
ICO-ICS

PRAXI

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

Actualización octubre 2021

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

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 tenemos que asegurar el mejor empleo 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, es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre 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 denominaremos ICO-ICSPraxis.

Objetivos:

- Desarrollar y difundir esta ICO-ICSPraxis para homogeneizar el tratamiento del cáncer de esófago.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los distintos centros participantes.
- Implementar y evaluar los resultados de la terapéutica en los pacientes con cáncer de esófago tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

DESCRIPCIÓN DE LA ENTIDAD CLÍNICA OBJETO DE LA GPC

El cáncer de esófago (CE) es el vigésimo en incidencia en España y el séptimo en todo el mundo.¹ Según datos de 2018, a escala mundial, el cáncer de esófago comparte el séptimo lugar con el cáncer de cérvix en ambos性es y todos los grupos de edad con 572.034 (3,2%) casos nuevos.² En cuanto a Europa, en 2018 está clasificado en el lugar número 20, con 59.051 (1,3%) casos nuevos.³ Esto es lógico puesto que es una patología con mayor incidencia en Asia, donde el Sudeste asiático ocupa el sexto lugar, con un total de 84.996 (4,2%) casos en el mismo año.⁴

En España, la incidencia es semejante a la de Europa, con 2.311 (0,85%) casos en 2018. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la estimación de casos de CE para 2021 es de 1.885 en hombres y 354 en mujeres.¹ En los últimos años, la incidencia del adenocarcinoma del tercio distal del esófago y de la unión gastroesofágica se ha incrementado de forma paralela a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente en personas con un índice de masa corporal alto.

En Cataluña se calculó una incidencia de 311 casos anuales para hombres y 305 para mujeres en el periodo 2008-2012.⁵ Las tasas más altas de cáncer de esófago se registran en el País Vasco, Canarias, Galicia y Asturias.⁶

En España, los tipos de cáncer con peor pronóstico (supervivencia inferior al 20% a los cinco años) son la leucemia mieloide aguda y los cánceres de vesícula y tracto biliar, encéfalo, hígado, pulmón, esófago,

páncreas y pleura. Este conjunto de tumores se diagnostican generalmente en fases muy avanzadas y no tienen tratamientos efectivos.⁶ En cuanto a mortalidad, según cifras de 2018, el cáncer de esófago fue la sexta causa de muerte por cáncer, con 508.585 (5,3%) muertes en todo el mundo, precedido por los cánceres de pulmón, hígado, estómago, colorrectal y mama.² En Europa se registraron 50.117 decesos en 2018³ y en Asia, donde es la sexta causa de muerte por cáncer, se registraron 76.212.⁴

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de cáncer de esófago

Equipo de desarrollo de la guía

Autores

Maria Alsina Maqueda. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Margarita Álvaro Pardo. Geriatra. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO Badalona.

Pierluigi Bavestrello. Oncólogo radioterápico. Servicio de Cuidados Paliativos. Instituto Catalán de Oncología. ICO L'Hospitalet.

Anna M. Boladeras Inglada. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO L'Hospitalet.

Marta Bonet Beltrán. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Mariona Calvo Campos. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet.

Eugení Canals Subirats. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO Girona.

Mònica Caro Gallarín. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO Badalona.

Maria Josep Carreras Soler. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

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

Cristina Fernández López. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO L'Hospitalet.

Albert Font Pous. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO Badalona.

Maica Galán Guzmán. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet.

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

Raquel Guardeña Sánchez. Oncóloga médica. 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.

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

Sandra Merino Varela. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Félix Muñoz Boza. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Robert Montal Roura. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. 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.

Francisco Javier Ramos Pascual. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital de Sant Pau i Santa Tecla. El Vendrell.

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

Valerie Rodriguez Guzmán. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.

Jorge Trilla Martín. Oncólogo radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Núria Virgili Casas. Endocrinóloga. Unidad de Dietética y Nutrición Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Coordinación

Consuelo Jordán de Luna. Farmacéutica especialista de área. Servicio de Farmacia. ICO L'Hospitalet.

Colaboradores

Oncología radioterápica

Cristina Gutiérrez. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO L'Hospitalet.

Grupo de Nutrición

Lorena Arribas Hortigüela, Dietista nutricionista. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. ICO L'Hospitalet. Rosa Burgos, Endocrinóloga. Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Cristina Domínguez, Dietista nutricionista. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Clara Joaquim Ortiz. Endocrinóloga. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. 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. Hegoi Segurola 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

Maria 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.

Red de Atención Farmacéutica

Miembros: Hospital de Palamós (Maribel Magaña, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma). Hospital de Figueres (Virginia Gol, Ferran Bosacoma). Corporación Blanes-Calella (Julia García, N. Sabater, P. Pena, Eva Martínez). IAS (Dolors Malla, Rosa Sacrest). ICO Girona (Jordi Rubió, David Gallardo, María López, Nuri Quer, Francesc Soler). Hospital d'Olot (Irina Aguilar, Pilar Alemany). Hospital de Campdevànol (G. Basagaña, Leonor Munell). Hospital Municipal de Badalona (Nieves Muro, Begoña Pascual, Isabel Moreno, J. Ayats, R. Ibeas, L. Andreu). Hospital de l'Esperit Sant (E. Fernández, Míriam Maroto). Hospital de Mataró (Teresa Gurrera, M. Plensa, P. Lianes). ICO Badalona (C. Ibáñez, Josep Maria Ribera, Ricard Mesía, Joaquim Julià). Hospital del Garraf (M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Gloria Alba). Hospital de Vilafranca (Cristina Cardells). Hospital de Igualada (Marcela Camps, Fermí Capdevila). CSI (Ferran Losa, Berta Gracia). ICO Dir (S. Fontanals, Maica Galán, Anna Sureda, R. Salazar). Hospital de Martorell (M. Estelrich, E. Sánchez, M. Martí). Hospital Joan XXIII (María Vuelta, Laura Canadell, Josep Sarrà, Dolça Cortasa). Hospital de Tortosa (Esther Julián). Pius Hospital de Valls (Josep Torrent). Plan director de oncología (Josep Alfons Espinàs). CatSalut (N. Paco, J. Peláez, A. Pérez, I. Moix). ICO Corporativo: Ana Clopés, Consuelo Jordán de Luna, Javier Martínez, Jordi Trelis. Isabel Hernández Marfil. Gestora de casos de la Unidad Esófago-gástrica. Servicio de Oncología Médica. ICO Badalona.

Revisores externos

Alberto Carmona-Bayonas. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia, UMU, IMI. Murcia.

Laura Visa Turmo. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Barcelona.

Ana Reig Castillejo. Oncóloga radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital del Mar. Barcelona.

Responsables del área de evidencia

Anna Clopés Estela. Adjunta a la Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Ricard Mesía Nin. Director científico. Instituto Catalán de Oncología.

Ramon Salazar Soler. Jefe del Servicio de Oncología Médica. ICO L'Hospitalet (Hospital Duran i Reynals - Hospital Moisès Broggi).

Josep Tabernero Caturla. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO).

Responsable de Dirección

Candela Calle Rodriguez. Directora General. Instituto Catalán de Oncología.

Conflicto de interés

Los autores han realizado una declaración de conflicto de interés.

No ha existido 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 guías de práctica clínica (GPC)

| | |
|---|---|
| National Guideline Clearinghouse | http://www.guideline.gov/ |
| Guía salud | 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 |
| CPC del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | http://www.nccn.org/ |
| GPC del Cancer Care Ontario | http://www.cancercare.on.ca/index_practiceguidelines.htm |
| GPC ESMO | https://www.esmo.org/Guidelines |
| GPC ASCO | http://www.asco.org/guidelines |
| Agency for Health Research and Quality (AHRQ) | 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 ESMO⁷

| 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 insuficiente por eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos, costes). Opcional. |
| D | Nivel de evidencia moderado por falta de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado. |
| E | Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No se tiene que recomendar nunca. |

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. Generalidades sobre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago | 10 |
| 1.1. Anatomía | |
| 1.2. Factores genéticos y moleculares | |
| 2. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer de esófago | 14 |
| 2.1. Tratamiento neoadyuvante | |
| 2.1.1. Adenocarcinoma | |
| 2.1.2. Escamoso | |
| 2.2. Tratamiento adyuvante | |
| 2.3 Tratamiento radical del cáncer de esófago | |
| 2.4. Tratamiento del cáncer de esófago cervical | |
| 2.5 Tratamiento del cáncer de esófago metastásico | |
| 2.5.1 Tratamiento de primera línea | |
| 2.5.2 Tratamiento de segunda línea | |
| 2.5.3 Tratamiento con RDT | |
| 3. Soporte nutricional en el paciente con cáncer de esófago | 58 |
| 3.1 Cribado nutricional | |
| 3.2 Evaluación nutricional | |
| 3.3 Intervención nutricional | |
| 4. Cuidados y atención de soporte en el cáncer de esófago | 64 |
| 4.1. Cuidados de enfermería en el cáncer de esófago | |
| 4.2. Cuidados paliativos en cáncer de esófago | |
| 5. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados | 66 |
| 6. Anexos | 68 |
| Anexo 1. Seguimientos | 68 |
| Anexo 2. Resumen de los esquemas de tratamiento que aparecen en la guía | 69 |
| Anexo 3. Nutriscore | 70 |
| Anexo 4. Apoyo nutricional en el cáncer de esófago | 72 |
| Bibliografía | 73 |

1. Generalidades sobre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago

1.1. Anatomía

El esófago es una estructura tubular que se inicia en la hipofaringe y termina en el estómago. De manera arbitraria y medido desde los incisivos, se puede dividir en esófago cervical (a unos 15-20 cm), torácico superior (a unos 20-25 cm), torácico medio (a unos 25-30 cm) y torácico inferior/abdominal (a unos 30-40 cm).

La inclusión anatómica de la unión gastroesofágica (UGE) como parte del esófago abdominal es objeto de controversia, sobre todo desde el punto de vista del posible abordaje terapéutico, puesto que no hay consenso sobre si los tumores que aparecen en esta localización han de ser tratados como tumores del esófago abdominal o como tumores del estómago proximal.

Factores de riesgo, histología y patogénesis

El tipo histológico más frecuente es, en primer lugar, el carcinoma de células escamosas (o carcinoma escamoso), seguido del adenocarcinoma.

El tabaco y el alcohol, sobre todo el consumo combinado de uno y otro, son los factores de riesgo más importantes del carcinoma escamoso de esófago y contribuyen a desarrollarlo en más del 90% de los casos.⁸ Según algunos trabajos, este subtipo histológico también está asociado hasta a un 12% de casos de carcinomas escamosos de la esfera otorrinolaringológica,⁹ probablemente por compartir factores de riesgo tan relevantes como el consumo de alcohol y tabaco. Los carcinomas escamosos pueden aparecer en cualquier parte del esófago y están relacionados con cambios inflamatorios del epitelio causados por estos agentes carcinógenos que actúan directamente sobre la mucosa provocando la aparición de displasia con riesgo de evolucionar hacia carcinomas invasivos.

Los adenocarcinomas de esófago, con tendencia a aparecer en el esófago distal, están relacionados con la presencia de reflujo gastroesofágico (RGE), que se ha postulado como el principal factor de riesgo en este tipo de tumor.¹⁰ En un estudio sueco de casos y controles se encontró asociación entre el RGE sintomático y el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de esófago, que no se observaba en el subtipo escamoso.¹¹ Otro factor de riesgo conocido para el adenocarcinoma de esófago es la obesidad troncal o central,¹² que aumenta la predisposición a sufrir RGE crónico. El RGE puede favorecer la aparición de cambios de metaplasia intestinal sobre el epitelio estratificado del esófago, el llamado esófago de Barrett, con predisposición a progresar a displasia y con riesgo de transformación en adenocarcinoma.¹³ El diagnóstico de esófago de Barrett incluye una evaluación endoscópica (aparición de mucosa de color salmón ≥ 1 cm proximal a la UGE) y microscópica (con presencia de metaplasia intestinal en la biopsia practicada).¹⁴ Cuando se detecta displasia de alto grado está indicada la resección endoscópica.

1.2. Factores genéticos y moleculares

Cada vez está más aceptada la idea de que el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma de esófago se comportan como dos entidades diferentes, tanto desde el punto de vista de los factores de riesgo asociados, como por lo que respecta al comportamiento biológico y las características moleculares.

En la investigación de estas diferencias, en 2017 se publicó en *Nature*¹⁵ un estudio sobre el análisis molecular de 164 tumores esofágicos (90 de los cuales eran carcinomas escamosos, 72 adenocarcinomas y dos carcinomas indiferenciados), 359 adenocarcinomas gástricos y 36 adenocarcinomas de la UGE que no habían recibido tratamiento con quimioterapia ni radioterapia previa. Los carcinomas escamosos presentaban, entre otras características, una regulación de la proteína p63 (imprescindible para la diferenciación escamosa de las células). Después de integrar los datos agrupados obtenidos, los autores distinguieron tres subtipos de carcinomas escamosos de esófago:

- **ESCC1:** caracterizado por alteraciones en la vía del NRF2, con mayor frecuencia la amplificación de SOX2 y/o TP63, asociados a un peor pronóstico y resistencia a la QTTRT. Este subtipo de tumor es parecido a los carcinomas escamosos de pulmón o de cabeza y cuello. Por poblaciones, este subtipo fue más frecuente en la población vietnamita (única población asiática estudiada).
- **ESCC2:** caracterizado por una tasa más alta de mutaciones de NOTCH1 y niveles más elevados de la proteína caspasa 7 (implicada en la apoptosis celular). Es más frecuente en el este de Europa y América del Sur.
- **ESCC3:** caracterizado por una activación global de la vía de PIK3CA (100% de casos) y mutación de TP53 (25% de casos). Este subtipo sugirió un único origen en el esófago, ya que estas alteraciones no fueron observadas en otros tipos de carcinomas escamosos. El 100% de los casos se han encontrado en Estados Unidos y Canadá.

En cuanto a los adenocarcinomas, se observó un incremento de la señalización de la vía de la E-cadherina, así como una regulación positiva de la vía del ARF6 (implicada en la regulación de la proliferación, migración e invasión tumoral) y de FOX A (implicada en la regulación de la transcripción y reparación del DNA). Desde el punto de vista genómico, en el adenocarcinoma se identificaron, entre otras características, mutaciones en TP53 y CDKN2A (también observadas en ciertos grados de displasia en el esófago de Barrett) y ERBB2, como ya se había publicado también previamente. Las alteraciones en genes codificantes para receptores tirosina-cinasa fueron más frecuentes en el adenocarcinoma, en especial las amplificaciones en el gen ERBB2 (presentes en el 32% de los adenocarcinomas, en comparación con solo el 3% de los carcinomas escamosos)

En un estudio previo del mismo grupo publicado en 2014,¹⁶ donde se analizaban las características moleculares de 295 tumores primarios gástricos y de la UGE, se constató que se podían observar adenocarcinomas de la UGE subtipo VEB y MSI (lo que avala el origen de este tumor en el epitelio gástrico). Los adenocarcinomas esofágicos se correlacionaron con el subtipo CIN del estómago, donde se observaba amplificación de ERBB2.¹⁷

Diagnóstico del cáncer de esófago

La disfagia, seguida de pérdida de peso, es el síntoma más frecuente del cáncer de esófago y su presencia debe llevar al inicio del estudio diagnóstico.

Entre las técnicas más utilizadas se encuentran:

- **Fibrogastroscopia (FGS):** necesaria para la localización del tumor y la toma de biopsias.
- **Tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD):** menos utilizado actualmente. Permite el estudio de una perforación o una fistula, en caso de sospecha.
- **Ultrasonografía endoscópica (EUS):** se considera la prueba más exacta en la estadificación de T y en el estudio de la afectación ganglionar (la sensibilidad se sitúa en el 84,7% pero mejora hasta el 96,7% si a la exploración se añade la punción de los ganglios con aguja fina.¹⁸ No obstante, los tumores estenosantes pueden implicar una exploración parcial tanto del estudio de la invasión en profundidad, como de la detección de la afectación ganglionar distal al transductor.
- **Tomografía computarizada (TC):** necesaria para todos los tumores potencialmente curables, tanto para confirmar o descartar su resecabilidad como para la detección de metástasis que contraindiquen un tratamiento con intención radical. Se recomienda ampliar el estudio a la pelvis cuando el tumor tiene extensión infradiafragmática. Uno de los inconvenientes para el diagnóstico exacto de la afectación ganglionar es la dificultad para diferenciar ganglios benignos de ganglios de tamaño normal que contengan células neoplásicas. En un análisis retrospectivo que estudiaba la correlación radiológica/patológica se observó que un 80% de los ganglios que medían menos de 6 mm (catalogados como N0) finalmente presentaban metástasis en el análisis anatomiopatológico.¹⁹
- **Tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET-TC):** la PET-TC con 18F-FDG en el cáncer de esófago desempeña un papel importante como parte del protocolo multidisciplinar para la estadificación inicial, la valoración de respuesta al tratamiento y la detección de recurrencias. En la estadificación TNM, el principal papel de la 18F-FDG PET-TC es la detección de metástasis a distancia, para la que presenta una sensibilidad y una especificidad del 71% y el 93%, respectivamente.²⁰ En un artículo publicado en 2013 se observó que la información del 18F-FDG PET-TC podía cambiar el abordaje terapéutico en hasta un 38% de los pacientes y que mejoraba la selección de enfermos candidatos a un tratamiento radical.²¹ Por otra parte, los estudios PET-TC con contraste yodado en la estadificación permiten unir en una sola prueba la 18F-FDG PET-TC y el TC con contraste, lo que agiliza la estadificación y el manejo de los pacientes con neoplasia de esófago.

