impacto en el estado nutricional (náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, disfagia, odinofagia, etc.). También debe incluir una valoración de las medidas antropométricas y de la composición corporal y

funcional. Las determinaciones analíticas deberían incluir parámetros de inflamación sistémica como la PCR y la albúmina.

La valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) se considera una herramienta nutricional ampliamente reconocida y validada para el paciente oncológico. La tiene que efectuar un miembro del equipo de nutrición.¹³⁹

La estimación del gasto energético se puede realizar mediante ecuaciones predictivas con las correcciones según el nivel de actividad. El gasto energético total también puede estimarse alrededor de 25-30 k/cal/kg/d. Las necesidades proteicas no están bien determinadas, pero se sitúan entre 1,2-1,5 g/kg/d y en algunas situaciones pueden llegar a 2 g/kg/d.

5.3 Intervención nutricional

La intervención nutricional se fundamenta en el Algoritmo de intervención nutricional (ANEXO 4) que se basa en tres puntos:

- Estado nutricional (estado nutricional adecuado, desnutrición moderada, desnutrición grave).
- Objetivo del tratamiento (curativo, paliativo).
- Funcionalismo del tubo digestivo y capacidad para cubrir las necesidades nutricionales.

El cáncer gástrico y de la unión esófago-gástrica se considera de alto riesgo nutricional dadas las manifestaciones propias de la enfermedad (disfagia, plenitud precoz, dolor abdominal, vómitos...) y la toxicidad del tratamiento oncoespecífico con QT y RT (náuseas, vómitos, anorexia, diarreas...) que pueden tener un efecto negativo en la ingesta.

El primer paso de la intervención nutricional es el consejo dietético para ayudar a controlar los síntomas y estimular la ingesta energética y proteica con alimentos y líquidos mejor tolerados siempre que la ingesta oral sea viable.

La nutrición artificial está indicada si el paciente es incapaz de mantener una ingesta adecuada a pesar del consejo dietético y la suplementación nutricional (ingesta < 60% de las necesidades durante 1-2 semanas o ingesta prácticamente nula durante 1 semana). En caso de necesitar nutrición artificial hay que indicar como primera opción la nutrición enteral, mientras que la nutrición parenteral se tiene que reservar para cuando esta opción no sea posible.

Los enfermos desnutridos o en ayunos prolongados deben someterse a una renutrición progresiva, con independencia de la vía utilizada, para evitar el síndrome de alimentación.⁴³

Las guías ESPEN de nutrición y cáncer recomiendan con un grado de evidencia elevado incrementar o mantener el nivel de actividad física tanto con ejercicio aeróbico como de resistencia para optimizar la masa muscular y la capacidad funcional y metabólica.¹³⁰

5.3.1 Tipo de intervención nutricional

i. Consejo dietético

El CG y el UEG pueden ser asintomáticos o asociarse a síntomas que conducen a una reducción de la ingesta: anorexia, disfagia, molestias epigástricas, pirosis, vómitos, etc. Por otra parte, hay muchos factores que pueden incidir en los requerimientos nutricionales de los pacientes, por lo que hay que individualizar y adaptar las recomendaciones dietéticas a la situación y a los hábitos nutricionales de cada paciente para mejorar la adherencia al tratamiento.

La clave del consejo nutricional es transmitir al paciente los objetivos y motivos de las recomendaciones nutricionales y animarlo a introducir los cambios necesarios para adaptarse en las necesidades nutricionales de la enfermedad.

Hay que evitar los consejos dietéticos no basados en la evidencia científica puesto que el beneficio que pueden producir no está demostrado y, en cambio, pueden dar lugar a restricciones innecesarias que potencien la malnutrición y supongan un elevado coste económico.

El beneficio del consejo dietético es prolongado en la vertiente nutricional y de calidad de vida y se ha demostrado en varios estudios que incluyen a pacientes con cáncer de diferentes localizaciones. Este efecto se podría extrapolar a los pacientes con cáncer gástrico.^{129,140,141}

ii. Suplementación nutricional

Su finalidad es complementar la dieta oral para cubrir la totalidad de las necesidades energéticas. Las recomendaciones de las guías ESPEN¹³⁰ indican que si la ingesta oral del paciente se sitúa entre el 50-75% de sus necesidades es recomendable iniciar suplementos nutricionales por vía oral.

No obstante, no se ha establecido una recomendación clara sobre qué tipo de suplementos son los más indicados para cubrir las necesidades nutricionales, aunque generalmente se recomienda el uso de fórmulas hipercalóricas normoproteicas o hiperproteicas de volumen más reducido, según las necesidades y tolerancia del paciente.

Algunos estudios que evalúan los beneficios de asociar suplementos nutricionales orales al consejo dietético han mostrado mejores resultados nutricionales (aumento de peso, aumento de IMC o mejores puntuaciones del test de valoración).

iii. Nutrición enteral

La nutrición enteral está indicada en pacientes con incapacidad para cubrir por lo menos el 50% de sus necesidades nutricionales por vía oral y en los que la vía digestiva sea funcional. En los pacientes con CG y de UEG la vía de acceso al tubo digestivo es una sonda nasointestinal o una ostomía de nutrición, según el estadio de la enfermedad y/o la duración estimada del tratamiento.