En la valoración de respuesta, ya sea a neoadyuvancia o a tratamiento radical, la 18F-FDG muestra una gran utilidad puesto que tiene en cuenta no solo criterios de respuesta morfológica sino también metabólica, cuantificada mediante parámetros metabólicos como el SUVmax. La 18F-FDG PET-TC es capaz de evaluar la respuesta de forma precoz con mayor sensibilidad que la TC y la ecoendoscopia y con una precisión diagnóstica similar a la de esta última. La reducción de tamaño y el metabolismo de las lesiones diana, y en consecuencia el downstaging del TNM entre el estudio basal y el estudio postratamiento, es interpretable en términos de respuesta tumoral ya que se ha demostrado relación con la respuesta patológica y el pronóstico.²⁰

Por último, la técnica integrada PET-TC es la modalidad más precisa para la detección de recurrencias en el cáncer de esófago. Un metaanálisis de Goense y colaboradores mostró que la 18F-FDG PET y la PET-TC tenían sensibilidades y especificidades globales del 89-100% y el 55-94%, respectivamente, en el diagnóstico de recurrencia después de un tratamiento radical con intención curativa.²¹

- **Resonancia magnética (RM):** todavía no está considerada como una prueba estándar en el estudio inicial de los tumores esofágicos, pero algunos centros con experiencia hablan de la utilidad del valor del coeficiente de difusión aparente (ADC) en la evaluación de respuesta patológica después de tratamiento neoadyuvante.²² La RM minimiza el volumen tumoral respecto a la PET-TC. Añadir técnicas de difusión ayuda a aumentar su exactitud, principalmente en cáncer de la unión esófago-gástrica.²³

- **Fibrobroncoscopia (FBS):** tiene un papel controvertido y, con la progresiva incorporación de la EUS, algunos trabajos la limitan tan solo a los casos de sospecha de invasión de la vía aérea en la EUS.²⁴

- **Marcadores tumorales:** tanto CEA como Ca 19,9 son marcadores tumorales que se han solicitado tradicionalmente en el contexto del cáncer de esófago. Pero presentan una sensibilidad y una especificidad muy bajas y, por lo tanto, tienen poco valor tanto en la fase diagnóstica como en la detección de recidivas, pero solo en adenocarcinomas, no en cánceres escamosos.²⁵

La TC no distingue entre T1, T2 y T3. El principal papel de la TC en la clasificación de la T es identificar la pérdida de los planos grados entre el esófago y los órganos adyacentes, lo que debe alertar de una posible o real infiltración de las estructuras (T4). Hay otros signos que alertan de la posible presencia de un T4. Una de las limitaciones de la PET-TC es la limitación que presenta para determinar la T dado que no informa sobre la invasión en profundidad del tumor. También da falsos positivos en casos de procesos inflamatorios como la esofagitis.

En cuanto a la estadificación de la N, cuando empleamos técnicas no invasivas tenemos limitaciones y hemos de conocer las de cada técnica (ecoendoscopia, TC y PET-TC).

En cuanto a las metástasis a distancia, la técnica de elección inicial es la TC. Se recomienda añadir la PET-TC al estadioje inicial, pero si la TC ya es positiva, la PET-TC puede no ser necesaria en todos los casos. La ecoendoscopia se puede obviar si ya se han detectado metástasis a distancia.²⁶

Desde el punto de vista quirúrgico, la esofagectomía transtorácica (Ivor-Lewis o McKweon en función del tercio esofágico) es el abordaje de elección en el cáncer de esófago, puesto que permite una linfadenectomía radical, que optimiza la estadificación del tumor y está correlacionada con el pronóstico tanto en términos de SG como de SLP.²⁷

No hacemos referencia al tratamiento endoscópico de los tumores de esófago en estadios iniciales (T1a/T1b) ya que la guía se limita al tratamiento médico y con irradiación del cáncer de esófago.

2. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer de esófago

2.1. Tratamiento neoadyuvante

Los pacientes con adenocarcinoma de esófago localmente avanzado presentan tumores que invaden estructuras locales o que afectan a ganglios linfáticos regionales, pero sin metástasis a distancia (UICC/AJCC 8^a ed.; estadios \geq T3 o N+, M0).²⁸ La resección quirúrgica ha sido el estándar para tumores localizados, aunque las recurrencias sistémicas y locales son frecuentes y las tasas de supervivencia raramente superan el 20%.²⁷ Para mejorar este pronóstico, diferentes ensayos clínicos han planteado la necesidad de complementar el tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Actualmente, el tratamiento neoadyuvante se considera el de elección en este contexto.²⁷ El beneficio del tratamiento neoadyuvante se sustenta en la capacidad para disminuir el volumen tumoral (en inglés, *downstaging*), incrementar el control local y eliminar las posibles micrometástasis.¹⁶ En cualquier caso, requiere una evaluación multidisciplinar previa en la planificación del tratamiento. La decisión depende de la localización y el estadio tumorales, el tipo histológico, el estado basal del paciente (PS, ECOG), así como el estado nutricional y las posibles comorbilidades. También hay que considerar las preferencias de cada paciente en particular.^{27,29}

2.1.1. Adenocarcinoma

a) Radioterapia preoperatoria

Varios estudios prospectivos y aleatorizados han comparado la radioterapia preoperatoria y la esofagectomía con la cirugía sola.³⁰⁻³⁵ Se han observado recidivas locorregionales significativamente más bajas después de la RT preoperatoria y la cirugía que con la cirugía sola (46% y 67%).

No obstante, un metaanálisis basado en estos estudios, con 1.147 pacientes, no demostró mejora en supervivencia al añadir radiación preoperatoria.³⁵ Con una media de seguimiento de 9 años, se detecta una reducción del riesgo de muerte del 11% y un beneficio de supervivencia absoluto del 3% a los dos años y del 4% a los cinco años, pero este resultado no es estadísticamente significativo ($p = 0,062$).

b) Quimioterapia preoperatoria

La quimioterapia preoperatoria también ha demostrado un beneficio en comparación con la cirugía. En el estudio OEO2 se aleatorizaron 802 pacientes a recibir dos ciclos de quimioterapia basada en cisplatino y 5-fluorouracilo (CF) más cirugía vs solo cirugía. La media de supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante fue estadísticamente y clínicamente superior a la de los pacientes que se operaron de entrada (23% vs 17%, [HR] = 0,84, $p = 0,03$). El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante incrementó asimismo de forma significativa la supervivencia libre de recurrencia de los pacientes y la tasa de intervenciones quirúrgicas R0.³⁶

FLOT-4 es un estudio fase III que compara la eficacia del esquema FLOT (docetaxel, oxaliplatino, leucovorina y 5-fluorouracilo) con el esquema clásico MAGIC (epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo) en

cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica. Demuestra un claro beneficio del triplete, con una supervivencia a los cinco años que pasa del 36% al 45%, estadísticamente significativa (HR 0,77, p 0,012).³⁷ Los resultados de este estudio han cambiado la práctica clínica habitual y actualmente los pacientes reciben FLOT de forma asistencial. Aunque es un estudio dirigido a pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica, la quimioterapia con esquema FLOT se podría considerar en pacientes con afectación esofágica distal S-I en los que la radioterapia esté contraindicada.

c) Quimiorradioterapia preoperatoria

Actualmente, de acuerdo con los metaanálisis recientes de los mejores estudios prospectivos, el tratamiento multimodal con quimiorradioterapia preoperatoria debe considerarse el tratamiento de elección en el adenocarcinoma de esófago localmente avanzado. Por lo menos 10 ensayos aleatorizados han comparado la quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con la esofagectomía como brazo control.^{34,38-45} Se consideraron pacientes con enfermedad resecable quirúrgicamente en el momento de la inclusión y en la mayoría se mezclaron pacientes con tumores de diferentes histologías (adenocarcinomas y carcinomas escamosos). Pese a la heterogeneidad de la quimioterapia administrada, la dosis total de radiación y la técnica quirúrgica, todos los estudios estaban bien diseñados y tenían la cirugía como brazo control.

El ensayo de Walsh, publicado en 1996, aleatorizó a 123 pacientes con adenocarcinoma a cirugía sola o radioterapia (40 Gy en 15 fracciones) más cisplatino y 5-FU, seguidos de cirugía.³⁸ Consiguió una respuesta completa patológica en el 25% de los pacientes del grupo de tratamiento multimodal. La mediana de supervivencia en el grupo de QTRT fue de 16 meses, mientras que en el grupo de cirugía sola fue de 11 meses. La SG a los 3 años fue del 32% en los pacientes que recibieron neoadyuvancia, mientras que en los que únicamente se trajeron con cirugía fue del 6%. A pesar de estos resultados, los datos se interpretan con cierta cautela dada la inesperada baja tasa de supervivencia en el brazo de cirugía sola.

Burmeister publicó un estudio de 256 pacientes (61% con adenocarcinoma) que se asignaron a recibir CF más radioterapia (35 Gy) tres semanas antes de la cirugía en vez de la cirugía sola.⁴² La media y la SG a los tres años de la QTRT preoperatoria y del brazo de cirugía fueron, respectivamente, de 22 meses y 19 meses y del 36% y el 33%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, pero la supervivencia a los tres años en el brazo de cirugía fue del 33% ante el 6% en el estudio de Walsh.

Se han realizado diferentes metaanálisis con los datos de los ensayos que comparan la quimiorradioterapia preoperatoria seguida de cirugía con la cirugía sola.²³⁻²⁸ Según estas publicaciones, la quimioterapia neoadyuvante basada en regímenes con platinos y fluoropirimidinas junto con la radioterapia (50-50,4 Gy) debería considerarse un estándar.

Desgraciadamente, hay pocos estudios, y con un número limitado de pacientes, que comparan directamente la eficacia del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con la quimiorradioterapia. Dichos estudios demuestran que el tratamiento con quimiorradioterapia neoadyuvante consigue aumentar el grado de regresión histológica del tumor, así como las respuestas completas patológicas y disminuir la afectación ganglionar, aunque no demuestran que este beneficio impacte de manera significativa en la supervivencia de los pacientes.^{20,28,29} De todas maneras, tal como se ha señalado, son estudios pequeños por lo que no podemos afirmar que el tratamiento combinado no incida en la supervivencia.

La quimioterapia basada en cisplatino y fluoropirimidinas en combinación con radioterapia (50-50,4 Gy en fracciones de 1,8-2,0 Gy) ha sido el tratamiento de elección durante muchos años. Dos estudios fase III publicados recientemente muestran resultados de eficacia similares pero con un perfil de toxicidad mejorado gracias al cambio de la quimioterapia basada en carboplatino/paclitaxel o en oxaliplatin/5-fluorouracilo.^{46,47,48}

En 2012 se publicó un estudio fase III (estudio CROSS), actualizado posteriormente en 2015, en el que se incluyeron 368 pacientes con cáncer de esófago resecable.^{46,47} 188 pacientes se sometieron solo a cirugía y 178 pacientes recibieron radioterapia (41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy) concomitante con carboplatino y paclitaxel semanal durante 5 semanas seguida de cirugía. El 75% de los casos eran adenocarcinomas. La resección R0 se consiguió en el 92% de los pacientes en el grupo de quimiorradioterapia más cirugía vs 69% en el grupo de cirugía ($p < 0,001$). Se consiguió una respuesta completa patológica (RCp) en el 29% de los pacientes que se operaron después de la QT. Las complicaciones postoperatorias fueron similares en ambos grupos, igual que la mortalidad hospitalaria. Después del seguimiento a largo plazo (media de 84,1 meses) se confirmó el beneficio de la quimiorradioterapia neoadyuvante en cuanto a supervivencia. La media de SG en el grupo de quimiorradioterapia neoadyuvante más cirugía fue de 48,6 meses y de 24,0 meses en el grupo de cirugía sola (HR 0,68, $p = 0,003$). La SG específica para los pacientes con adenocarcinomas fue de 43,2 meses en el grupo de QT neoadyuvante más cirugía y de 27,1 meses en el grupo de cirugía sola (HR 0,73, $p = 0,038$).

Estudios en marcha: ensayo clínico de fase III irlandés NEO-AEGIS, NCT01726452 Study, que compara QT (esquema CROSS) con QT perioperatoria, modified MAGIC (ECF/ECX o EOF/EOX) o FLOT x 3 → cirugía → la misma QT x 3 en pacientes con adenocarcinoma de esófago o UGE cT2-3 N0-1 M0.

2.1.2. Escamoso

Actualmente, el tratamiento preoperatorio en el cáncer de esófago localmente avanzado, con criterios de operabilidad y resecabilidad, se considera el tratamiento de referencia con el máximo nivel de evidencia.²⁷ Este tratamiento se puede realizar con QT o con QT neoadyuvante con diferentes niveles de evidencia y recomendaciones.

a) QT preoperatoria en el carcinoma escamoso de esófago

Si evaluamos específicamente el papel de la QT preoperatoria en el subtipo escamoso, los estudios fase III publicados hasta ahora han demostrado resultados contradictorios.

El estudio fase III OEO2 del Medical Research Council Oesophageal Cancer Party es el que incluyó un número más elevado de pacientes, 802, el 31% con histología de carcinoma escamoso, que fueron aleatorizados a recibir dos ciclos de quimioterapia preoperatoria con CF vs cirugía sola. La tasa de R0 fue del 60% y el 54%, respectivamente. Tanto la SG (HR 0,79 [IC 95% 0,67-0,93] $p = 0,004$) como la SLP (HR 0,75 [IC 95% 0,63-0,89] $p = 0,0014$) fueron superiores en el grupo de QT preoperatoria, tanto en los carcinomas escamosos como en los adenocarcinomas.⁴⁹

Con una mediana de seguimiento de 6 años en el análisis actualizado publicado por Allum *et al.* se observó una mejora en la SG a 5 años (23% vs 17% $p = 0,03$) en los pacientes que habían recibido 2 ciclos de QT con CDDP y 5-FU previa a la cirugía.³⁶

No obstante, en el estudio RTOG-8911, 440 pacientes (47% con histología de carcinoma escamoso) fueron aleatorizados a recibir quimioterapia perioperatoria con CF (tres ciclos precirugía y dos ciclos poscirugía) vs cirugía sola. No se observaron diferencias en la SG ni en la tasa de R0 entre ambos grupos,⁵⁰ aunque la cirugía R0 (63% y 59%, respectivamente) y el tratamiento de quimioterapia fueron factores pronósticos favorables en un análisis posterior del mismo estudio.⁵¹

En un estudio más reciente de 169 pacientes con carcinoma escamoso de esófago, el tratamiento preoperatorio con 2-4 ciclos de cisplatino y etopósido demostró, con una mediana de seguimiento de 15 meses, que la SLP (HR 0,72 [IC 95% 0,52-1] p = 0,02) y la SG (HR 0,71 [IC 95% 0,51-0,98] p = 0,03) eran superiores en el grupo de pacientes tratados con QT seguida de cirugía.⁵²

En la tabla 1 se resumen los estudios aleatorizados publicados de quimioterapia preoperatoria en el cáncer de esófago.^{34,38-44,46,53-56}

b) QTRT preoperatoria en el carcinoma escamoso de esófago

De forma paralela a los estudios de QT exclusiva preoperatoria, se han publicado múltiples trabajos que evalúan la eficacia de la combinación de QT y RT concomitante administradas antes de la cirugía.⁵⁷

En la tabla 1 se resumen los resultados más destacados de los principales estudios fase III de QTRT preoperatoria. Tal como puede observarse, los estudios más recientes incluyen a pacientes con carcinoma escamoso y adenocarcinoma en diferentes proporciones. Entre los estudios que solo evalúan carcinomas escamosos se puede observar que únicamente el estudio de Lv y el estudio de Yang muestran resultados favorables en términos de SG, aunque hay que considerar que en el estudio de Nygaard el tratamiento era secuencial, en el estudio de Apinop se observó una asociación entre la respuesta patológica (alcanzada en el 27% de los pacientes) y la SG y en el estudio de Bosset el aumento de la dosis por fracción (3,7 Gy) podría haberse asociado a un aumento de la mortalidad quirúrgica. En 2018, Yang *et al.* publicaron el estudio NEOCRTEC, sobre población asiática y con el mayor número de pacientes publicado hasta el momento actual. La tasa de RCp fue del 43% a expensas de una toxicidad hematológica grado 3-4 en el grupo de tratamiento combinado del 54,3%. El análisis multivariable mostró que la QTRT neoadyuvante era uno de los factores predictivos asociados a mejor SG. En cuanto al estudio CROSS, hay que destacar que solo un 23% de los pacientes incluidos tenían carcinomas escamosos, pero 18 de los 37 pacientes (49%) con esta histología que recibieron QTRT preoperatoria alcanzaron RCp y el beneficio en SG respecto a cirugía sola se mantuvo en los escamosos [HR 0,422 (IC 95% 0,226-0,788) p = 0,007] y se perdió en los adenocarcinomas [HR 0,741 (IC 95% 0,536-1,024) p = 0,07].

Metaanálisis de QTRT preoperatoria

En cuanto a los metaanálisis, hay que tener presente nuevamente que los resultados presentados se refieren tanto a carcinomas escamosos como a adenocarcinomas.