Durante el tratamiento adyuvante, la alimentación oral se puede complementar con nutrición enteral en caso de que se haya colocado una sonda en el paciente en acto quirúrgico.

La elección de la fórmula depende de las necesidades del paciente y se puede administrar en perfusión continua o de forma cíclica.

iv. Nutrición parenteral

El uso de la nutrición parenteral (NP) se reserva a pacientes con imposibilidad transitoria de utilizar el tubo digestivo (por ejemplo, por obstrucción alta, vómitos no controlables o íleo paralítico), en espera de iniciar algún tipo de tratamiento oncoespecífico y que presenten desnutrición moderada-grave, con el objetivo de reiniciar la alimentación oral cuando sea posible.

En pacientes con CG sometidos a tratamiento quirúrgico (gastrectomía), el uso de NP en el postoperatorio depende de la experiencia de cada centro.¹⁴²

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) debe considerarse en los pacientes con obstrucción gastrointestinal, expectativa de vida superior a tres meses y pronóstico vital condicionado por carencias nutricionales.^{130,143}

Los requisitos que tienen que cumplir estos pacientes son:

- Índice de Karnofsky superior a 50.
- Capacidad para entender el procedimiento.
- Tener autonomía y/o apoyo para realizar el tratamiento.

En cualquier caso, hay que valorar individualmente cada caso, definir los objetivos y pactar los criterios de retirada de la NP previamente al inicio del tratamiento.

5.3.2 Intervención nutricional según la intención del tratamiento

i. Tratamiento neoadyuvante

Durante el tratamiento neoadyuvante hay que ofrecer consejo dietético y/o suplementación nutricional ajustados a los síntomas y establecer un control periódico para facilitar la continuidad del tratamiento. No está indicada la nutrición enteral de forma rutinaria en los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia.

Los pacientes en tratamiento QT/RT neoadyuvante que serán sometidos a tratamiento quirúrgico son candidatos a seguir el programa de recuperación intensiva multimodal (RICA),¹⁴⁴ que incluye la suplementación pre y postoperatoria con una fórmula inmunomoduladora enriquecida con ácidos grasos ω -3, arginina y nucleótidos, con un grado de recomendación importante y un alto nivel de evidencia en los enfermos con criterios de desnutrición, de acuerdo con las guías clínicas de la (ESPEN) y (ASPEN).^{130,136}

Siguiendo estas recomendaciones, los pacientes deben iniciar la nutrición oral precozmente y, en caso de que sea posible, nutrición enteral o parenteral según la práctica de cada centro (130). En el postoperatorio, tanto por vía oral como por vía enteral, todos los enfermos se pueden beneficiar del tratamiento con fórmula inmunomoduladora durante un periodo mínimo de 7 días.

El paciente debe seguir el consejo dietético con las modificaciones indicadas en el postoperatorio de la gastrectomía.

ii. Tratamiento adyuvante

Las posibilidades del soporte nutricional en la fase de tratamiento adyuvante dependen de si el paciente tiene colocada una vía de acceso al tubo digestivo (yeyunostomía) o no.

Hay series de pacientes en los que la nutrición enteral por yeyunostomía durante el tratamiento adyuvante ha permitido mantener el tratamiento sin incidencias y con menor repercusión en el estado nutricional.¹⁴⁵

La suplementación nutricional en esta fase es más difícil de tolerar debido a un posible síndrome de dumping o diarreas. En cualquier caso, las fórmulas mejor toleradas son las normoproteicas o hiperproteicas y normocalóricas (máximo 1,25 kcal/ml).

En los pacientes con gastrectomía total o parcial hay que tener presentes los posibles déficits de vitamina B₁₂, hierro, calcio/calcediol (vitamina D) que hay que complementar en cada caso.

Otras posibles complicaciones de la gastrectomía son la esteatorrea y el síndrome de dumping, que requieren un tratamiento dietético intensivo y la posible introducción de enzimas pancreáticos.

iii. Tratamiento paliativo

En los pacientes en tratamiento antitumoral paliativo, la intervención nutricional depende del grado de tolerancia alimentaria y habitualmente se hace uso del consejo dietético y de la suplementación nutricional. Hay que considerar las vías de nutrición artificial con sonda nasointestinal, yeyunostomía o prótesis según la localización del tumor en caso de que la vía oral no sea posible y el tubo digestivo sea funcional o no.

Se podría valorar la indicación de la NP en un abordaje multidisciplinar y con el consentimiento de los objetivos y limitaciones por parte del paciente. La introducción de NP raramente está indicada en pacientes con enfermedad avanzada y expectativa de vida corta.^{130,143}

Si la supervivencia estimada es inferior a tres meses, el tratamiento tiene que ir dirigido al control de síntomas. Uno de los síntomas más frecuentes es la anorexia, que se puede intentar tratar con orexígenos. Entre los diferentes fármacos disponibles, los que han mostrado mayor eficacia para aumentar el apetito y favorecer el aumento de peso son el acetato de megestrol y los corticoides.¹⁴⁶ Todas las indicaciones de soporte nutricional con nutrición artificial han de ser valoradas individualmente en el contexto de un abordaje multidisciplinar.