El metaanálisis Urschel *et al.* publicado en 2003 incluía nueve estudios aleatorizados de QTRT preoperatoria con datos de 1.116 pacientes, concluyendo que la QTRT preoperatoria mejoraba la SG a 3 años (OR 0,66 [IC 95% 0,47-0,92] p = 0,016) y disminuía las recidivas locales (OR 0,38 [IC 95% 0,23-0,63] p = 0,0002) respecto a la cirugía exclusiva, sin un aumento significativo de la mortalidad posquirúrgica. Este beneficio fue superior en los trabajos de QTRT concomitante que en los que utilizaban QT y RT de forma secuencial.⁵⁸

En el metaanálisis de Fiorica *et al.* publicado en 2004 se analizaron seis estudios aleatorizados que incluían a 764 pacientes, mayoritariamente con carcinomas escamosos, 385 de los cuales tratados con QT/RT preoperatoria. Se concluyó que la QT/RT preoperatoria mejoraba la SG a tres años y que este efecto era mucho más evidente en los adenocarcinomas (aunque el bajo número de pacientes con este tipo histológico en el análisis requería una interpretación cuidadosa de los resultados).⁵⁹

Posteriormente Gebski *et al.* publicaron, en 2007, un metaanálisis sobre el beneficio del tratamiento preoperatorio con QT o QT/RT en el cáncer de esófago. Respecto al tratamiento preoperatorio que combinaba QT y RT se incluían 10 estudios que agrupaban a 1.209 pacientes. En seis estudios se evaluaban exclusivamente carcinomas escamosos. Los resultados mostraron una reducción de la mortalidad en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento concomitante con QT/RT previa a cirugía (HR 0,81 [IC 95% 0,7-0,93] p = 0,002), tanto si se trataba de carcinomas escamosos (HR 0,84 [0,71-0,99] p = 0,04) como adenocarcinomas (HR 0,75 [0,59-0,95] p = 0,02). Este beneficio se mantenía incluso después de excluir el trabajo de Walsh *et al.*, en el que la crítica principal era la baja supervivencia después de cirugía exclusiva. Se observó que el beneficio desaparecía si la QT y la RT habían sido tratamientos secuenciales en el grupo de carcinomas escamosos. Los autores concluyeron que la QT/RT neoadyuvante aportaba beneficios tanto en escamosos como en adenocarcinomas y la QT neoadyuvante solo en el subgrupo de adenocarcinomas.⁶⁰

Y, por último, Sjoquist *et al.* publicaron un metaanálisis que consistía en una actualización del de Gebski *et al.*, con 13 estudios de QT/RT (dos de los cuales eran los resúmenes de trabajos fundamentales que publicaron posteriormente Van Hayan y Mariette) y 1.854 pacientes incluidos. La HR acumulada por cualquier causa de muerte fue de 0,78 (IC 95%, 0,7-0,88, p < 0,0001) a favor de la QT/RT neoadyuvante. Este beneficio fue similar en los dos subgrupos histológicos: carcinoma escamoso (HR 0,8 [IC 95%, 0,68-0,93] p = 0,004) y adenocarcinoma (HR 0,75 [IC 95%, 0,59-0,95] p = 0,02). En los carcinomas escamosos, la QT preoperatoria no mostró beneficios en SG respecto a la cirugía sola (HR 0,92 [IC 95%, 0,81-1,04] p = 0,18). Los autores concluyeron que la QT/RT mejoraba la supervivencia respecto a la cirugía sola en los pacientes con cáncer de esófago operable.⁶¹

c) QT/RT vs QT preoperatorios

c.1) Estudios publicados de QT/RT preoperatoria vs QT preoperatoria

Aunque pocos estudios aleatorizados han comparado las dos opciones de tratamiento, la combinación de QT y RT se ha asociado a una tasa de RCp y un porcentaje de resecciones completas más elevado que la QT sola.

En el estudio fase III de Stahl *et al.* se aleatorizaron 126 pacientes con adenocarcinoma de la UGE a recibir CF contra el mismo esquema de QT/RT administrado, ambos seguidos de cirugía.⁶² La tasa de RCp fue superior en el grupo de QT/RT (2% vs 15,6%; p = 0,03). La SG a tres años fue del 27% y del 47,4%, respectivamente, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística (p = 0,07). En el análisis actualizado publicado en 2017 se mostró una mejora en la SLP local en el grupo de tratamiento con QT (HR 0,37 [IC 95%, 0,16-0,85] p = 0,01) y también en este grupo la SG mostró una tendencia a la mejora (HR 0,65 [IC 95%, 0,42-1,01] p = 0,055).⁶³

En 2016, Klevebro *et al.* publicaron un estudio fase II aleatorizado (NeoRes) de 181 pacientes (casi un 30% de los cuales eran carcinomas escamosos) donde se comparaban tres ciclos de CF contra QT^{RT} (tres ciclos de CF con RT durante los dos últimos ciclos, 40 Gy en 20 fracciones).⁶⁴ El objetivo primario del estudio, la tasa de RCp, fue del 28% en el grupo de QT^{RT} y del 9% en el grupo de QT ($p = 0,002$). La SG a tres años fue equiparable en ambos grupos, pero los pacientes que conseguían buena respuesta patológica tenían una SG a tres años significativamente superior (HR 0,4 [IC 95% 0,23-0,73] $p = 0,001$).

c2) Estudios en marcha de QT preoperatoria vs QT^{RT} preoperatoria en carcinoma escamoso de esófago

NExT Study: es un estudio japonés multicéntrico, aleatorizado, con tres ramas de tratamiento que comparan la QT preoperatoria (CDDP + 5-FU + docetaxel) con QT (CDDP + 5-FU) y QT-RT (CDDP + 5-FU + RT 41,4 Gy en 23 fracciones).⁶⁵ Se espera reclutar a 501 pacientes con carcinoma escamoso de esófago.

Reflexiones sobre el tratamiento preoperatorio del carcinoma escamoso

De los datos procedentes de estudios fase III y de los metaanálisis publicados se puede concluir que la QT^{RT} preoperatoria es superior a la cirugía exclusiva en el carcinoma escamoso de esófago localmente avanzado resecable en pacientes operables y, por lo tanto, el tratamiento de elección.

Lo que no se puede concluir en el momento actual es el esquema óptimo de tratamiento, puesto que no hay comparaciones directas entre los distintos esquemas de tratamiento de QT y las diferentes dosis y fraccionamientos de RT. Respecto a los esquemas de quimioterapia, los estudios utilizan platino (cisplatino o carboplatino) administrados con esquemas trisemanales o a dosis bajas semanales combinados en general con flouorouracilo, pero también con paclitaxel o alcaloides de la vinca (vinblastina o vinorelbina). Considerando las dosis de platino, se observa un incremento significativo de la toxicidad hematológica en los estudios que utilizan dosis altas de cisplatino (75-100 mg/m²) respecto a los esquemas semanales a dosis más bajas. Y en cuanto a la RT, solo las dosis altas por fracción se han asociado a un potencial aumento de riesgo quirúrgico, pero disponemos de combinaciones con QT tanto con esquemas normofraccionados como hipofraccionados.

Uno de los factores pronósticos mejor estudiados en el cáncer de esófago es la RCp, asociada directamente a una mejora en la SG. En los estudios fase III clásicos, la combinación de CF con 50,4 Gy de RT (Tepper) conseguía una tasa de RCp del 38,5% y en estudios más recientes, como el CROSS (donde la combinación elegida es carbo y taxol con RT 41,4 Gy), esta es del 49% en los escamosos.

Recomendación en neoadyuvancia de cáncer de esófago

Considerar como primera opción ofrecer la inclusión en un ensayo clínico siempre que esté disponible.

Cisplatino y 5-fluorouracilo concomitantes con RDT 50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Carboplatino-paclitaxel 41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Aunque después del tratamiento con quimiorradioterapia se consiga una respuesta radiológica completa, los pacientes operables han de proceder a la cirugía (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Tabla 1. Estudios de neoadyuvancia en cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|--|--|--|---|
| 49 | Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group <i>Lancet</i> , 2002 OEO2 | Fase III, aleatorizado 31% m carcinoma escamoso | CF-cirugía Cirugía (n = 802) (31% escamosos) | R 0% 60% vs 54% S 16,8 m vs 13,3 m p = 0,03 HR = 0,84 |
| 51 | RTOG-8911 Kelsen, 2006 | Fase III, aleatorizado | CF-cirugía-CF Cirugía (n = 440) (47% escamosos) | R 0% 63% vs 59% S 1,3 años Hospital del Mar. Barcelona. vs 1,3 años p = NS |
| 52 | Fase II aleatorizado Boonstra <i>et al.</i> | Fase II-III, aleatorizado, abierto | CE-cirugía Cirugía 169 (escamosos) | R 0% 71% vs 57% 16 m 12 m p = 0,03 HR = 0,71 |
| 66 | Yamasaki <i>et al.</i> | Fase II | ACF-cirugía DCF-cirugía 162 (escamosos) | R 0% 95,9% vs 96,2% 65%* 78% * p = 0,08 |

Tabla 1. Estudios de neoadyuvancia en cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|---|--|---|--|
| 31 | Launois <i>Surg Gynecol Obstet</i> , 1981 | Fase II | Irradiación con cobalto (n = 62) vs no NA (n = 47) (n = 124) | E: exitus relacionados con la cirugía: 14 C: exitus relacionados con la cirugía: 11 NS La irradiación se asoció a mayor mortalidad en el tercio medio del esófago (11/29 vs 4/19) NS SG 5 años 9,5 vs 11,5 |
| 34 | Nygaard, 1992 | Fase II Carcinoma escamoso | A: CDDP 20 mg/m ² + Bleomicina 5 mg/m ² + cirugía B: RT (35 Gy en 20 fr, 1,75 Gy/fr) C: CDDP + Bleomicina + RT + cirugía D: cirugía (n = 186) | SG: 3 años C: 17% D: 9% p = ns RCp: NA |
| 39 | Apinop, 1994 | Fase II, aleatorizado Carcinoma escamoso | A: CDDP 100 mg/m ² + 5-FU 1.000 mg/m ² + RT (40 Gy en 20 fr, 2 Gy/ fr) + cirugía B: cirugía (n = 69) | SG 1 y 5 años A: 49% y 24% B: 39% y 10% p: ns RCp: 27% |
| 53 | Le Prise, 1994 | Fase II Carcinoma escamoso | A: CDDP 100 mg/m ² + 5-FU 600 mg/m ² + RT (20 Gy en 10 fr, 2 Gy /fr) + cirugía B: cirugía (n = 86) | SG 3 años A: 19,2% B: 13,8% p: ns RCp: 3% |
| 38 | Walsh, 1996 | Fase III Adenocarcinoma | A: CDDP 75 mg/m ² + 5-FU 15 mg/m ² + RT (40 Gy en 15 fr, 2,66 Gy/fr) + cirugía B: cirugía (n = 113) | SG 3 años A: 32% B: 6% p: ps RCp: 25% |
| 40 | Bosset, 1997 | Fase III Carcinoma escamoso | A: CDDP 80 mg/m ² + RT (37 Gy en 10 fr, 3,7 Gy/fr, 2 ciclos de 5 fr/semana, con 2 semanas descanso) + cirugía B: cirugía (n = 282) | Supervivencia mediana 18,6 meses en ambos grupos ps: ns RCp: 26% |

Tabla 1. Estudios de neoadyuvancia en cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|--|--|---|--|
| 41 | Urba, 2001 | 50% carcinoma escamoso 50% adenocarcinoma | A: CDDP 20 mg/m ² + 5-FU 300 mg/m ² + vinblastina 1 mg/m ² + RT (45 Gy en 30 fr, 1,5 Gy/fr, 2 fr/d) + cirugía B: cirugía (n = 100) | SG 3 años A: 30% B: 16% p: 0,15 RCp: 28% |
| 43 | Lee, 2004 | Carcinoma escamoso | A: CDDP 60 mg/m ² + 5-FU + RT (45,6 Gy en 38 fr, 1,2 Gy/fr, 2 fr/d) + cirugía B: cirugía (n = 101) | Supervivencia mediana A: 28,2 m B: 27,3 m p: 0,69 RCp: 43% |
| 42 | Burmeister, 2005 | Fase III 63% adenocarcinoma 37% carcinoma escamoso | A: CDDP 80 mg/m ² + 5-FU 800 mg/m ² + RT (35 Gy en 15 fr de 2,33 Gy/fr) + cirugía B: cirugía (n = 256) | Supervivencia mediana A: 22,2 m B: 19,3 m p: 0,57 RCp: 16% |
| 44 | Tepper, 2008 | Fase III 75% adenocarcinoma 25% carcinoma escamoso | A: CDDP 100 mg/m ² + 5-FU 1000 mg/m ² + RT (50,4 Gy en 28 fr, 1,8 Gy/fr) + cirugía B: cirugía (n = 56) | Supervivencia mediana A: 4,8 años B: 1,79 años p: 0,002 RCp: 38,5% |
| 54 | Lv, 2010 | Fase II Carcinoma escamoso | A: CDDP 20 mg/m ² + Paclitaxel 135 mg/m ² + RT (40 Gy en 20 fr, 2 Gy/fr) + cirugía B: cirugía + CDDP 20 mg/m ² + Paclitaxel 135 mg/m ² + RT (50 Gy en 25 fr, 2 Gy/fr) C: cirugía (n = 238) | SG 3 años A: 63,5% B: 62,8% C: 51,3% p: 0,015 RCp: NC |
| 47 | Van Hayan, 2012 (estudio Cross) ⁱ Shapiro, 2015 | Fase III 75% adenocarcinoma 25% carcinoma escamoso | A: Carboplatino AUC2 + Paclitaxel 50 mg/m ² + RT (41,4 Gy en 23 fr, 1,8 Gy/fr) + cirugía B: cirugía (n = 368) | Supervivencia mediana A: 49,4 m B: 24 m p: 0,003 RCp: 29% |

Tabla 1. Estudios de neoadyuvancia en cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|----------------------------|--|--|---|
| 55 | Mariette, 2014 | Fase III 70% carcinoma escamoso 30% adenocarcinoma | A: CDDP 75 mg/m ² + 5-FU 800 mg/m ² + RT (45 Gy en 25 fr, 1,8 Gy/fr) + cirugía B: cirugía (n = 195) | Supervivencia mediana A: 31,8 m B: 41,2 m p: ns RCp: 33,3% |
| 56 | Yang, 2018 | Carcinoma escamoso | A: CDDP 75 mg/m ² + Vinorelbina 25 mg/m ² + RT (40 Gy en 20 fr, 2 Gy/fr) + cirugía B: cirugía (n = 451) | Supervivencia mediana A: 100,1 m B: 66,5 m p: 0,025 RCp: 43,2% |
| 37 | Al-Batran, 2017 (FLOT4) | Fase III CG/UGE resecable | FLOT (4 ciclos precirugía y 4 ciclos poscirugía) VS ECF/ECX (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía) (n = 716) | SG (OP) 35 vs 50 m (p: 0,012) SG 3 a: 48 vs 57% SLP 18 vs 30 m (p 0,004) |
| 67 | Caro, 2016 | Estudio de cohortes prospectivo | Cisplatino 30 mg/m ² /día días 1, 8 y 15 5FU 30 mg/m ² (infusión continua del 1 al 21) RT hiperfraccionada 45 Gy en 30 fracciones de 1,5 Gy, 2 fracciones al día con un intervalo mínimo de 6 h durante 3 semanas. (n = 64) | pPC 22 (34% sobre n = 64; 41% sobre n = 53) RP 9 p Seguimiento de 51 m: SG 28 m IC 95% [20,4-35,6] SG a 5 años 38% |

RO: resección completa; CF: cisplatino-fluorouracilo; CE: cisplatino-etopósido; ACF: adriamicina-cisplatino-fluorouracilo; DCF: docetaxel-cisplatino-fluorouracilo; m = meses; *supervivencia a 2 años; mg: miligramos; fr: fracción; NA: no consta; ns: no significación estadística; Rx: radiografía; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial. SG: supervivencia global.

2.2. Tratamiento adyuvante

Teniendo en cuenta que el tratamiento de elección en el cáncer de esófago localmente avanzado es el tratamiento con QT/RT neoadyuvante, hay pocos estudios de tratamiento adyuvante y la gran mayoría de los que tenemos son retrospectivos, FIII con un bajo número de pacientes, metaanálisis y consensos de expertos.