6. CUIDADOS DE ENFERMERÍA ASOCIADOS AL CÁNCER GÁSTRICO O DE UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA

El papel de enfermería como parte del equipo multidisciplinar consiste en proporcionar una atención integral y ofrecer apoyo asistencial al paciente y a la familia, continuidad en los cuidados y apoyo en las tareas de gestión durante todo el proceso oncológico.

Por este motivo consideramos imprescindible el papel de enfermería en la asistencia a este tipo de pacientes.

6.1 Rol asistencial

Todos los pacientes candidatos a tratamiento de QT y/o RT son citados a una primera visita en enfermería, en la que se procede a su acogida, lo que incluye la presentación de la institución y del equipo integrante de la unidad y sus funciones. El paciente y la familia son informados de los circuitos y teléfonos de apoyo donde pueden contactar ante cualquier duda que les pueda surgir.

Además, se realiza una evaluación integral del paciente y de la familia que incluye una valoración emocional y social, así como una valoración del apoyo social y/o familiar y de la calidad del mismo.

En caso necesario, el paciente es derivado a diferentes servicios: psicooncología, trabajo social, nutrición, deshabituación tabáquica, etc.

La educación sanitaria del paciente y/o de la familia es muy importante en esta primera visita, aunque prosigue durante todo el proceso oncológico. Se proporciona información (oral y escrita) sobre la enfermedad, las pruebas diagnósticas y el tratamiento quimioterápico o radioterápico (vía de administración, duración, periodicidad y toxicidad asociada). Se dan asimismo recomendaciones y consejos para el control y/o manejo de los posibles síntomas y efectos adversos del tratamiento, accesos venosos centrales y sondas de nutrición (gastrostomía, yeyunostomía).

Visitas de seguimiento

Durante las visitas de seguimiento del paciente se controlan los síntomas relacionados con la toxicidad asociada al tratamiento. Además, se le dan recomendaciones sobre cuidados y mantenimiento y se practican los cuidados específicos: heridas quirúrgicas, yeyunostomía y gastrostomía.

6.2 Rol de gestión

Las tareas durante el proceso oncológico incluyen, entre otras, la gestión de casos del comité, la agilización del proceso diagnóstico/estadificación, el control de programación y la práctica de pruebas y visitas en los plazos previstos, la coordinación de los planes de cuidados, la gestión de accesos venosos centrales y la conexión entre los diferentes servicios del hospital y extrahospitalarios.

El objetivo del rol de gestión es dar al paciente una información adecuada en cada momento y gestionar las diferentes necesidades que puedan surgir durante el proceso oncológico para proporcionarle una atención y unos cuidados de calidad.

Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

A partir de la fecha inicial de aplicación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica se establecen los indicadores de calidad citados a continuación con el objetivo de evaluar los resultados derivados de su implantación. Sería deseable que la evaluación y seguimiento de los indicadores mencionados fueran realizados por los mismos miembros responsables de la elaboración de la presente ICOPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de proceso

1. Intervalo entre la solicitud de primera visita a Oncología Médica efectuada por el SAP y fecha de validación de la misma (< 7 días).
2. Intervalo entre el final de la neoadyuvancia y la fecha de la cirugía (se recomienda que sea inferior a 6 semanas).
3. Porcentaje de actas realizadas y validadas con referencia al número total de casos presentados al comité (> 90%).
4. Porcentaje de pacientes con valoración nutricional basal (primeras visitas) (> 70%).
5. Porcentaje de pacientes operados presentados previamente al comité (> 90%).
6. Porcentaje de pacientes en los que se practica una estadificación laparoscópica respecto al total de pacientes presentados al comité tributarios de recibir neoadyuvancia (se recomienda que sea superior al 80%).

Indicadores de resultados

1. Tasa de cirugía R0.
2. Tasa de recaída local y a distancia.
3. Grado de extensión de la linfadenectomía (tipo de cirugía y número de ganglios resecaados).
4. Morbilidad y mortalidad quirúrgica.
5. Supervivencia global a 1, 3 y 5 años, por estadiaje.
6. Porcentaje de pacientes que completan el tratamiento perioperatorio (neoadyuvante y adyuvante).
7. Estudio comparativo de la estadificación pre y poscirugía, especialmente respecto a la T y a la N del TNM (¿infraestadificación al diagnóstico?).
8. Porcentaje de pacientes en tratamiento activo que han seguido las indicaciones del algoritmo terapéutico de la ICO-ICSPraxis respecto al total de pacientes en tratamiento activo (> 90%).

Se propone una revisión anual de los resultados clínicos y de cumplimiento y seguimiento de la ICO-ICSPraxis en la que deben estar implicados, entre otros, los encargados de elaborarla. Esta revisión ha de permitir detectar el grado de adaptación de los diferentes hospitales del ICO a la guía, identificar posibles errores, tanto en las directrices y recomendaciones establecidas en la guía como en su aplicación en los diferentes hospitales y establecer las adaptaciones oportunas en cada caso. Debe revisarse asimismo la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos para corregirlos en caso necesario (reducción, ampliación o sustitución de los indicadores).