En pacientes operados de entrada y con una histología de adenocarcinoma, se ha recomendado el tratamiento QT/RT sobre la base de los resultados del estudio de cáncer gástrico SWOG-0116 extrapolados al cáncer de esófago. En el caso de los carcinomas escamosos, la recomendación se basa en el metaanálisis publicado por Kang J. ^{68,69,70}

La indicación de la quimioterapia adyuvante exclusiva fue tratada en el estudio japonés JCOG9204. Este FIII aleatorizó a 242 pacientes con histología de carcinoma escamoso de esófago a recibir cirugía vs cirugía + QT adyuvante. El estudio consiguió el objetivo primario (SLE) a favor de la rama de quimioterapia (SLE a 5 años de 45 vs 55% p = 0,037). Esta diferencia todavía fue superior en el caso de pacientes N+. ^{71,72} El objetivo secundario (SG a 5 años) fue negativo 52% vs 61% p = 0,13. El tratamiento con quimioterapia adyuvante en adenocarcinomas de esófago, principalmente distales y de la UGE, se basa en la extrapolación de resultados que han dado la indicación en el adenocarcinoma gástrico. Hay que tener en cuenta que estos estudios eran de tratamiento con quimioterapia perioperatoria, no QT adyuvante exclusiva, y que el porcentaje de pacientes con tumores de esófago distales o de la UEG era bajo. ^{37,73,74}

A pesar de lo que indican los estudios anteriores, la eficacia del tratamiento postoperatorio no ha sido avalada por ninguno de los siguientes estudios aleatorizados publicados. ^{30,75-77} Por el contrario, hay múltiples estudios retrospectivos, basados en registros nacionales, que demuestran que el tratamiento radioterápico postoperatorio en pacientes con ganglios afectados (pN+) mejora la supervivencia con relación a la de los pacientes que han sido tratados únicamente con cirugía. ⁷⁸⁻⁸²

En estudios retrospectivos de registros nacionales se evidencia que cuando se añade quimioterapia al tratamiento radioterápico, la supervivencia se incrementa respecto al tratamiento radioterápico postoperatorio exclusivo. ⁸³⁻⁸⁵

En los estudios fase III no se incluyeron pacientes con cirugía R1. Solo el estudio de FOK M estudia a un grupo de 70 pacientes con enfermedad residual macroscópica posquirúrgica, demostrando que el tratamiento radioterápico retraza la progresión locorregional, pero empeora la SG debido a la toxicidad. Hay que destacar que este estudio es de 1993 y que las técnicas de radioterapia de entonces son obsoletas con relación a las actuales. ³⁰

No obstante, el estudio de Wong AT (NCDB) demuestra que los pacientes tratados con cirugía R1 y radioterapia postoperatoria tienen una SG a 3 años incrementada con relación a la supervivencia de los pacientes tratados con cirugía R1 y que la adición de la quimioterapia mejora la SG (36,4% vs 18% p < 0,001). ⁸¹

El estudio retrospectivo de Gao S, con el 50,8% de pacientes con adenocarcinomas y el 27,7% con carcinomas escamosos, demuestra que el tratamiento QT/RT postoperatorio aumenta la SG de los pacientes tratados con cirugía R1 (HR 0,29, 0,14-0,63, p = 0,002).⁸⁶

En el congreso ESMO 2020 se presentaron resultados del estudio CheckMate 577, en el que se aleatorizaron 794 pacientes con cáncer de esófago (60%) o de la UEG (40%), adenocarcinoma (71%) y escamoso (29%) tratados con RT/QT neoadyuvante y posteriormente operados con cirugía R0 y con enfermedad residual a recibir nivolumab durante un año vs placebo (2:1). El objetivo primario, la SLP, fue favorable en la rama experimental (22,4 m vs 11, HR 0,69, p = 0,0003). Los resultados fueron similares en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma escamoso. No obstante, la SLP con nivolumab vs placebo difirió entre cáncer de esófago (24 vs 8,3, HR 0,61) y cáncer de UGE (22,4 vs 20,6, HR 0,87). Estos datos muestran un claro beneficio en cáncer de esófago, mientras que en cáncer de la UGE el beneficio es más limitado. No se presentaron datos de SG dado que los mismos son todavía muy inmaduros.⁸⁷

Recomendación de adyuvancia en carcinoma de esófago

Considerar como primera opción ofrecer la inclusión en un ensayo clínico siempre que esté disponible.

Teniendo en cuenta que el tratamiento de elección en el cáncer de esófago localmente avanzado es el tratamiento con radioterapia y quimioterapia neoadyuvante, hay pocos estudios de tratamiento adyuvante y la gran mayoría de los que tenemos son retrospectivos, F III con un bajo número de pacientes, metaanálisis y consenso de expertos.

- En pacientes operados de entrada y con anatomía patológica de carcinoma escamoso desfavorable (T3-4 y/o N+) puede valorarse el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante postoperatoria (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).
- Una opción que debe valorarse en comité multidisciplinar son los pacientes operados de entrada y con anatomía patológica de adenocarcinoma desfavorable (T3 + 4 y/o N+) para considerar la posibilidad de tratamiento adyuvante con quimioterapia/radioquimioterapia (por consenso de expertos) (nivel de evidencia V, grado de recomendación C).
- En pacientes con cirugía R1 o R2 se puede valorar el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante postoperatoria (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Tabla 2. Estudios de adyuvancia en cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|--|---|---|---|
| 70 | Kang J, Journal of Cancer, 2018 | Metaanálisis para evaluar la eficacia de la QT postoperatoria en cáncer de esófago (escamoso y adenocarcinoma; e II-IV) | QT postcirugía vs no-QT postcirugía Incluye 13 estudios (n total = 2.165) | SG: OR 95% CI a 1, 3 y 5 años: 1,66 [1,30-2,11], 1,50 [1,24-1,81] y 1,54 [1,22-1,94], respectivamente Tasa de recurrencia locorregional: OR = 0,58, 95% CI, 0,46-0,72; P < 0,00001 Tasa de metástasis a distancia: OR = 0,94, 95% CI, 0,68-1,30; P = 0,70 |
| 71 | Nobutoshi Ando J Clin Oncol, 2003 | Fase III, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, de QT adyuvante poscirugía vs cirugía sola en carcinoma escamoso de esófago | Cirugía sola (brazo A) n = 122 vs cirugía + QT (2 ciclos cisplatino 80 mg/m ² día 1 + fluorouracilo 800 mg/m ² /d x 5 días) durante 2 meses después de la cirugía (brazo B) n = 120 (n total = 242) | SLP (OP) a 5 años: A: 45% (95% CI, 36% a 54%). B: 55% (95% CI, 46% a 64%); (p = 0,037) SG a 5 años: A: 52% (95% CI, 43% a 61%) B: 61% (95% CI, 52% a 70%); (p = 0,13) |
| 73 | Cunningham D N Engl J Med, 2006 | Fase III, multicéntrico, aleatorizado de QT perioperatoria + cirugía vs cirugía sola en CG, UGE, E resecable. | ECF 3 ciclos precirugía y 3 ciclos postcirugía (n = 250) vs cirugía sola (n = 253) (n total = 503) | SG(OP) QT periop: HR 0,75 (95% CI, 0,60-0,93); p = 0,009 Tasa SG a 5 años: 36,3% QT periop, vs 23% cirugía sola SLP QT periop vs C: HR 0,66 (95% CI, 0,53-0,81) P < 0,001 |
| 74 | Ychou M J Clin Oncol, 2011 | Fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado de QT perioperatoria + cirugía vs cirugía sola en CG, UGE, E resecable | QT perioperatoria: 2-3 ciclos precirugía de cisplatino 100 mg/m ² día 1 + fluorouracilo 800 mg/m ² /d x 5 días y 3-4 ciclos poscirugía. Ciclos cada 28 días (6 ciclos en total) (n = 113) vs Cirugía sola (n = 111) (n total = 224) | SG(OP): HR: 0,69; 95% CI, 0,50-0,95; (p = 0,02) Tasa SG a 5 años: 38% vs 24%. SLP: HR 0,65; 95% CI, 0,48 a 0.89; p = 0,003 Tasa SLP a 5 años: 34% vs 19% Tasa resección con QT periop 84% vs 73%; p = 0,04) |

Tabla 2. Estudios de adyuvancia en cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|------------------------------------|---|---|--|
| 37 | Al-Batran, 2017 (FLOT4) | Fase II/III aleatorizado, controlado, abierto en CG/UGE resecable | FLOT (4 ciclos precirugía y 4 ciclos poscirugía) (n = 356) vs ECF/ECX (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía) (n = 360) (n total = 716) | SG (OP) 35 vs 50 m (p 0,012) HR 0,77; 0,63 a 0,94; p = 0,012 Subgrupo unión gastroesofágica HR = 0,76 SG 3 a: 48 vs 57% SLP 18 vs 30 m (p = 0,004) HR 0,75 (95% CI, 0,62-0,91); P = 0,0036 |
| 77 | Zieren HU World S Surg, 1995 | Fase III, aleatorizado, de RT adyuvante postoperatoria en cáncer escamoso II-IV (R0) | RT adyuvante postoperatoria (n = 33) vs cirugía sola (n = 35) (n total = 68) | Tasa de SG (OP) a 1, 2 y 3 años en el grupo de RT (57%, 29%, 22%) vs no RT (53%, 31%, 20%) Desglosado por estadiaje: e II (RT 80%, 48%, 35%; no RT 87%, 53%, 38%); e III (RT 41%, 23%, 18%; no RT 47%, 27%, 19%); e IV (RT 25%, 17%, 0%; no RT 28%, 0%, 0%) SLE (OP): recurrencias en 21 pacientes con RT vs 25 pacientes no RT. Tasa de SLE a 1, 2 y 3 años (RT 44%, 25%, 22%; no RT 39%, 20%, 20%) |
| 88 | Fok M, Surgery, 1993 | Prospectivo, unicéntrico, aleatorizado de cáncer de esófago resecable | RT poscirugía vs no-RT (n total = 130) Estratificación según cirugía curativa (n = 60) o paliativa (n = 70). | Complicaciones intratorácicas: 37% RT vs 6% no RT (p = 0,0001) Recurrencia local en cirugía paliativa: 20% RT vs 46% no RT (p = 0,04) Recurrencia local en cirugía curativa: 10% vs 13% Metástasis a distancia en cirugía curativa: 40% RT vs 30% no RT (p = 0,59) Metástasis a distancia c paliativa: 69% RT vs 51% no RT (p = 0,22) SG c curativa: 15,3 m si RT vs 21,2 m no RT (p = 0,18); SG en c paliativa: 7 m si RT vs 12,1 m no RT (p = 0,09) |

Tabla 2. Estudios de adyuvancia en cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|--|--|---|--|
| 75 | Teniere P Surg Gynecol Obstret, 1991 | Ensayo multicéntrico, aleatorizado de cáncer escamoso de esófago del tercio medio o inferior resecable (intención curativa) | Cirugía sola (R0) (n = 119) vs cirugía + RT (R+) (n = 102) Estratificación según N0, N + 1, N + 2 (n total = 221) | SG y tasa de SG similar en ambos grupos R0 y R + (18 meses); tasa SG 19% SG a 5 años: 38% N 0 vs 7% N + 1 y N + 2 ($p < 0,01$) Tasa SLE a 5 años: 15% R + vs 30% R0 Tasa SLE en N0: 10% vs 35% ($p = 0,02$) |
| 81 | Wong AT Annals of Surgery, 2017 | Estudio retrospectivo de cáncer de esófago (adenocarcinoma o carcinoma escamoso) pT3- 4Nx-0M0 o pT1- 4N1-3M0 tratados con cirugía y ± RT ± QT | RT postoperatoria ± QT (n = 1.153) vs cirugía sin RT ± QT (n = 3.740) (n total = 4.893) | SG(OP): postop RT vs cirugía sola (HR 0,77; 95% CI, 0,71-0,83; P < 0,001) Ganglios positivos: SG a 3 años (34,3% vs 27,8%, P < 0,001) Márgenes positivos: SG a 3 años (36,4% vs 18,0%, P < 0,001) Si QT secuencial mejora SG ($p < 0,001$) |
| 89 | Gao SJ Ann Thorac Surg, 2017 | Estudio retrospectivo multicéntrico en carcinoma de esófago cT1-2 N0 M0 para evaluar la SG de la QT o QT+RT postoperatoria (márgenes negativos/positivos) | Cirugía (n = 52,6%) Cirugía + QT (n = 18,7%) Cirugía + QT+RT (n = 28,6%) Análisis de subgrupos en pacientes con márgenes negativos y márgenes positivos (n total = 443) | SG (OP) en adenocarcinoma (n = 378) C + QT: 44,3 meses vs 31,3 m C sola SG si márgenes negativos (n = 388): C + QT: HR 0,64; 95% CI 0,45- 0,91; p = 0,014 C + QT+RT: HR 0,73; 95% CI 0,55-0,98; p = 0,038 SG si márgenes positivos (n = 55): C + QT+RT (HR 0,29 p = 0,002) C + QT (HR 0,77; p = 0,587) |

OP: objetivo principal; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; C: cirugía.

2.3. Tratamiento radical del cáncer de esófago

Tratamiento de la enfermedad sin metástasis en paciente no candidato a cirugía o con enfermedad irresecable (T4b).

Tradicionalmente, la cirugía se ha considerado el mejor tratamiento del cáncer de esófago no metastásico, aunque, en términos de SG, los resultados de la cirugía en enfermedad localmente avanzada no son buenos y gran parte de los pacientes operados de cáncer de esófago mueren por metástasis a distancia o recidivas locorregionales. Además, la proximidad de estructuras vitales al esófago torácico puede condicionar la obtención de exéresis completas. También hemos de tener en cuenta la posibilidad de micrometástasis sistémicas en las fases incipientes de la enfermedad. Por esta razón, la cirugía, como único recurso terapéutico en el cáncer de esófago, presentaba amplias limitaciones en la supervivencia y, al buscar un aumento de la misma, planteaba la necesidad de asociarle otras terapias con una visión multidisciplinar.

En la clasificación de la 8^a edición del TNM se separan los T4a (que afectan a pleura, pericardio, vena áigos, peritoneo y diafragma), considerados resecables, de los T4b (que invaden otras estructuras como aorta, cuerpo vertebral o tráquea), que considera irresecables, por lo que los pacientes son candidatos a quimiorradioterapia radical o definitiva. Aun así, hay un subgrupo de pacientes que, a pesar de ser resecables por clasificación cTNM (T1b-T4a N0-3), no son candidatos a cirugía porque se consideran inoperables por comorbilidad. Por otro lado, aun cuando no es una situación habitual, teniendo en cuenta la morbimortalidad posquirúrgica de la cirugía de esófago también se pueden encontrar pacientes que rechacen la cirugía.

La evaluación y el control adecuado de las comorbilidades y el tratamiento de las complicaciones derivadas del cáncer desempeñan un importante papel en estos pacientes. El apoyo nutricional es imprescindible en pacientes con disfagia y pérdida de peso importante, por lo que en pacientes localmente avanzados irresecables, inoperables o con carcinoma escamoso de esófago cervical que se consideren candidatos a recibir tratamiento radical con QT, la suplementación oral, la sonda nasogástrica o las gastrostomías percutáneas o radiológicas tienen que formar parte del tratamiento multidisciplinar.

El tratamiento con QT radical o definitiva en pacientes con cáncer de esófago se basa en los resultados de un estudio antiguo, el RTOG 85-01, en el que se incluyeron pacientes con adenocarcinoma y carcinoma escamoso que la mayoría, hasta un 84%, eran de esófago (cT1-cT3, N0-1, M0).^{90,91} Este estudio aleatorizó a 134 pacientes a recibir QT radical con RT 50 Gy en 25 fracciones durante cinco semanas y QT esquema CDDP y 5-fluorouracilo, comparándose con la rama de RT sola a dosis de 64 Gy en 32 fracciones durante más de seis semanas. Los enfermos que recibieron QT aumentaron de forma significativa la media de SG (14 vs 9 meses) y la SG a cinco años (27% vs 0%) y a 10 años (20% vs 0%). La incidencia de recidiva o persistencia local como primera recaída fue más baja en la rama de tratamiento multimodal (47% vs 65%).

Hay otro estudio aleatorizado que comparó RT sola vs RT+QT en carcinoma escamoso (Kumar et al. 2007).⁹² En este estudio se aleatorizaron 125 pacientes inoperables a recibir RT sola (66 Gy a 2 Gy/fr) vs RT + QT con CDDP. La media de seguimiento fue de 23 meses. La supervivencia a 1, 2 y 5 años fue del 32,3%, 22,8% y 13,7% vs 57,6%, 38,9% y 24,8% ($p = 0,038$). La toxicidad aguda en forma de esofagitis GII-III fue del 25% vs 38,5% ($p = 0,1$), la toxicidad tardía en forma de úlceras del 5% vs 15% ($p = 0,08$) y la estenosis del 13% vs 28% ($p = 0,05$).

Una de las cuestiones que se planteó a posteriori es cuál era la dosis de RT necesaria para un mejor control de la enfermedad, por lo que se realizó el estudio INT-0123, que comparó dos dosis diferentes de RT con el mismo esquema de QT.⁹³ Se randomizó a 218 pacientes con cáncer de esófago (85% escamosos y 15% adenocarcinomas) cT1-cT4, N0-1, M0 a recibir la dosis que se consideraba estándar de 50,4 Gy o una dosis más alta de 64,8 Gy sin que se observasen diferencias en supervivencia ni en control locorregional. El estudio se cerró tras un análisis interno, con un seguimiento de 16,4 meses de todos los pacientes y de 29,5 meses de los pacientes todavía vivos. La SG a dos años fue del 31% vs 40% (no significativa). Se reportó mayor toxicidad y 11 muertes en el brazo de dosis altas comparado con 2 muertes en el brazo de dosis estándar. Pese a ser un estudio negativo, es importante tener en cuenta que de las 11 muertes en la rama de dosis altas, 7 se produjeron en los pacientes que habían recibido 50,4 Gy y solo 4 en los que habían recibido dosis superiores, de forma que no se puede establecer una relación causal con dosis altas de RT. Este estudio se realizó entre los años 1995 y 1999 con avances reconocidos en la modalidad de RT en años posteriores. El ensayo clínico ARTDECO, comunicado a ASCO en 2020, es un fase III que analiza el impacto de dosis altas en 260 pacientes con estadioaje cT2-4 N0-3 M0, considerados irresecables o inoperables, el 62% carcinomas epidermoides y el 38% adenocarcinomas. El tratamiento RT consistió en 50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy, durante 5,5 semanas a nivel del tumor primario y los ganglios regionales vs el mismo esquema asociado a un boost de RT (0,4 Gy por fracción hasta un total de 61,6 Gy) a nivel del tumor primario. Se administró QT concomitante a las dos ramas de tratamiento, basada en CBDCA (AUC = 2) y paclitaxel (50 mg/m²) en pauta semanal, durante seis semanas. El objetivo principal, la SLP a tres años, fue del 71% vs 73% con dosis altas ($p = 0,62$). No se objetivaron diferencias significativas en SG a tres años: 41% vs 40% ($p = 0,22$). Respecto a la toxicidad, fue superior en grado 3-4 (74,6% vs 65,8%) y en grado 5 (8,5% vs 5%) en la rama con el boost de RT que con la dosis habitual.