Por último, se considera que habrá que realizar una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPraxis con una periodicidad mínima de dos años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria, por parte de los responsables de elaborarla y en la que habrá que aplicar los mismos criterios utilizados para crearla.

ANEXO 1. SEGUIMIENTOS

Mes	Visita/Exploración física	Perfil bioquímico oncológico	Marcadores tumorales	Endoscopia ^{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 caso de gastrectomía subtotal.

PET: UEG SI/II:

- Estadificación.
- Valoración de respuesta.
- Sospecha de recidiva con TAC TA negativo.

ANEXO 2. ESTADIFICACIÓN SEGÚN UICC-TNM 8ª ED.

GÁSTRICO

Tumor primario (T):

- Tx: el tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: no hay evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma *in situ*. Tumor intraepitelial sin penetración de la lámina propia.
- T1: el tumor invade la lámina propia, la muscularis mucosae o la submucosa.
 - T1a: el tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosae.
 - T1b: el tumor invade la submucosa.
- T2: el tumor invade la muscularis propia.
- T3: el tumor invade la subserosa.*
- T4: el tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes.
 - T4a: el tumor perfora la serosa.
 - T4b: el tumor invade estructuras adyacentes.**/**

* [Nota: el tumor que afecta a los ligamentos gástricos o gastrohepáticos o el epiplón mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral se tiene que clasificar como T3.]

** [Nota: las estructuras adyacentes del estómago incluyen el bazo, el colon transverso, el hígado, el diafragma, el páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, el intestino delgado y el retroperitoneo.]

*** [Nota: la extensión intramural hasta el duodeno o el esófago se clasifica según la profundidad de la invasión mayor en cualquier de estos lugares.]

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son los perigástricos, que se encuentran alrededor de las curvaturas mayor y menor, y los ganglios localizados alrededor de las arterias gástrica, hepática común, esplénica y celíaca y los hepatoduodenales. El compromiso de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como los retropancreáticos, mesentéricos y paraaórticos, se clasifica como metástasis a distancia.

- Nx: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.*
- N1: metástasis en 1 - 2 ganglios linfáticos regionales.
- N2: metástasis en 3 - 6 ganglios linfáticos regionales.
- N3: metástasis en más de 7 ganglios linfáticos regionales.
 - N3a: metástasis en 7 - 15 ganglios linfáticos regionales
 - N3b: metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales.

* [Nota: hay que utilizar la designación de pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados son negativos, independientemente del número total de ganglios extirpados y examinados.]

Metástasis a distancia (M)

- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.

* Nota: la metástasis a distancia incluye citología peritoneal positiva y afectación omental que no sea por contigüidad.

. Agrupación por estadios

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

UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA

Tumor primario (T):

- Tx: el tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: no hay evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma *in situ*: alto grado de displasia, definido como células malignas confinadas en el epitelio por la membrana base.
- T1: el tumor invade la lámina propia, la muscularis mucosae o la submucosa.
 - T1a: el tumor invade la lámina propia o la muscularis mucosae.
 - T1b: el tumor invade la submucosa.
- T2: el tumor invade la muscularis propia.

- T3: el tumor invade la adventicia.
- T4: el tumor invade estructuras adyacentes.
 - T4a: el tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ázigos, el diafragma o el peritoneo.
 - T4b: el tumor invade estructuras adyacentes como la aorta, cuerpos vertebrales o la vía aérea.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- Nx: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales*.
- N1: metástasis en 1 - 2 ganglios linfáticos regionales.
- N2: metástasis en 3 - 6 ganglios linfáticos regionales.
- N3: metástasis en más de 7 ganglios linfáticos regionales.

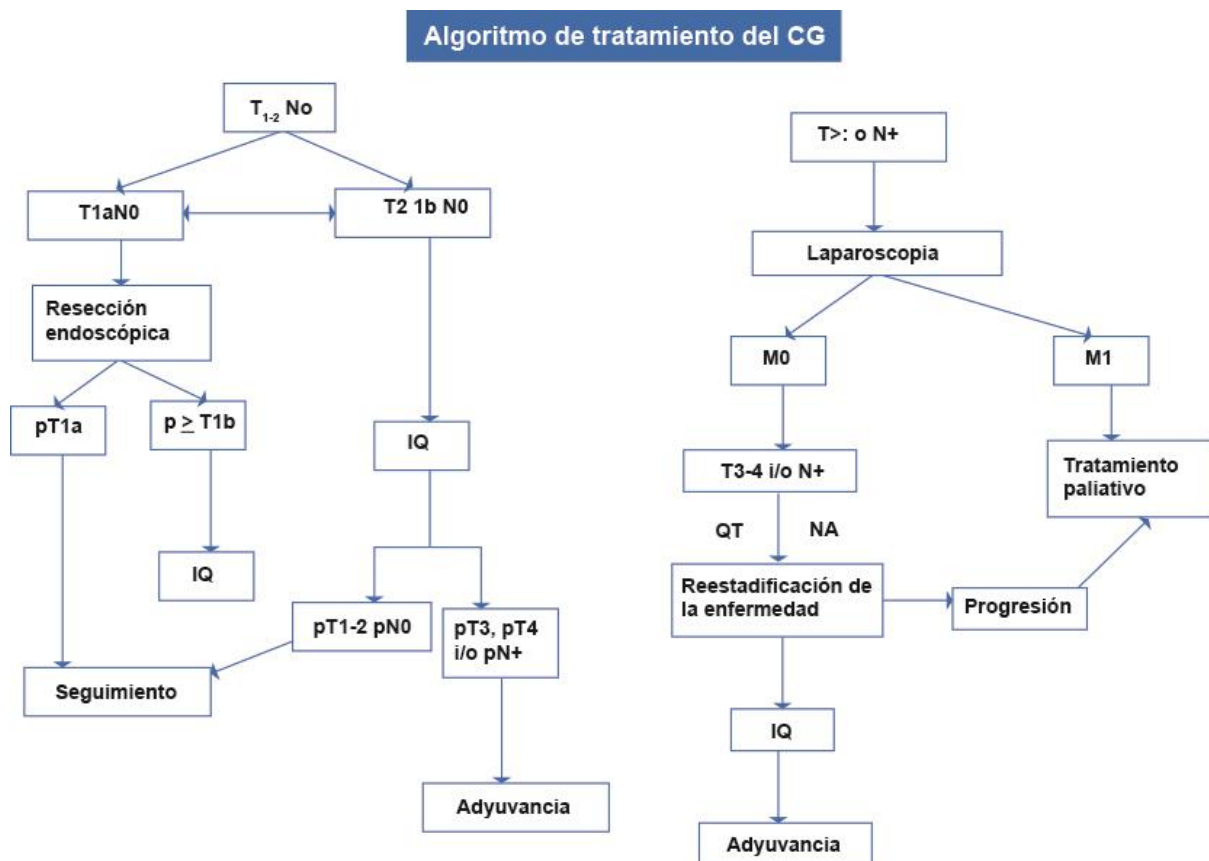
Metástasis a distancia (M)

- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia.

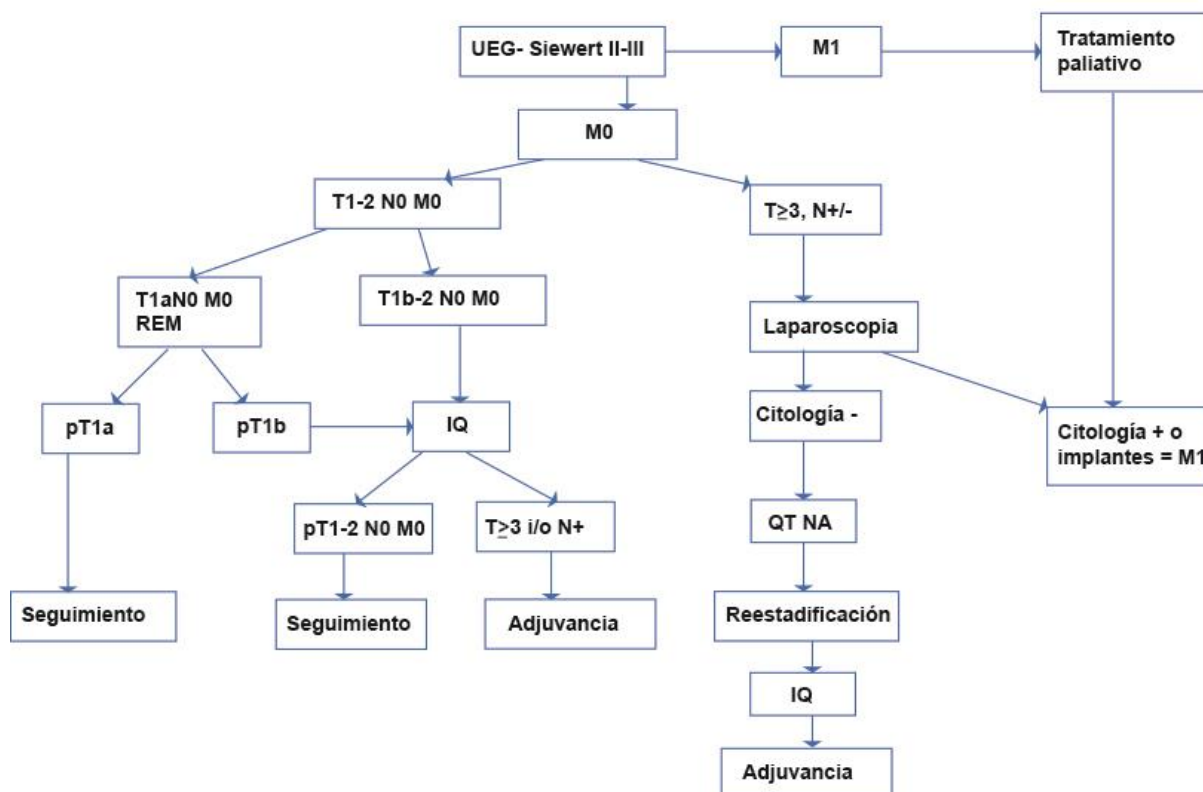
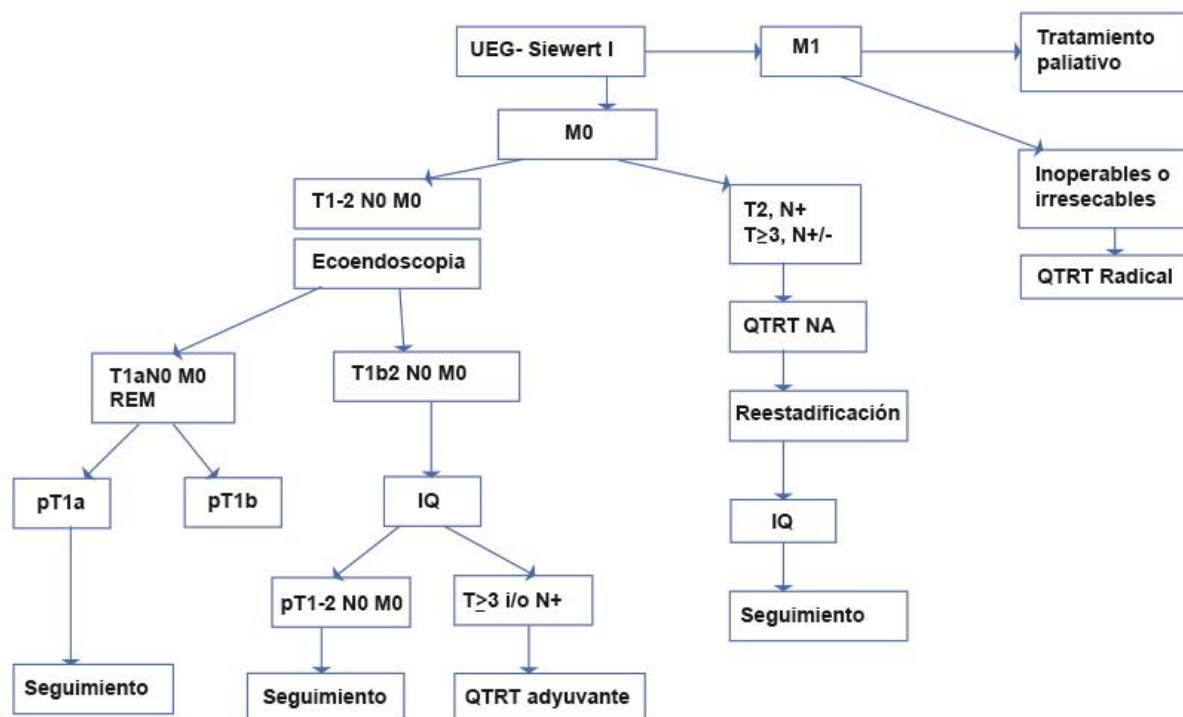
Agrupación por estadios (estadiaje clínico)