A pesar de los resultados de este estudio, la mayoría de estudios realizados a posteriori que plantean tratamientos radicales contemplan dosis más altas con RDT. Otros estudios retrospectivos y prospectivos que comparan dosis “altas” vs “bajas” de RDT encuentran diferencias en OS y mejor control locorregional a dosis altas. Sun *et al.* publica un metaanálisis con 12 estudios que analiza a 10.896 pacientes y encuentra diferencias en OS y control locorregional sobre todo en pacientes con carcinoma escamoso.⁹⁴ En pacientes que reciben dosis ≥ 60 Gy se observa mejor OS y control locorregional sin observarse diferencias en neumonitis grado 3-5, por ejemplo.

El estudio Stahl *et al.* aleatorizó a 172 pacientes a recibir QT de inducción seguida de QT-RT y cirugía o QMT de inducción seguida de QT-RT radical o definitiva.^{95a} Este estudio incluía únicamente a pacientes con histología escamosa cT3-4 N0-1. En la rama A, con 86 pacientes, estos se trajeron con QT (3 ciclos etopósido-leucovorina-5FU-cisplatino) + RT 40 Gy + cirugía y en la rama B, también con 86 pacientes, QT (3 ciclos etopósido-leucovorina-5FU-cisplatino) + RT 65 Gy (últimos 15 Gy 2 fr al día de 1,5 Gy/fr). Con una media de seguimiento de seis años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SG (39,9% vs 35,4%), aunque la supervivencia libre de progresión local fue superior en el grupo de QT-RT neoadyuvante y cirugía (SLP a dos años 64,3 vs 40,7%). Tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas en SG los resultados de largo seguimiento (10 años) (Stahl 2008).^{95b} De este estudio es interesante destacar que en el análisis multivariado el único factor pronóstico independiente para la SG fue la respuesta clínica tumoral al tratamiento de inducción, no el brazo asignado. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue mayor en los pacientes que se sometieron a cirugía 12,8% vs 3,5% ($p = 0,03$).

En el estudio de Bedenne *et al.* (estudio FFCD 9102), con 444 pacientes elegibles, cT3N-0-1 y la gran mayoría con histología escamosa (89%), todos recibieron 2 ciclos de QT (cisplatino-5FU) + RT (46 Gy a 2 Gy fr, 23 fr o split course 30 Gy en 3 Gy fr).⁹⁶ Los pacientes que presentaron por lo menos una respuesta parcial (259) se aleatorizaron en la rama A con 3 ciclos más de QT + RT 20 Gy o split course 15 Gy o en la rama B con cirugía. La media de supervivencia fue de 19,3 meses en el brazo de la QT-RT vs 17,3 meses en el brazo de la cirugía. No se observaron diferencias en la tasa de SG a 2 años (40% vs 34%) ni en probabilidad de recidiva a los 2 años (56,7% vs 59,6%). La mortalidad relacionada con el tratamiento fue superior en los pacientes a los que se practicó cirugía 9% vs 1% ($p = 0,02$). De este estudio es interesante comentar el análisis reportado por Vincent *et al.* 2015, según el cual los pacientes no aleatorizados en el estudio de Bedenne-FFCD 9102 que no habían presentado respuesta clínica a la QT-RT inicial la SG fue claramente superior en el grupo que se había operado que en el que no se había operado (17 meses vs 5,5 meses).⁹⁵

Los estudios de Sthal y Bedenne tienen limitaciones en cuanto al diseño, la alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento y el bajo reclutamiento. No obstante, y cuando menos en histología escamosa y sobre todo en pacientes respondedores, podemos afirmar que la estrategia de añadir cirugía, aunque puede mejorar el control local, no ha demostrado ejercer impacto en la SG. Por lo tanto, la QMT-RDT radical o definitiva es una buena estrategia para este grupo de pacientes.⁹⁷

Por otra parte, con la incorporación de la nueva tecnología aplicada a la RT, que permite una mejor delimitación de los volúmenes de irradiación mediante planificación con TAC-PET (Leong *et al.*, Moureau-Zabotto *et al.*, Ping Ng *et al.*), o tratamientos con IMRT o VMAT, que permiten reducir la dosis administrada en órganos de riesgo como el pulmón (Nutting *et al.*, Chandra *et al.*), se han ensayado otros esquemas de fraccionamiento con RT.⁹⁸⁻¹⁰²

Yoshio *et al.* observan en el boost integrado con VMAT una conformidad superior en el PTV (planning target volume) $p > 0,001$.¹⁰³ Aunque el V5 Gy en pulmón se aumentó significativamente ($p < 0,001$), el V20 Gy y la dosis media pulmonar no mostraron ningún aumento significativo y la media V30-50 Gy en el corazón mostró una reducción > 20% con VMAT.

Chen *et al.*, en un estudio fase I-II, evalúan a los pacientes tratados con boost integrado (50,4 Gy en enfermedad subclínica y 63,0 Gy en el tumor y los ganglios afectados en 28 fracciones) y posteriormente los comparan con pacientes tratados previamente con una dosis estándar, observando un control local y una supervivencia global superiores en los pacientes con boost integrado.¹⁰⁴

A pesar de la controversia que pueda existir en el hecho de aumentar la dosis en el tratamiento radical en cáncer de esófago, parece que con la nueva tecnología este aumento de dosis puede contribuir a aumentar el control sin causar un aumento de la toxicidad, por lo que es un campo que habría que explorar (Matsuda *et al.*).¹⁰⁵

De acuerdo con todo lo que hemos expuesto previamente, el tratamiento considerado estándar para el cáncer de esófago localmente avanzado irresecable o inoperable se basa en QT/RT radical con CD-DP/5FU (nivel de evidencia IA).

Teniendo en cuenta la toxicidad de este esquema y buscando una tasa más alta de respuestas, pero considerando la biología molecular de la neoplasia de esófago, hay diferentes estudios que han explorado otros esquemas de quimioterapia:

La quimioterapia basada en FOLFOX para intentar minimizar la toxicidad del cisplatino también ha sido evaluada en el cáncer de esófago. Conroy *et al.* publican un AC fase II en el que comparan FOLFOX con CF. El resultado es superior para FOLFOX de forma no significativa.¹⁰⁶ En el año 2014, el mismo autor publicó el estudio PRODIGE5/ACCORD17, que comparó la QT-RT con intención radical con FOLFOX vs CDDP/5FU.⁴⁸ El estudio aleatorizó a un total de 267 pacientes con cáncer de esófago irrecesable o inoperable a recibir 6 ciclos de FOLFOX o 4 ciclos de CDDP/5FU y RT 50 Gy en 25 fracciones en ambos grupos. El objetivo principal de este estudio fase III fue la SLP, mientras que la SG, la tasa de respuesta completa endoscópica, el tiempo hasta la recurrencia, la toxicidad G3-4 y la QoL entre los dos grupos fueron endpoints secundarios. Con una media de seguimiento de 25,3 meses, el estudio fue negativo en cuanto al objetivo principal, que era mostrar beneficio en SLP (9,7 meses con FOLFOX vs 9,4 meses con CDDP-5FU (HR 0,93, $p = 0,64$). La SG fue similar en ambos grupos: 20,2 meses en la rama de FOLFOX vs 17,5 meses en la rama de CDDP/5FU (HR 0,94, 95% CI 0,68-1,29; $p = 0,70$). La SG a 3 años fue 19,9% en la rama de FOLFOX vs 26,9% en la rama de CDDP/5FU. La tasa de respuesta completa endoscópica en la semana 15 fue del 53% en la rama de FOLFOX vs 58% en la rama considerada estándar. En cuanto a toxicidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (excepto en la neurotoxicidad y la elevación de enzimas hepáticas G3-4 en la rama de FOLFOX y la insuficiencia renal y la mucositis G3-4 en la rama de CDDP), aunque hubo más muertes en la rama de CDDP/5FU (6 vs 1). Después de 6 meses de seguimiento no hubo diferencias en calidad de vida entre las dos ramas de tratamiento.¹⁰⁷

Teniendo en cuenta los buenos resultados del estudio CROSS en tratamiento preoperatorio o neoadyuvante en cáncer de esófago localmente avanzado también se ha estudiado la combinación de QT-RT radical con un esquema de carboplatino y taxol.⁴⁶ Hay varios estudios no aleatorizados y retrospectivos con este esquema que han mostrado datos de SLP y SG comparables a los obtenidos con CDDP/5FU, así como tasas de toxicidad menores y compliances más altas que con CDDP/5FU.^{108,109}

Otros estudios han valorado combinaciones de CDDP-taxotere (esquema con más toxicidad) y QT combinada con terapias dirigidas (anti-EGFR) sin demostrar un aumento de SG.¹¹⁰⁻¹¹²

Recomendación de tratamiento radical del cáncer de esófago

Considerar como primera opción ofrecer la inclusión en un ensayo clínico siempre que esté disponible.

Independientemente de la histología:

Primera elección CDDP-5FU concomitante con RT a una dosis de 50,4 (nivel de evidencia 1A).

Pacientes con comorbilidad no tributarios de CDDP (alternativas):

- Carboplatino/taxol semanal (nivel de evidencia IVC) o FOLFOX (nivel de evidencia IC) concomitante con RT a una dosis de 50,4.

Buscando un mejor control locorregional, y especialmente en histología escamosa, se puede plantear una escalada de dosis (60-66 Gy) según la tolerancia de los órganos de riesgo (nivel de evidencia IVC).

*Ver esquemas en el anexo 2.

Tabla 3. Estudios de tratamiento radical del cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|-------------------------------------|--|---|---|
| 90 | A Herskovic <i>et al.</i> , 1992 | Fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto (1986-1990) | QTRT: CDDP + 5-FU (CDDP 75 mg/m ² (día 1) + 5-FU 1 g/m ² (día 1-4) las semanas 1 y 5 durante la RT, con dos cursos adicionales las semanas 8 y 11) + RT dosis total 50 Gy (n = 61) RT dosis total 64 Gy (n = 60) | SG QTRT = 12,5 m vs RT = 8,9 m (p < 0,001) Efectos adversos severos QTRT = 44% vs RT = 25% |
| 91 | J S Cooper <i>et al.</i> , 1999 | Fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto (1985-1990) + cohorte prospectiva (1990-1991) | QTRT: CDDP + 5-FU (CDDP 75 mg/m ² (día 1) + 5-FU 1 g/m ² (días 1-4) las semanas 1 y 5 durante la RT, con dos cursos adicionales las semanas 8 y 11) + RT dosis total 50 Gy (n = 134) RT dosis total 64 Gy (n = 62) | SG 5 años QTRT aleatorizado = 26% (IC 95% 15-37%) vs QTRT cohorte = 14% (IC 95% 6-23%) vs RT = 0% Efectos adversos G4 QTRT = 8% (+ 2% mortales) vs RT = 2% |
| 93 | Bruce D Minsky <i>et al.</i> , 2002 | Fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto (1995-1999) | 5-FU + CDDP (CDDP + 5-FU (CDDP 75 mg/m ² (día 1) + 5-FU 1 g/m ² (días 1-4) x 4 ciclos mensuales) combinado con: -RT dosis altas: dosis total 64,8 Gy (n = 109) -RT dosis estándar total 50,4 Gy (n = 109) | SG RT dosis altas 13,0 m (IC 95% 10,5-19,1 m) vs RT dosis estándar 18,1 m (IC 95% 15,4-23,1 m) (no hay diferencias) SG 2 años RT dosis altas 31% vs RT dosis estándar 40% (no hay diferencias) |

Tabla 3. Estudios de tratamiento radical del cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|------------------------------|--|--|--|
| 94 | Xin Sun <i>et al.</i> , 2020 | Revisión sistemática de 12 estudios | Dosis elevadas RT = dosis total 38-60 Gy (n = 5.976). Dosis bajas RT = dosis total 50,4-72 Gy (n = 4920). | Dosis elevadas mejor SG (HR = 0,79, IC 95% = 0,70-0,90; p = 0,0004) y control locorregional (OR = 0,59, IC 95% = 0,46-0,76; p < 0,0001). |
| 109 | Honing <i>et al.</i> , 2013 | Estudio multicéntrico retrospectivo (1996-2008) | CCDP-5FU-RT (n = 47): cisplatino 75 mg/m ² (día 1) + 5-FU 1 g/m ² (días 1-4) las semanas 1 y 5 durante la RT, con dos cursos adicionales las semanas 8 y 11. CBDCA-PCX-RT (n = 55): carboplatino AUC = 2 + paclitaxel 50 mg/m ² , los días 1, 8, 15, 22, 29 (y 35). Los dos grupos recibieron dosis total RT 46,8-70 Gy (dosis media 50,4 Gy). | No hay diferencias estadísticamente significativas en SG y SLP: SG CCPD-5FU-RT = 16,1 m (IC 95% 11,8-20,5) SG CBDCA-PCX-RT = 13,8 m (IC 95% 10,8-16,9) SG HR = 0,97 (IC 95% 0,62-1,51); p = 0,879 SLP CCPD-5FU-RT = 11,1 m (IC 95% 6,9-15,3) SLP CBDCA-PCX-RT = 9,7 m (IC 95% 5,1-14,4) SLP HR = 0,93 (IC 95% 0,60-1,45); p = 0,76 |
| 108 | Noronha <i>et al.</i> , 2016 | Estudio retrospectivo (2011-2014) | CBDCA-PCX-RT (n = 179): carboplatino AUC = 2 + paclitaxel 50 mg/m ² semanal durante la RT. Los pacientes recibieron dosis total RT ≥ 50 Gy en 32 fracciones (dosis media 58,7 Gy). | SLP = 11 m (IC 95% 8-13,9) SG = 19 m (IC 95%: 15,4-22,6) |
| 106 | Conroy <i>et al.</i> , 2010 | Ensayo clínico fase 2 multicéntrico, aleatorizado, abierto (2004-2005) | FOLFOX-RT (n = 134): x 6 ciclos (3 concomitantes con la RT) de oxaliplatino 85 mg/m ² + leucovorina 200 mg/m ² + bolo fluorouracilo 400 mg/m ² + fluorouracilo infusional 1.600 mg/m ² durante 46 h (FOLFOX). CDDP-5FU-RT (n = 133): x 4 ciclos (2 concomitantes con RT) de fluorouracilo 1.000 mg/m ² al día durante 4 días + cisplatino 75 mg/m ² el día 1. Los dos grupos recibieron dosis total RT 50 Gy en 25 fracciones (5 fracciones por semana). | FOLFOX (E) 21 /47 p (44,7%; 95% CI: 30,2%, 59,9%) CF (Cr)12/40 p (30%; 95% CI: 15,8%, 44,2%) FOLFOX (E)15,2 meses (95% CI: 10,4%, 21,7%) CF (Cr) 9,2 meses (95% CI: 6,9%, 14,5%) SG a 1 año: 75% vs 58% SG a 3 años: 45% (95% CI: 28%, 63%) vs 29% (95% CI: 13%, 46%) |

Tabla 3. Estudios de tratamiento radical del cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|--|--|---|--|
| 48 | Conroy <i>et al.</i> , 2014 (PRODIGE5/ ACCORD17) | Ensayo clínico fase 2/3 multicéntrico, aleatorizado, abierto (2004-2011) | A-FOLFOX-RT (n = 134): x 6 ciclos (3 concomitantes con RT) de oxaliplatino 85 mg/m ² + leucovorina 200 mg/m ² + bolo fluorouracilo 400 mg/m ² + fluorouracilo infusional 1.600 mg/m ² durante 46 h (FOLFOX). B-CDDP-5FU-RT (n = 133): x 4 ciclos (2 concomitantes con RT) de fluorouracilo 1.000 mg/m ² al día durante 4 días + cisplatino 75 mg/m ² el día 1. Los dos grupos recibieron dosis total RT 50 Gy en 25 fracciones (5 fracciones por semana). | Variable principal: SLP. No hay diferencias estadísticamente significativas: A = 9,7 m (IC 95% 8,1-14,5) B = 9,4 m (IC 95% 8,1-10,6) HR = 0,93 (IC 95% 0,70-1,24; p = 0,64). Variable secundaria: SG. No hay diferencias estadísticamente significativas: SG A fue de 20,2 m (IC 95% 14,7-25,6), vs B = 17,5 m (IC 95% 13,9 - 19,4) HR = 0,94 (IC 95% 0,68-1,29; p = 0,70) |
| 107 | Bascoul-Mollevi <i>et al.</i> , 2017 (PRODIGE5) | Ensayo clínico fase 2/3 multicéntrico, aleatorizado, abierto (2004-2011) | FOLFOX-RT (n = 134): x 6 ciclos (3 concomitantes con la RT) de oxaliplatino 85 mg/m ² + leucovorina 200 mg/m ² + bolo fluorouracilo 400 mg/m ² + fluorouracilo infusional 1.600 mg/m ² durante 46 h (FOLFOX). CDDP-5FU-RT (n = 133): x 4 ciclos (2 concomitantes con RT) de fluorouracilo 1.000 mg/m ² al día durante 4 días + cisplatino 75 mg/m ² el día 1. Los dos grupos recibieron dosis total RT 50 Gy en 25 fracciones (5 fracciones por semana). | Las puntuaciones HRQOL no revelaron diferencias significativas El tiempo hasta el deterioro definitivo fue significativamente más largo para CDDP-5FU-RT en pérdida de apetito (p = 0,002), dolor (p = 0,008), problemas para tragar saliva (p = 0,011) y problemas para hablar (p = 0,020) |