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

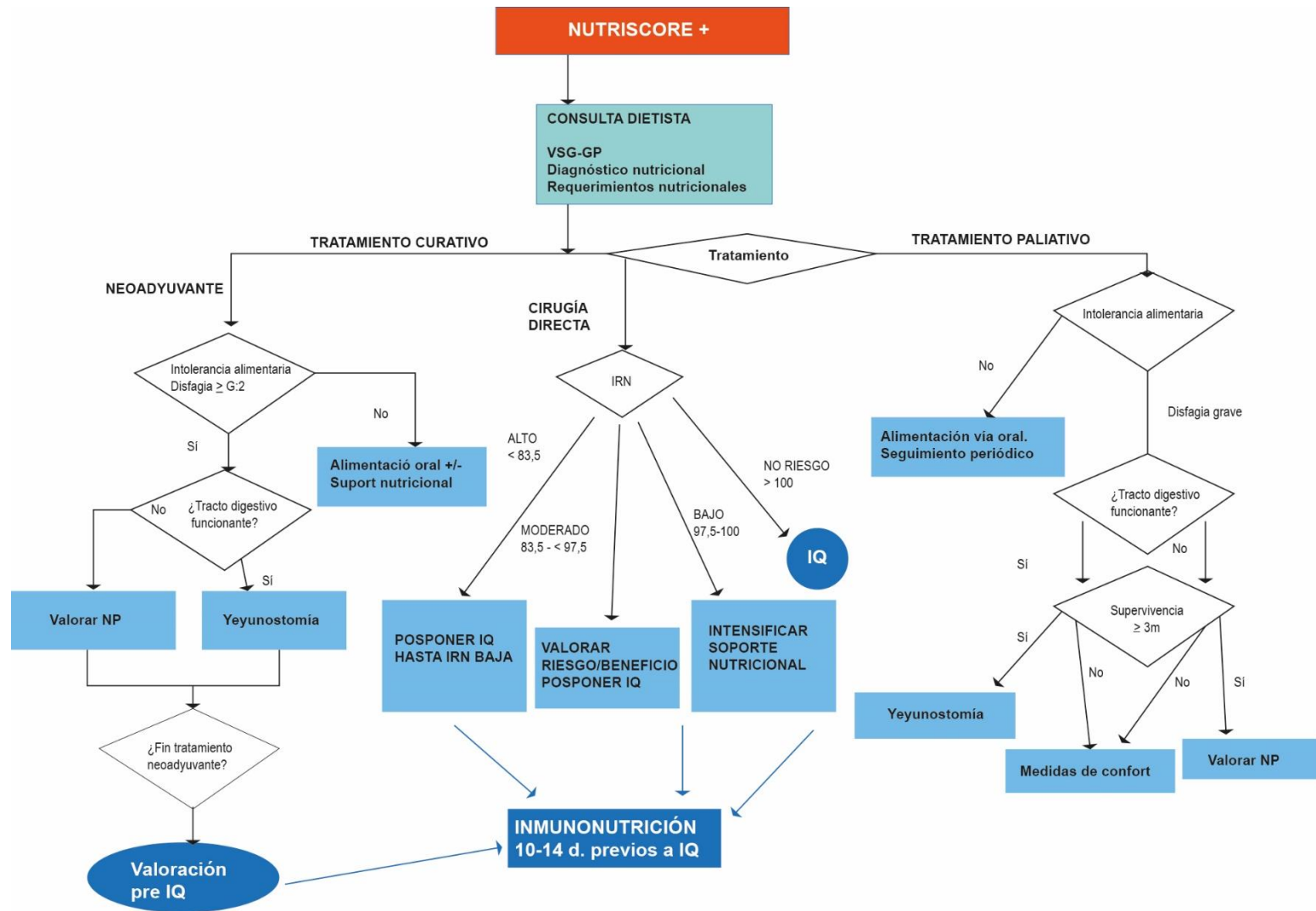
ANEXO 3. ALGORITMOS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO



Algoritmo de tratamiento del cáncer de UEG



ANEXO 4. SOPORTE NUTRICIONAL EN EL CÁNCER GÁSTRICO



ANEXO 5. NUTRISCORE

NUTRISCORE

Aplique el nuevo método de cribado al paciente (0-9 puntos).

A. ¿Ha perdido peso de forma involuntaria durante los últimos tres meses?

- No 0
- No estoy seguro 2

Sí. ¿Cuántos kilos ha perdido?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- >15 4
- No estoy seguro 2

B. ¿Ha comido menos durante la última semana porque le ha disminuido el apetito?

- No 0
- Sí 1

Localización / Neoplasia	Riesgo nutricional	Puntuación
Cabeza y cuello Tracto digestivo superior: esófago, estómago, páncreas, intestinal Linfomas que comprometen el tubo digestivo	Alto*	+2
Pulmón Abdomen y pelvis: hepático, biliar, renal, ovario, endometrio	Medio	+1
Mama Sistema nervioso central Vejiga, próstata Colorrectal Leucemias, otros linfomas Otros	Bajo	+0

Tratamiento	SÍ (+2)	NO (+0)
El paciente está recibiendo radioterapia y quimioterapia concomitante		
El paciente está recibiendo radioterapia hiperfraccionada		
Trasplante progenitores hematopoyéticos		
	SÍ (+1)	NO (+0)
El paciente está recibiendo quimioterapia		
El paciente solo está recibiendo radioterapia		
	SÍ (+0)	NO (+0)
Otros tratamientos o tratamiento exclusivamente sintomático		

*Este cribado se tiene que repetir SEMANALMENTE a los pacientes con riesgo nutricional alto.

Resultado del test ____ puntos

Si la puntuación ≥ 5 , el paciente presenta riesgo de desnutrición y debe ser derivado a la unidad de nutrición.

ANEXO 6. DEFINICIÓN DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA RECOMENDADOS EN LA GUÍA

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Esquema ECF (MAGIC)	E 50 mg/m ² día 1 C 60 mg/m ² día 1 FU 200 mg/m ² /día en IC, días 1-21	Cada 3 semanas
Esquema McDonald*	Dosis de QT: FU 425 mg/m ² /día, días 1-5 AF 20 mg/m ² /día, días 1-5 Dosis de QTRT: FU 400 mg/m ² /día, días 1-5 AF 20 mg/m ² /día ev, días 1-5, 1-4 y últimos 3 días de RT	Ver nota*
Esquema McDonald Modificado*	Dosis de QT: FU 425 mg/m ² /día, días 1-5 AF 20 mg/m ² /día, días 1-5 Dosis de QTRT: FU 200 mg/m ² /día concomitante con RT	Ver nota*
Esquema CF (neoadyuvancia)	C 70 mg/m ² día 1 FU 300 IC 21 día (NA)	Cada 3 semanas
Esquema CF (mestastásico)	C 80 mg/m ² día 1 FU 1.000 mg/m ² días 1-3	Cada 3 semanas
Esquema CX (mestastásico)	C 80 mg/m ² día 1 X 1.000 mg/m ² /12 horas días 1-14	Cada 3 semanas
Esquema CAPOX	O 130 mg/m ² día 1 X 1.000 mg/m ² /12 horas días 1-14	Cada 3 semanas
Esquema FOLFOX	O 85 mg/m ² día 1 FU 400 mg/m ² día 1 FU 400 mg/m ² día 1 FU 2.400 mg/m ² 46 horas	Cada 2 semanas
Esquema carbo-FU (mestastásico)	Carbo 5 AUC FU 1.000 mg/m ² d 1-3	Cada 3 semanas
Esquema trastu-C-FU	Trastuzumab 8 mg/kg (dosis de carga); 6 mg/kg posteriormente C 80 mg/m ² FU: 800 mg/m ² 5 días	Cada 3 semanas
Esquema trastu-C-cape	Trastuzumab 8 mg/kg (dosis de carga); 6 mg/kg posteriormente C 80 mg/m ² x 1.000 mg/m ² días 1-14	Cada 3 semanas
Esquema DCF = TPF	D 75 mg/m ² día 1 C 75 mg/m ² día 1 FU 750 mg/m ² ic 5 días	Cada 3 semanas
Esquema EOX	E 50 mg/m ² O 130 mg/m ² día 1 X 625 mg/m ² c/12 h	Cada 3 semanas
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ²	Cada 3 semanas