Tabla 3. Estudios de tratamiento radical del cáncer de esófago

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|------------------------------------|--------------------------------|--|---|
| 113 | Hulshof M. et al., 2020 ARTDECO | Fase III aleatorizado, abierto | 50,4 Gy/1,8 Gy/5,5 semanas en el tumor y nódulos linfáticos (Cr) vs el mismo esquema combinado con un boost integrado de 0,4 Gy por fracción (total 61,6 Gy) en el tumor primario + QT 6 semanas CBDCA AUC 2 + paclitaxel (50 mg/m ²) (n = 260 pacientes) | Variable principal: SLP a nivel local a los 3 años 70% (Cr) vs 76% (E) SLP a nivel local 74% (escamoso) vs 81% (ADK) y 62% vs 65% SLP a nivel local a los 3 años Variables secundarias: progresión locoregional: 53% (Cr) vs 63% (E) (p = 0,08) SLP a 1 año 60% (escamoso) para SCC y 50% (ADK). Sin diferencias por ramas (p = 0,5). SG a 3 años 41% (Cr) vs 40% (E) Toxicidad grados 4 y 5: 12% y 4% (Cr) vs 14% y 10% (E) |

RT = radioterapia. SG = supervivencia global. SLP = supervivencia libre de progresión. HR = hazard ratio. QOL= calidad de vida. CDDP = cisplatino. 5-FU = 5-fluoracil. CBDCA = carboplatino. PCX = paclitaxel; ADK = adenocarcinoma

2.3.1 Braquiterapia (BT) con intención radical en cáncer de esófago

BT exclusiva. La braquiterapia endoluminal (BTE) se ha usado en tres series de pacientes con tumores superficiales o invasión submucosa mínima cuando la cirugía está contraindicada. Maignone en 13 pacientes con 6 fracciones de 5-8 Gy obtuvo un control local del 60% con SG a 3 años del 43%.¹¹⁴ Nemoto et al. trataron a 23 pacientes con 25-36 Gy, con una SG específica a 5 años del 85% para tumores superficiales vs 64% si presentaban afectación de la submucosa.¹¹⁵ En 2011, Murakami et al. publicaron 87 T1N0M0 pacientes, con respuesta completa en 98% de ellos cuando el tumor solo afectaba a la mucosa.¹¹⁶ A los cinco años, la supervivencia global, la supervivencia global específica y el control local fueron del 84%, el 97% y el 75%, respectivamente. A pesar de los buenos resultados, no hay estudios aleatorizados de BTE vs cirugía en estadios precoces.

BT + RT externa. En 1999, Okawa et al. publicaron un estudio aleatorizado comparando 10 Gy con RT externa vs 10 Gy (2 fracciones de 5 Gy) BT después de 60 Gy de RT externa.¹¹⁷ La supervivencia global específica a 2 y 5 años era significativamente mayor en los pacientes que recibían el boost con braquiterapia (39,4 vs 74,6 y 31,5 vs 64%, respectivamente).

2.4. Tratamiento del cáncer de esófago cervical

El epicentro de la neoplasia de esófago cervical está situado entre el esfínter esofágico superior y la escotadura esternal y se corresponde con el tramo situado a 15-20 cm de la arcada dental superior. Esta localización es la menos frecuente y supone un 5% del conjunto de los cánceres esofágicos.⁷² Se diferencia de las otras localizaciones torácicas porque está rodeada de estructuras anatómicas complejas. Así, suele diagnosticarse en estadios localmente avanzados debido a la proximidad a la tráquea, grandes vasos, nervios y la glándula tiroides. La afectación ganglionar también es frecuente. El pronóstico es pobre, con una SG a los 5 años del 30%.¹¹⁸

El mejor tratamiento de la enfermedad localizada sigue siendo controvertido porque no hay evidencia basada en ensayos clínicos de fase III. La cirugía implica en muchos casos una laringectomía en bloque, por lo que no suele ser el tratamiento de elección a causa del potencial impacto negativo en la calidad de vida del paciente. Son contraindicaciones para la cirugía la extensión hipofaríngea hacia la escotadura esternal, la infiltración de la fascia prevertebral, la invasión de la tráquea membranosa hasta el nivel de la carina y/o el englobamiento de estructuras neurovasculares mayores. Además, una cirugía de preservación laríngea (indicada únicamente en caso de no invasión de la faringe, la laringe ni la tráquea) supone un aumento del riesgo de neumonía por aspiración. Otras complicaciones de la cirugía son aparición de atelectasias, hipoxia (puede requerir reintubación) y fuga anastomótica (16%). Un estudio japonés sobre los resultados de la cirugía en 63 pacientes con cáncer de esófago cervical tratados entre los años 1980 y 2013 (el 75% de los cuales recibió QT-RT previa) describe una morbilidad postoperatoria del 31,7% a expensas del 20,6% de fugas anastomóticas y una mortalidad del 1,6%.¹¹⁹ Otro estudio similar alemán, de 109 pacientes (el 85% tratados con QT-RT previa) a los que se practicó una resección y reconstrucción con injerto de yeyuno libre, describió un 44% de complicaciones con un 29,4% de reintervenciones y una mortalidad a 30 días del 1,8%, e intrahospitalaria del 2,8%.¹²⁰

Debido a la morbimortalidad asociada a la cirugía del esófago cervical, el tratamiento con QT-RT definitiva es el recomendado por las guías internacionales.²⁷ La toxicidad secundaria a los tratamientos con QT-RT es en general aceptable pero puede ocasionar complicaciones severas (generalmente esofagitis) en un 5-10% de los casos.¹¹⁸ Las recurrencias locorregionales se sitúan entre el 13,7% y el 42%.¹²¹ Un estudio retrospectivo realizado en China analizó a 102 pacientes con cáncer de esófago cervical tratados con QT-RT definitiva entre 2002 y 2013. La tasa de SG a los tres años fue del 39,3% y la tasa de SLP locorregional del 35,3%. Las recurrencias más habituales observadas fueron a distancia (41 pacientes).¹²² Otro estudio similar desarrollado en Alemania reportó una G a los tres años del 29% después de estudiar a 55 pacientes de forma retrospectiva. Hay que destacar que 13 pacientes alcanzaron una SG de más de cinco años, indicativa del papel potencialmente curativo del tratamiento con QT-RT.¹²³

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen la cirugía con la QT-RT definitiva en esta localización. No obstante, los datos de estudios retrospectivos sugieren unos resultados similares en SG y recurrencia local entre ambos procedimientos, mientras que la morbimortalidad parece superior con cirugía y la QT-RT permite la conservación del órgano (tabla 4).^{124,125}

La dosis óptima de irradiación en esta localización tampoco está definida. Algunos autores sugieren esquemas a dosis más elevadas que en las localizaciones torácicas, por analogía con los cánceres de cabeza y cuello. La dosis más habitual está comprendida entre 50,4 y 60 Gy en fraccionamiento clásico.

Dosis superiores a 50 Gy se han relacionado con una tasa más alta de respuestas completas que al mismo tiempo conllevan una mejor supervivencia global y cáncer específica en esta localización.¹²⁶ Para conseguir la máxima respuesta, siempre y cuando no se vean comprometidos los órganos de riesgo, se podría llegar hasta 66 Gy, prestando especial atención al riesgo de estenosis esofágica.¹²⁷

En cuanto al esquema de quimioterapia a utilizar en concomitancia con radioterapia, las recomendaciones proceden a menudo de la evidencia observada en tumores de otras localizaciones esofágicas, así como tumores de cabeza y cuello. Así, las combinaciones de cisplatino con 5-FU, oxaliplatino con 5-FU y carboplatino con paclitaxel suelen ser las más utilizadas.¹¹⁸

Recomendación en esófago cervical

Considerar como primera opción ofrecer la inclusión en un ensayo clínico siempre que esté disponible.

Debido a la morbimortalidad asociada a la cirugía del esófago cervical localmente avanzado, el tratamiento recomendado es la QT-RT definitiva, que ofrece supervivencias equivalentes según estudios retrospectivos.

Primera elección: CDDP-5FU concomitante con RT a dosis de 50,4 Gy como mínimo (nivel de evidencia IIA)

Alternativa: Carboplatino/taxol concomitante con RT a dosis de 50,4 (nivel de evidencia IVB)

Buscando una mejor respuesta se puede plantear una escalada de dosis (60-66 Gy) según la tolerancia en órganos de riesgo (nivel de evidencia IV, grado de recomendación A).

Tabla 4. Estudios comparativos entre cirugía y QT-RT en neoplasias de esófago cervical

| Ref. | Autor | Tipo de estudio | Tratamientos | Resultados |
|------|---------------------------|---|---|--|
| 128 | Tong <i>et al.</i> , 2010 | Cohortes retrospectivo (1995-2008) | CIR (n = 62): faringoesofagectomía-laringoesofagectomía. QT-RT (n = 21): 60-68 Gy + cisplatino-5FU. 24 paliativo (n = 107) | No hay diferencias en supervivencia mediana: 20 meses con CIR y 25 meses con QT-RT (p = 0,39) |
| 129 | Cao <i>et al.</i> , 2014 | Cohortes retrospectivo (casos y controles aparejados) (2001-2012) | Diferentes esquemas de RT (entre 40-68Gy) ± QT (diferentes esquemas, principalmente basados en cisplatino). 58 CIR 58 RT ± QT (n = 116) | No hay diferencias en supervivencia a 2 años: CIR: 47,7%, QT-RT: 55,6%, (p = 0,71) |

2.5 Tratamiento del cáncer de esófago metastásico

2.5.1 Tratamiento de primera línea

Una gran proporción de pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica o la desarrollan durante la evolución del proceso oncológico. El deterioro de estos pacientes puede ser rápido, con deficiencias nutricionales y necesidades de atención frecuentes, por lo que ofrecerles apoyo paliativo es primordial. Los objetivos de tratamiento con agentes de quimioterapia son, por lo tanto, el control sintomático, la mejora de la supervivencia y la calidad de vida. Varios estudios muestran una mejora de la SG con quimioterapia respecto a los mejores cuidados paliativos (BSC). Hay una revisión reciente al respecto que incluye a 11.853 pacientes.¹³⁰

Cuál es el mejor esquema es objeto de discusión, si bien las guías clínicas SEOM, ESMO y NCCN recomiendan el tratamiento con platino y fluorouracilo. No hay ningún esquema estándar en la población HER2 negativa o con histología escamosa. Como resumen, la combinación de quimioterapia ofrece una tasa de respuesta más alta que la monoterapia, aunque el beneficio es modesto en términos de supervivencia y control de enfermedad. Hay que tener en cuenta que las recomendaciones son fruto de estudios realizados para cáncer gástrico con poca representación de pacientes con carcinoma de esófago y en los que el adenocarcinoma era la histología predominante. Las recomendaciones en carcinoma escamoso se extrapolan de estos estudios. La elección del tratamiento tiene que individualizarse en función de la situación clínica y las preferencias del paciente, así como la determinación de HER2 en el adenocarcinoma de UGE. A partir de estas premisas desarrollamos la evidencia disponible de estudios fase III.

Cáncer escamoso y adenocarcinoma HER2 negativo

Diferentes estudios han comparado unos de los esquemas de referencia (cisplatino y fluorouracilo) con otras combinaciones. Realmente, la representación de los tumores esofágicos en estos estudios es escasa y la evidencia proviene de la poca población de adenocarcinomas de UEG. El estudio AIO (2008) compara quimioterapia con fluorouracilo-oxaliplatino (FLO) o fluorouracilo-cisplatino (FLP).¹³¹ La representación de adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica (UGE) era del 20% en cada rama. El esquema FLO fue menos tóxico sin diferencias en eficacia en cuanto a SLP y SG, excepto los pacientes mayores de 65 años en los que sí se observa una mejor SLP con oxaliplatino. En un ensayo clínico fase II se trataron 29 pacientes con radioterapia hipofraccionada 20 Gy en 5 fracciones seguidas de 4 ciclos del FOLFOX (mFOLFOX6) en pacientes con adenocarcinoma de esófago o de unión gastroesofágica (Siewert I-III) no aptos para cirugía o quimiorradiación con intención curativa. Se registró una mejora de la disfagia del 79% que duró 12,2 meses en los pacientes respondedores y con una SG de 9,9 meses.¹³² El estudio fase III V306 sustituye el cisplatino por irinotecan asociado a fluorouracilo y el irinotecan no es inferior en eficacia y es mejor tolerado.¹³³ En este estudio, la representación de adenocarcinomas de UGE fue del 19,5% y había más pacientes con un IK del 100% en la rama IF (26,5% vs 16,6% p = 0,028).

El estudio V325 investiga el papel de la triple terapia añadiendo docetaxel al esquema de referencia (cisplatino y fluorouracilo).¹³⁴ Se incluyen únicamente pacientes con adenocarcinoma. El 22% son adenocarcinomas de la UEG y el resto adenocarcinomas gástricos. Los resultados del triplete fueron mejores en términos de TTP, SG y tasa de respuesta, con un tiempo más largo hasta el deterioro del paciente. Hay que tener en cuenta que el 84% de los pacientes eran sintomáticos y que el esquema fue más tóxico.

Un estudio francés de 2014 compara folfiri con ECX y no observa diferencias en SLP, SG o tasa de respuesta, pero la toxicidad fue mayor con el esquema ECX.¹³⁵ El 33% eran tumores de la UGE. Un metaanálisis observacional donde se revisaron ensayos aleatorizados que comparaban diferentes esquemas de quimioterapia (fluoropirimidinas, platinos, taxanos, antraciclinas, irinotecan y metotrexato) midió la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas de tratamiento en primera línea.¹³⁶ Concluye que los dobletes con fluoropirimidinas son más efectivos y que los tripletes con antraciclinas no son más efectivos que los dobletes de fluorouracilo.

Diferentes estudios validaron la sustitución de fluorouracilo por capecitabina en cáncer de colon dada la comodidad de administración y que no se tenga que administrar en infusión continua. Esta estrategia también se exploró en cáncer de esófago. Un metaanálisis de los estudios ML17032 (estudio de no inferioridad que incluye solo adenocarcinomas gástricos) y REAL2 (40% tumores gástricos, 34,5% de esófago, 25,5% de UGE) concluye que la capecitabina es superior a 5FU en SG HR 0,87.¹³⁷⁻¹³⁹ No se encontraron diferencias en SLP en los pacientes tratados con capecitabina, pero sí una mejor tasa de respuesta.

El estudio 2x2 REAL2 se proponía sustituir FU por capecitabina y cisplatino por oxaliplatino.¹³⁸ Aleatorizó a 1.002 pacientes (40% tumores gástricos, 34,5% de esófago, 25,5% UGE) 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). La supervivencia media fue de 9,3 meses para EOF, 9,9 meses para ECF y ECX y 11,2 meses para EOX. Ni la capecitabina ni el oxaliplatino muestran inferioridad SG (HR 0,86) capecitabina vs FU, HR 0,92 para oxaliplatino vs cisplatino. No hay diferencias en SLP, toxicidad y tasa de respuesta entre los cuatro esquemas.

Adenocarcinoma HER2 positivo

Los tumores esófago-gástricos presentan una sobreexpresión de HER2 de un 20-30%, expresión que es superior en tumores de la UGE y con histología intestinal respecto al tipo difuso. Basándose en los buenos resultados obtenidos con trastuzumab en tumores de mama HER2 positivos, explora su papel en tumores esófago-gástricos.

El estudio ToGA aleatorizó a 594 pacientes HER2 positivos (18,5% de UGE) a quimioterapia basada en cisplatino-FU o CPC vs la misma quimioterapia con trastuzumab.¹⁴⁰ Demostró aumento de SG con trastuzumab (13,8 meses vs 11,1 meses) y HR 0,74. La SLP, la tasa y la duración de la respuesta también fueron mejores con trastuzumab. Se encontró una correlación entre el nivel de expresión del HER2 y la SG, de forma que la SG fue mayor en pacientes que tenían una alta expresión de HER2. En el grupo de alta expresión (2+ para IHQ y FISH+ o 3+ para IHQ) tuvieron una SG de 16 meses vs 11,8 meses en las expresiones más bajas (0 IHQ y FISH+ o 1+ IHQ y FISH+). No hubo diferencias en la toxicidad cardíaca entre las dos ramas.

Otros autores han investigado diferentes esquemas de quimioterapia asociada a trastuzumab con mejor perfil de toxicidad. Un metaanálisis de 2018 analiza las publicaciones sobre esta cuestión, concluyendo que el doblete de oxaliplatino con capecitabina o 5FU con trastuzumab obtiene una mejor SG que la rama con trastuzumab del estudio ToGA y que la monoterapia de capecitabina o cisplatino con trastuzumab tiene una SG inferior.¹⁴¹ Las comparaciones son indirectas entre ramas de tratamiento de diferentes estudios con la rama de trastuzumab del estudio ToGA, por lo que las conclusiones son una estimación. También se dispone de una serie de casos retrospectiva que incluye diferentes localizaciones: gástrico, UGE y adenocarcinoma de esófago.^{142(p)}

- Se han investigado otros inhibidores de HER2 como lapatinib en el estudio TRIO-013/LOGiC (4% adenocarcinomas de esófago y 8,5% adenocarcinomas de UGE) y el pertuzumab en el estudio JACOB, pero en ninguno de los dos se ha demostrado aumento de la supervivencia global.^{143, 144}

• Otras dianas

VEGF

- La expresión de VEGF en tumores gástricos se ha asociado a peor pronóstico y mayor agresividad. El estudio AVAGAST evaluó el papel de bevacizumab asociado a cisplatino y capecitabina o FU.¹⁴⁵ No demostró mejor SG. La representación de tumores de la UGE fue del 13,5%.
- El ensayo fase II NCT01246960, que estudió la asociación de QT con ramucirumab en adenocarcinoma gástrico (22,6%), de UGE (31%) y de esófago (46,4%) fue negativo. En un análisis preplaneado se objetivó una SLP débilmente favorable en estómago y UGE (HR 0,53; IC 95%, 0,29-0,97; p = 0,036) pero no en esófago (HR 1,10; IC 95% 0,61-1,97; p = 0,746).¹⁴⁶ En el ensayo de fase III Rainfall, que comparó QT con QT y ramucirumab se excluyeron los adenocarcinomas de esófago con resultados de nuevo negativos en cáncer gástrico y de UGE.¹⁴⁷ En nuestro entorno, ramucirumab fue evaluado por parte del programa de armonización del CatSalut en cáncer gástrico y de UGE considerándose como de uso excepcional.

EGFR

- La sobreexpresión de EGFR en los adenocarcinomas gastroesofágicos se produce en un 25-55% y parece conferir un fenotipo más agresivo. El estudio REAL 3 evalúa la eficacia de añadir panitumumab a epirubicina, oxaliplatino y capecitabina.¹⁴⁸ El 39% fueron tumores de esófago y el 30,5% tumores de la

UEG, la mayoría con enfermedad metastásica. La SG fue inferior con la adición de panitumumab. En otro fase III, el ensayo Power, se registró una tasa más alta de mortalidad precoz (dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización), así como un aumento de frecuencia de los acontecimientos adversos graves relacionados con la quimioterapia (SAE), por lo que se suspendió el tratamiento en el grupo con panitumumab y el análisis no encontró diferencias en supervivencia.

- Otros estudios fase 2, como ATTAX3 (panitumumab asociado con DCF), no demuestran un beneficio añadiendo un anti-EGFR al esquema de quimioterapia.¹⁴⁹ El estudio CALGB 80403 (cetuximab asociado con ECF o FOLFOX o irinotecan-cisplatino) compara diferentes esquemas de QT añadiendo a todas las ramas cetuximab, por lo que este estudio no está diseñado para responder si aporta valor añadir cetuximab o no.¹⁵⁰

Inmunoterapia

En el estudio KEYNOTE 062 se aleatorizaron 763 pacientes (69% con cáncer gástrico y 30% con adenocarcinomas de la UGE) con expresión de PD-L1 CPS (puntuación combinada) ≥ 1 en tres ramas de tratamiento: pembrolizumab, pembrolizumab y quimioterapia o quimioterapia con placebo.¹³⁸ El esquema de quimioterapia era cisplatino y fluorouracilo o capecitabina. Se concluyó que pembrolizumab (P) podría ser igual de activo y menos tóxico que la QT como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer gástrico o de la UGE avanzado HER2 negativo, positivos para PD-L1 (puntuación combinada [CPS] ≥ 1). Este estudio también sugiere que el beneficio de P en monoterapia podría ser mayor en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 10 . Sin embargo, el ensayo no demostró un beneficio significativo con la adición de P a la QT vs QT sola. El estudio incluyó a 763 pacientes aleatorizados a recibir P, P/QT (cisplatino y 5-FU o capecitabina) o QT/placebo. El porcentaje de cánceres CPS ≥ 1 fue del 36% en el brazo P, el 39% en el brazo P/QT y el 36% en el brazo QT y presentaron MSI el 5% de los tratados con P, el 7% de los tratados con P/QT y el 8% de los tratados con QT. El estudio tenía dos objetivos coprimarios, SG y SLP. El punto más controvertido y destacado va ligado al diseño estadístico. Por un lado, demostrar la no inferioridad de P ante QT, estableciendo un límite de 1,2.

Por otro, la superioridad de la combinación de P/QT ante QT. Otra crítica al estudio es la multiplicidad de análisis practicados, que obligan a reducir el nivel de significación para un objetivo concreto.

Se demostró la no inferioridad de P vs QT en CPS ≥ 1 , SG 10,6 vs 11,1 meses (HR 0,69, IC 95% 0,68-1,18). Se constataron las típicas colas de la curva de P ante QT con una tasa de SG a 24 meses del 27% vs 19%. El resultado fue más favorable si lo CPS era ≥ 10 , pero no se puede realizar una inferencia estadística porque es un modelo estadístico paso a paso (stepwise) (SG 17,4 meses para P vs 10,8 meses para QT en este subgrupo). Los efectos secundarios fueron favorables a la inmunoterapia vs QT, grado 3-4, 16% vs 68%.

La SG de P-QT vs QT fue de 12,5 vs 11,1 meses (HR 0,86, p = 0,046), no significativa para el objetivo preestablecido. Tampoco se demostró superioridad en el grupo con CPS ≥ 10 , 12,3 vs 10,8 meses (HR 0,85, p = 0,158) ni en SLP. La tasa de respuestas fue mayor para la combinación con una diferencia del 11% (48,6% vs 36,8%) en CPS ≥ 1 y del 15% (52,5% vs 36,7%) en CPS ≥ 10 , sin una incidencia más alta de efectos adversos para la combinación.

En pacientes con tumores con IMS y CPS ≥ 1 (n = 50), la SG para P vs QT fue, no alcanzada vs 8,5 meses (HR 0,29; IC 95%, 0,11-0,81) y para P-QT vs QT, la HR fue 0,37, IC 95% 0,14-0,97. La SLP fue mayor con P vs QT (HR 0,72; IC 95%: 0,31-1,68) y P-QT vs QT (HR 0,45; IC 95%: 0,18-1,11). La tasa de respuestas fue

más alta con P (57%) y P/QT (65%) que con QT (37%). La duración de la respuesta fue de 21,2 meses (P), no alcanzada (P-QT) y 7,0 meses (QT). El beneficio clínico fue sustancialmente mayor en el pequeño grupo de pacientes con tumores con IMS.

Por esta razón, a pesar de los resultados negativos, este estudio sugiere que la inmunoterapia es activa en algunos cánceres gástricos y de UGE, pero todavía no hemos identificado claramente cuál es el subgrupo que más se beneficia de ella.

KEYNOTE-590 es un estudio Fase III con pembrolizumab que incluyó a 749 pacientes con tumores esofágicos y de la UEG Siewert 1 (70% histología escamosa). Se aleatorizaron a recibir pembrolizumab y quimioterapia (cisplatino-fluorouracil) vs quimioterapia sola. Se observó mejor SG, ILP y tasa de respuesta con la combinación independientemente del PD-L1 CPS, pero un efecto mayor en tumores escamosos con PD-L1 CPS \geq 10.

| Población | Pembrolizumab/ QT | QT | HR (p) |
|--------------------------|-------------------|-----|-------------------|
| PD-L1 RPC \geq 10 | 13,5 | 9,4 | 0,62 (p < 0,0001) |
| Todos los pacientes | 12,4 | 9,8 | 0,73 (p < 0,0001) |
| CECE PD-L1 RPC \geq 10 | 13,9 | 8,8 | 0,57 (p < 0,0001) |
| CECE | 12,6 | 9,8 | 0,72 (p = 0,0006) |

RPC = resultado positivo combinado; CECE = carcinoma esofágico de células escamosas.

El estudio fase 3 Checkmate-649 aleatorizó a 1.581 pacientes con adenocarcinomas gástricos (70%), adenocarcinomas esofágicos (12%) y de la UEG (18%), HER-2 negativos, a primera línea con nivolumab y quimioterapia (FOLFOX o CAPOX) vs quimioterapia sola. Mostró un beneficio en SG de 14,4 vs 11,1 meses con la combinación en pacientes con PD-L1 CPS \geq 5 y redujo un 29% el riesgo de muerte con la combinación, HR 0,71 (0,59-0,86), p < 0,0001. En pacientes con PD-L1 CPS \geq 1, la SG fue de 14 meses con la combinación vs 11,3 con quimioterapia.¹⁵¹

El estudio ATTRACTION-4 incluye exclusivamente población asiática con adenocarcinomas gástricos o de la UEG HER-2 negativos y aleatoriza nivolumab y quimioterapia (oxaliplatin y S-1 o capecitabina). Registra una mejor ILP, 10,5, con la combinación vs 8,3 con quimioterapia sola (HR = 0,68; P = 0,0007), sin diferencias en SG. Sin embargo, es un estudio muy controvertido porque tan solo el 16,0% de los tumores tenían una expresión de PD-L1 \geq 1 con una SG en el brazo de QT sola nunca alcanzada anteriormente en estos tumores, 17,15 meses vs 17,45 con QT y nivolumab, HR 0,90 (0,75-1,08), p = 0,257.¹⁵¹

Inhibidores MET

Según los estudios, hasta un 5% de tumores gastroesofágicos pueden amplificar la proteína MET. La sobreexpresión del factor de crecimiento del hepatocito (HGF) y su receptor MET se correlaciona con la agresividad del tumor, las metástasis y una supervivencia más reducida. Dos estudios fase III han explorado esta vía, el estudio RILOMET-1, con rilotumumab en asociación con epirubicina, cisplatino y capecitabina, y otro estudio con onartuzumab en combinación con fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatin. Ambos estudios han tenido resultados negativos.^{152,153}

Pacientes frágiles o de edad avanzada con comorbilidad importante

La mayoría de ensayos no incluyen pacientes frágiles o ancianos porque el beneficio de la quimioterapia en estos pacientes no está claro. En estos casos se puede plantear un tratamiento de quimioterapia en monoterapia para evitar al máximo posible los efectos secundarios, de acuerdo con diferentes estudios fase II que han demostrado tasas de respuesta en torno al 15-25% con irinotecan o paclitaxel en monoterapia y de hasta un 40% para capecitabina, con supervivencias en torno a 9 meses. Los ensayos clínicos clásicos de cáncer gástrico que han comparado fluorouracilo en monoterapia con cuidados de soporte avanzados o con QT de primera generación han confirmado la actividad y superioridad de este fármaco que es, dada la eficacia y seguridad que presenta, el indicado en pacientes frágiles y ancianos.¹⁵⁴

El estudio fase III GO2, sobre cáncer gástrico, analizó el tratamiento con biterapia en esta clase de pacientes con un esquema CAPOX (oxaliplatin + capecitabina) a dosis estándar, el mismo esquema al 80% de dosis o al 60% de dosis.¹⁵⁵ Objetivó la no inferioridad respecto a SLP para la rama del 80% y el 60% de dosis, con una SG comparable en los tres grupos (7,5, 6,7 y 7,6 meses). La calidad de vida fue mejor en los esquemas de dosis reducida.

Otras dianas

Según la evidencia disponible, no podemos recomendar tratamiento con otras dianas moleculares (VEGF, EGFR, MET) en primera línea de enfermedad metastásica.

Recomendación en cáncer de esófago metastásico, primera línea de tratamiento

Considerar como primera opción ofrecer la inclusión en un ensayo clínico siempre que esté disponible.

Si la situación clínica del paciente lo permite, priorizar la combinación de quimioterapia. Como primera opción recomendamos dobletes con platino y fluoropirimidina: CDDP-5 FU (nivel de evidencia IA). En pacientes no candidatos a cisplatino, sustituirlo por carboplatino (nivel de evidencia VC) o FOLFOX (nivel de evidencia IIB). En pacientes sin disfagia, valorar la posibilidad de cambiar 5-Fu por capecitabina (nivel de evidencia IA).

Tabla 5. Estudios de cáncer de esófago metastásico en primera línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|---|---|--|--|
| 130 | Janmaat | Metaanálisis de 41 estudios aleatorizados (n = 11.853) | QT o terapia dirigida + intervención control vs intervención control (11 estudios aleatorizados, n = 1347) QT o terapia dirigida + mejor terapia de apoyo (ETS) vs ETS (5 estudios aleatorizados, n = 750) | SG 6,7 m vs 5,7 m (HR 0,75 [95% CI 0,68-0,84]) SG 4,7 m vs 4,2 m (HR 0,81 [95% CI 0,71-0,92]) |
| 37 | Al-Batran J Clin Oncol., 2008 | Fase III, aleatorizado, multicéntrico (2003-2006) 20% UGE | FLO (5-Fu 2.600 mg/m ² PIV 24 h, leucovorina 200 mg/m ² , oxaliplatino 85 mg/m ² cada 2 semanas) (n = 112) FLP (5-Fu 2.000 mg/m ² PIV 24 h y leucovorina 200 mg/m ² semanal x 6 semanas; CDDP 50 mg/m ² cada 2 semanas) (n = 108) | SLP FLO 5,8 m (95% CI 4,5-6,6) vs FLP 3,9 m (95% CI 3,-4,8) (p = 0,077) SG FLO 10,7 m (95% CI 8,5-13,9) vs FLP 8,8 (95% CI 7,7-12,0). No hay diferencias estadísticas Efectos adversos serios FLO 9% vs FLP 19% (p = 0,03) Subgrupo post-hoc > 65 años (n = 94): SLP FLO 6,0 m (95% CI 4,5-9,5) vs FLP 3,1 m (95% CI 2,- 4,4) (p = 0,029) |
| 132 | Borg D PALAESTRA Acta Oncol., 2020 | Fase II, unicéntrico, abierto | Radioterapia hipofraccionada 20 Gy en cinco fracciones seguidas de cuatro ciclos de FOLFOX (n = 29) | Mejora de la disfagia 79% Duración de la mejora 6,7 meses Duración de la mejora en respondedores 12,2 meses Tasa de respuesta endoscópica 66% Respuesta según PET 52% SG (meses) 9,9 |
| 133 | Dank M. Ann Oncol., 2008 V306 | Fase III, aleatorizado (2000-2002) 19,5% UGE | IF (irinotecan 80 mg/m ² , ác. folínico 500 mg/m ² , 5-Fu 2.000 mg/m ² PIV 22 h; 6-7 semanas) (n = 170) CF (CDDP 100 mg/m ² , 5-Fu 1.000 mg/m ² /día PIV 24 h días 1-5; cada 4 semanas) (n = 163) | Tiempo hasta la progresión IF 5,0 m (95% CI 3,8-5,8) vs CF 4,2 m (95% CI 3,7-5,5) HR 1,23 (95% CI 0,97-1,57) p = 0,088 SG IF 9,0 m (95% CI 8,3-10,2) vs CF 8,7 m (95% CI 7,8-9,8) (HR 1,08 (95% CI 0,86-1,35) p = 0,53 Efectos adversos IF 10,0% vs CF 21,5% p = 0,004 |

Tabla 5. Estudios de cáncer de esófago metastásico en primera línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|---|--|--|--|
| 135 | Guimbaud J Clin Oncol, 2014 | Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto (2005- 2008) 33% UGE | ECX (epirubicina 50 mg/m ² + CDDP 60 mg/m ² día 1; capecitabina 1 g/m ² / 12 h día 2-15; cada 3 semanas) (n = 209) FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m ² , leucovorina 400 mg/m ² , 5-Fu 2.400 mg/m ² PIV 46 h; cada 2 semanas) (n = 207) | Tiempo hasta el fracaso del tratamiento FOLFIRI 5,1 m vs ECX 4,2 m (HR 0,77 [95% CI 0,63-0,93] p = 0,008) SLP ECX 5,3 m vs FOLFIRI 5,8 m (HR 0,99 [95% CI 0,81-1,21] p = 0,96) SG ECX 9,5 m vs FOLFIRI 9,7 m (HR 1,01 [95% CI 0,82-1,24] p = 0,95) Tasa de respuesta ECX 39,2% vs FOLFIRI 37,8% Toxicidad G3-4 ECX 84% vs FOLFIRI 69% (p < 0,001) |
| 136 | Ter Veer E J Natl Cancer Inst, 2016 | Metaanálisis Cáncer gastroesofágico avanzado en primera línea | 17 regímenes de QT que contienen: fluoropirimidina (F), platino (cisplatino) (C), oxaliplatino (Ox), taxano (T), antraciclina (A), irinotecan (YI), metotrexato (M) 37 comparaciones entre regímenes para SG (50 estudios, n = 10.249) 29 comparaciones entre regímenes para SLP (34 estudios, n = 7.795) | Mayor eficacia de los dobletes con F vs dobletes con C: SG: FI vs CF (HR = 0,85; IC 95% 0,71-0,99) SG: FOX vs CF (HR = 0,83; IC 95% 0,71-0,98) SLP: FOX vs CF (HR = 0,82, IC 95% 0,66-0,99) Los tripletes con A (ACF, AFOx, AFM) y tripletes TCF no mostraron beneficio vs dobletes con F en SG y SLP FOxT mostró aumento de PFS vs F-dobles: FT (HR = 0,61, IC 95% 0,38 a 0,99), FI (HR 0,62; IC 95% 0,38-0,99) y FOX (HR 0,67; IC 95% 0,44-0,99) Incremento de toxicidad G3-4: CF vs dobletes F, ACF vs FI, TCF vs CF, FOxT vs FOX Los dobletes con F mostraron mayor eficacia y seguridad |
| 138 | Cunningham, 2008 (MAGIC) | III CG resecable 40% tumores gástricos, 34,5% esofágicos, 25,5% UGE | ECF (3 ciclos precirugía y 3 ciclos poscirugía) vs cirugía sola n = 503 | SG (OP) 5 a: 36 vs 23% (p = 0,009) QT preoperatoria mejor que cirugía sola RR 51% CR0 79 vs 69% |