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Irinotecán en monoterapia	I 300 mg/m ²	Cada 3 semanas
Mitomicina-tegafur	M 20 mg/m ² día 1 T oral 400 mg	M: dosis única Tegafur: cada 12 horas durante 3 meses
Esquema FLOT	D 50 mg/m ² día 1 O 85 mg/ m ² día 1 AF 200 mg/ m ² día 1 FU 2.600 mg/m ² ic 24 horas	Cada 2 semanas
Irinotecán en monoterapia	300 mg/ m ²	Cada 3 semanas
	150 mg/ m ² cada 2 semanas	Cada 2 semanas

E: epirubicina; C: cisplatino; FU: 5-fluorouracilo; M: mitomicina; Carbo: carboplatino; X: capecitabina; T: tegafur; I: irinotecán; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; AF: ácido folínico.

*McDonald: el tratamiento consiste en un primer ciclo de QT con FU y (AF) endovenoso del día 1 al 5. Al cabo de 28 días desde el día 1 se inicia la quimio-radioterapia (QT/RT) concomitante, en 25 sesiones de RT (5 semanas), junto con QT los 4 primeros y los 3 últimos días. A partir de aquí, descanso de 4 semanas. A continuación, se administran 2 ciclos más de QT, con FU y AF los días 1 a 5 cada 28 días.

ANEXO 7. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDECTORA (TCMD)

Es la técnica de elección en el estadiaje del cáncer gástrico. La precisión de la TCMD varía en función del estadiaje y aumenta cuando se utilizan técnicas reconstructivas multiplanares (MPR).

Parámetros técnicos

El paciente tiene que estar en ayunas desde 6 horas antes de la prueba para garantizar el vaciado completo del estómago.

Hay grupos que administran una inyección intramuscular o intravenosa de buscapina 10-15 minutos antes de la prueba si no hay contraindicaciones (glaucoma, arritmias cardíacas, antecedentes de alergias, obstrucciones del tracto urinario, íleo paralítico).

El contraste oral utilizado para distender el estómago es neutro (agua). La administración de un contraste positivo (bario diluido o contraste oral hidrosoluble) dificulta la valoración de la captación de contraste endovenoso de la mucosa gástrica y la visualización de las lesiones.

Requiere la ingesta de agua: entre 1 y 1,5 litros, 15-30 minutos antes de la prueba.

Se practica una TCMD tóraco-abdominal administrando contraste intravenoso yodado hidrosoluble no iónico a una dosis de 2 ml/kg de peso y a una velocidad de inyección de 3-4 ml/s utilizando un inyector.

La TCMD debe realizarse en dos fases:

- Fase arterial del contraste: se practica una TC toracoabdominal con cortes axiales desde los vértices pulmonares hasta las crestas ilíacas en fase arterial.
- Fase portal (aproximadamente al cabo de 70 segundos de la administración del contraste intravenoso), desde las bases pulmonares hasta la sínfisis púbica.

La fase arterial se utiliza principalmente para la valoración de la lesión mucosa y posibles anomalías vasculares de la vascularización gástrica y la fase portal para la valoración de las adenopatías y las metástasis.

Se recomienda que la TCMD sea de 16 detectores como mínimo para poder realizar adquisiciones de imagen menores a 1,25 mm de colimación.

La TCMD toracoabdominal permite el estadiaje local y a distancia.

Los cortes axiales con posteriores reconstrucciones multiplanares abdominales permiten evaluar la localización, profundidad y extensión local del tumor.

PROFESIONALES A QUIENES VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales de la red oncológica catalana: médicos, farmacéuticos, enfermeras y dietistas, tanto de los tres centros de referencia como de la Red Comarcal.

FECHA DE EDICIÓN O DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

2ª edición: septiembre 2019

PREVISIÓN SOBRE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada dos años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

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 noviembre 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, Mamouni HJ, Swanson RS, et al. Adjuvant chemoradiotherapy with epirubicin, cisplatin, and fluorouracil compared with adjuvant chemotherapy 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 Periapillary 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, Kretschmar 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 Il, 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 Ambulatòria 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_farmacia/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. Tabernero 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. Schumacher 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, Zalberg 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 MCM, 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 MCM, 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, Zalberg 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, Pirllich 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%20Parenteral%20Nutrition%20in%20adults.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 Badalona

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

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

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

Hospital Vall d'Hebron

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

<http://ico.gencat.cat>

Twitter: @ICOnoticies

www.facebook.com/ICOnoticies