Tabla 5. Estudios de cáncer de esófago metastásico en primera línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|-------------------------------------|--|---|--|
| 139 | Okines Ann Oncol., 2009 | Metaanálisis Cáncer gastroesofágico avanzado | Regímenes con 5FU vs regímenes con capecitabina (CPC) n = 1.318 | SG superior con CPC: 322 vs 285 días HR: 0,87 (IC 95% 0,77-0,98, p = 0,027). No hay diferencias en SLP: 199 vs 182 días HR: 0,91 (IC 95% 0,81-1,02, P = 0,093). TR superior con CPC: 45,6% vs 38,4%. OR 1,38 (IC 95% 1,10-1,73, p = 0,006). |
| 140 | Bang. Y. J. Lancet, 2010 ToGA | Fase III, aleatorizado UGE 18,5% | Capecitabina y cisplatino o fluorouracilo y cisplatino cada 3 semanas x 6 ciclos, combinados o no con trastuzumab por vía intravenosa n = 594 | SG (OP) (13,8 vs 11,1 meses, p = 0,0046; HR 0,74) IC 95% 0,60-0,91, p = 0,0046 TR 47,3% vs 34,5%, p = 0,0017, SLP (6,7 vs 5,5 meses, p = 0,0002) SG (13,8 vs 11,1 meses, p = 0,0046; HR 0,74) IC 95% 0,60-0,91, p = 0,0046 |
| 141 | Ter Veer E J Cancer, 2018 | Metaanálisis Cáncer gastroesofágico avanzado en primera línea | Trastuzumab- Ox-5 FU/CPC vs estándar ToGA (trastuzumab- cisplatino-5 FU/ CPC) Trastuzumab- cisplatino/CPC vs estándar ToGA Tripletes vs estándar ToGA | SG: 20,7 m vs 16 m. HR 0,75 (IC 95% 0,59-0,99 El doblete de oxaliplatino muestra mejor perfil de toxicidad La monoterapia y los tripletes presentan peor SG y mayor toxicidad Las comparaciones son directas entre ramas de diferentes estudios con la rama del estudio ToGA; las conclusiones son una estimación. |
| 143 | Hecht. J Clin Oncol, 2016 | FIII, aleatorizado, doble ciego Adenocarcinoma gastroesofágico avanzado HER2+ en primera línea 4% adenocarcinomas de esófago 8,5% UGE | Cape-Ox + lapatinib/placebo n = 545 | SG: 12,2 m vs 10,5 m. HR 0,91 (IC 95% 0,73- 1,12, p 0,3492) SLP: 6 m vs 5,4 m. HR 0,82 (IC 95% 0,68-1,00, p = 0,0381). TR: 53% vs 39% (IC 95% 32,9-45,3, p = 0,0031). SG superior en subgrupos de pacientes asiáticos y < 60 años Toxicidad superior con lapatinib. |

Tabla 5. Estudios de cáncer de esófago metastásico en primera línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|---|--|---|---|
| 144 | Tabernero J Lancet Oncol, 2018 Jacob | FIII, aleatorizado | Pertuzumab + trastuzumab + CP/CX vs placebo + T + CP/CX n = 780 | SG (OP): 17,5 m con pertuzumab y 14,2 m en el grupo control HR 0,84 [95% CI 0,71-1,00] p = 0,057 |
| 148 | Waddell T. Lancet Oncol., 2013 | FIII, aleatorizado Adenocarcinoma gastroesofágico avanzado en primera línea Esófago 39% UEG 30,5 | EOC ± panitumumab n = 553 | SG: 8,8 m vs 11,3 m. HR: 1,37 (IC 95% 1,07-1,76; p = 0,013). SLP: 6,0 m vs 7,4 m. HR: 1,22, (IC 95% 0,98-1,52, p = 0,068) Mayor incidencia de toxicidad: diarrea G3-4 (17% vs 11%), rash (11% vs 1%), mucositis (5% vs 0%) e hipomagnesemia (5% vs 0%) en el grupo experimental, pero menor incidencia de toxicidad hematológica: neutropenia G ≥ 3 (13% vs 28%) |
| 149 | Tebutt ATTAX 3 Br J Cancer, 2016 | FII, aleatorizado, abierto | QT ± panitumumab Docetaxel 30 mg/m ² 1,8 CDDP 60 mg/m ² 1 5-Fu 160 mg/m ² IC o Cape 500 mg/m ² | Respuesta objetiva (OP) QT: RC 0: RP: 19 (48,7%) ME: 17 (43,6%) TRG: 48,7% QT + P: RC 2; RP 20 (52,6%) ME: 10 (26,3%); TRG: 57,9% SLP (seguimiento 24 m) 6,9 (QT) vs 6,0 QT + P SG 11,7 (QT) vs 10 QT + P Acontecimientos adversos: infección de grado 2-3 con neutrófilos normales: (62,1% vs 33,3%) (rama QT + P ^) 94,6% rash acneiforme en cualquier grado con panitumumab (8,1% grado 3) |
| 156 | Moheler Power | FIII, aleatorizado, abierto | CF [cisplatino 80 mg/m ² 1 fluorouracilo 1.000 mg/m ² /d, 4 días (n = 73) vs CF + panitumumab (n = 73) (n = 146) | mOS: 10,2 vs 9,4 meses; HR 1,77, IC 95% (1,06-2,98) p = 0,028 Mayor tasa de mortalidad precoz (dentro de los 30 días posteriores al azar), así como un aumento de frecuencia de los acontecimientos adversos graves relacionados con la quimioterapia (SAE) que producen la suspensión del tratamiento en el grupo CFP |

Tabla 5. Estudios de cáncer de esófago metastásico en primera línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|---------------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| 150 | Enzinger J Clin Oncol., 2016 | Fase II, aleatorizado 1:1:1 | <p>n = 245; n = 222 Adenocarcinoma gástrico (56%) o unión gastroesofágica (43%)</p> <p>ECF-cetuximab IC-cetuximab FOLFOX-cetuximab</p> <p>Los OP y OS se calcularon para pacientes con adenocarcinoma. Los análisis para pacientes con tumores escamosos se efectuaron separadamente y se consideraron exploratorios. De los 222 pacientes con adenocarcinoma, 213 recibieron por lo menos un ciclo de QT y fueron evaluables para los análisis de eficacia y seguridad</p> | <p>TR (n = 200) (OP) ECF-C: 60,9% (95% CI 47,9-72,8) IC-C: 45,0% (33,0-57,0) FOLFOX-C: 54,3% (42,0-66,2)</p> <p>mSG (n = 213) (OS) ECF-C: 11,6 m (95% CI 8,1-13,4) IC-C: 8,6 m (95% CI 6,0-12,4) FOLFOX-C: 11,8 m (95% CI 8,8-13,9)</p> <p>mSLP (n = 213) (OS) ECF-C: 7,1 m (95% CI 4,5-8,4) IC-C: 4,9 m (95% CI 3,9-6,0) FOLFOX-C: 6,8 m (95% CI 5,4-8,1)</p> <p>mTTF (n = 213) (OS) ECF-C: 5,6 m (95% CI 3,9-7,2) IC-C: 4,3 m (95% CI 3,6-5,5) FOLFOX-C: 6,7 m (95% CI 4,8-7,4)</p> <p>ECF-C y FOLFOX-C tienen eficacia similar, pero C-FOLFOX fue mejor tolerado. Si bien las diferencias no son significativas, IC-C parece ser el menos efectivo y el más tóxico de los tres regímenes de tratamiento</p> |

Tabla 5. Estudios de cáncer de esófago metastásico en primera línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|---------------------------------------|---|--|---|
| 157 | Shitara K. JAMA Oncol, 2020 | Fase III, aleatorizado 1:1:1, controlado, parcialmente ciego | n = 763 Adenocarcinoma gástrico (69,1%) o unión gastroesofágica (30,9%) Pembrolizumab (n = 256) Pembrolizumab-QT (cisplatino-fluorouracilo o capecitabina) (n = 257) Placebo-QT (n = 250) | SG PD-L1 CPS \geq 1 (OP) Pem 10,6 m vs QT 11,1 m HR 0,91 [99,2% CI 0,69-1,18] (margen de no inferioridad 1,2) Pem + QT 12,5 m vs QT 11,1 m HR 0,85 [95% CI 0,70-1,03] p = 0,05 SG PD-L1 CPS \geq 10 (OP) Pem 17,4 m vs QT 10,8 m HR 0,69 [95% CI 0,49-0,97] p no testada Pem + QT 12,3 m vs QT 10,8 m HR 0,85 [95% CI 0,62-1,17] p = 0,16 SLP PD-L1 CPS \geq 1 (OP) Pem + QT 6,9 m vs QT 6,4 m HR 0,84 [95% CI 0,70-1,02] p = 0,04 Pembrolizumab no fue inferior a QT, con menos efectos adversos observados. Pembrolizumab o pembrolizumab-QT no fue superior a QT. Los efectos adversos grado 3-5 relacionados con el tratamiento fueron para Pem 17%, Pem + QT 73% y QT 69%. |
| 158 | Catenacci D JAMA Oncol, 2017 | Fase III, aleatorizado 1:1, doble ciego | n = 609 HER2 negativos, MET positivos, adenocarcinoma gástrico (69%), unión gastroesofágica (20%) o esófago distal (10%) Rilotumumab-ECC (n = 304) Placebo-ECC (n = 305) | SG (OP) R-ECC 8,8 m vs ECC 10,7 m HR 1,34 [95% CI 1,10-1,63] p = 0,003 SLP (OS) R-ECC 5,6 m vs ECC 6,0 m HR 1,26 [95% CI 1,04-1,51] p = 0,016 Suspensión precoz debido a mayor mortalidad en el brazo R-ECC |

Tabla 5. Estudios de cáncer de esófago metastásico en primera línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|-----------------------------------|---|--|--|
| 153 | Shah MI JAMA Oncol, 2017 | Fase III, aleatorizado 1:1, doble ciego | n = 562 HER2 negativos, MET positivos, adenocarcinoma gástrico (77%) o unión gastroesofágica (23%) Onartuzumab-FOLFOX (ITT n = 279, MET 2 ± 3 + n = 105) Placebo-FOLFOX (ITT n = 283, MET 2+/3+ n = 109) | SG en ITT (OP) O-FOLFOX 11,0 m vs FOLFOX 11,3 m HR 0,82 [95% CI 0,59-1,15] p = 0,24 SG en MET 2+/3+ (OP) O-FOLFOX 11,0 m vs FOLFOX 9,7 m HR 0,64 [95% CI 0,40-1,03] p = 0,06 SLP en ITT (OS) O-FOLFOX 6,7 m vs FOLFOX 6,8 m HR 0,90 [95% CI 0,71-1,16] p = 0,43 SLP en MET 2+/3+ (OS) O-FOLFOX 5,7 m vs FOLFOX 6,9 m HR 0,79 [95% CI 0,54-1,15] p = 0,22 La adición de onartuzumab a FOLFOX en una línea no mejora significativamente el beneficio clínico |
| 155 | Hall JCO, 2019 | Fase III, aleatorizado 1:1:1, no inferioridad (límite HR por no inferioridad 1,34) | n = 514 Cáncer gastroesofágico oxaliplatino-capecitabina Nivel A dosis plenas (n = 142) Nivel B dosis reducción 80% (n =147) Nivel C dosis reducción 60% (n =149) | SLP Nivel A 4,9 m vs nivel B 4,1 m vs nivel C 4,3 m (B vs A HR 1,09 [CI 0,89-1,32]; C vs A HR 1,10 [CI 0,90-1,33]) SG Nivel A 7,5 m vs nivel B 6,7 m vs nivel C 7,6 m Las dosis reducidas no fueron inferiores en términos de SLP y produjeron menos toxicidad y mejor OTU (overall treatment utility), medida compuesta de beneficio clínico, tolerabilidad, calidad de vida y valor para el paciente |

2.5.2 Tratamiento de segunda línea

En los pacientes con un cáncer refractario o resistente, la respuesta/tolerancia a platino y fluoropirimidina determina si hay que pautar este esquema hasta la progresión o si hay que pasar directamente a un esquema de los de segunda línea.

El tratamiento para pacientes refractarios a platino y fluoropirimidina/paclitaxel habitualmente distingue dos categorías:

- 1) Pacientes con un cáncer localmente avanzado postratamiento radical.
- 2) Pacientes con un cáncer estadio IV (M1) después de la progresión a la primera línea en cáncer metastásico de inicio. Esta categoría está comprendida en la anterior.

La decisión de ofrecer tratamiento sistémico oncoespecífico depende del estado funcional del paciente. Los pacientes con ECOG PS ≥ 3 o KPS < 60% son candidatos a tratamiento sintomático exclusivamente. Previamente hay que intentar mejorar el estado nutricional y reevaluarlo al cabo de 2-3 semanas.

En pacientes que mantienen un estado funcional adecuado no hay una segunda línea de tratamiento estándar. Se recomienda siempre como primera opción la inclusión en un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos fase III con quimioterapia son limitados y los datos que evalúan la efectividad clínica son escasos. Las recomendaciones de las diferentes guías clínicas y sociedades oncológicas se basan fundamentalmente en la extrapolación de los datos obtenidos en cáncer gástrico y de la unión esófago-gástrica. A modo de ejemplo, en el estudio fase III COUGAR-02 se incluyeron 168 pacientes con cáncer esófago-gástrico que habían progresado a platino y fluoropirimidina.¹⁵⁹ El 22% de pacientes presentaban cáncer de esófago (33 pacientes), el 32% de la unión gastroesofágica y el 46% de estómago. Docetaxel (brazo experimental) mejoró la SG ante el brazo control de tratamiento sintomático (5,2 vs 3,6 meses, HR 0,67; IC 95%: 0,49-0,92, p = 0,01). Docetaxel se asoció con mayor incidencia de neutropenia de grado 3-4 (15 vs 0%), infección (19% vs 3%) y neutropenia febril (7 vs 0%). En cambio, los pacientes que recibieron docetaxel informaron menos dolor (p = 0,0008), menos náuseas y vómitos (p = 0,02) y menos estreñimiento (p = 0,02). La calidad de vida relacionada con la salud (QVRS) global fue similar entre los grupos (p = 0,53). Las medidas de QVRS específicas de la enfermedad mostraron beneficios con docetaxel: reducción de la disfagia (p = 0,02) y del dolor abdominal (p = 0,01). Sin embargo, con los datos de este ensayo se mantiene la incertidumbre acerca de la actividad del fármaco en el subgrupo con CE, HR 0,73 (IC 95%, 0,35-1,52).

El último año se han publicado tres estudios fase III que comparan inmunoterapia (anticuerpos monoclonales anti-PD-1) frente a quimioterapia (estudios ATTRACTION-3, KEYNOTE-181 y ESCORT). En el primer estudio (ATTRACTION-3)¹⁶⁰ se incluyeron 419 pacientes (un 96% de origen asiático) con carcinoma escamoso de esófago refractario o intolerante a fluorouracilo y platino. Nivolumab, el fármaco del brazo experimental, mejoró la SG ante la quimioterapia estándar (paclitaxel o docetaxel) elegida a criterio del investigador (10,9 vs 8,4 meses). Hay que destacar que el beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1 y que los efectos adversos fueron inferiores con nivolumab.

El tratamiento del carcinoma escamoso de esófago en progresión a QT con nivolumab se asocia a respuestas duraderas y posibilidad de supervivencia a largo plazo en un grupo de pacientes (SG a 3 años con nivolumab vs QT, 15,3% vs 8,7%), con un perfil de efectos adversos relacionados con el tratamiento

favorable respecto a la QT (18% vs 63%). Nivolumab está indicado por la EMA en monoterapia (240 mg iv en 30 minutos en pauta bisemanal) en adultos con carcinoma escamoso de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico después de una QT previa basada en fluoropirimidina y platino o en pacientes que presentan intolerancia o progresión durante la misma. En este contexto, no hay ningún otro tratamiento con resultados similares y la QT, docetaxel o paclitaxel son menos activos (supervivencia más corta), más tóxicos y sin evidencia basada en un ensayo clínico de fase III específico en pacientes con cáncer de esófago que avale su uso.

En el segundo estudio (KEYNOTE-181) se evaluó pembrolizumab.¹⁶¹ Se incluyeron 628 pacientes con cáncer de esófago de células escamosas o adenocarcinoma que habían progresado a una primera línea de tratamiento. El brazo control de quimioterapia (paclitaxel, docetaxel o irinotecan) quedó a criterio del investigador. Los pacientes con cáncer PD-L1 CPS ≥ 10 presentaron una mejor SG (9,3 vs 6,7 meses). Sin embargo, ni los pacientes con carcinoma de células escamosas ni la población global llegaron al objetivo preespecificado (ver tabla). En cuanto a seguridad, hay que destacar que los efectos adversos graves fueron del 18% con pembrolizumab y del 41% con quimioterapia. Tras una solicitud de ampliación de datos por parte de la EMA, el laboratorio decidió no seguir dando curso a la solicitud de aprobación en Europa, por lo que no obtendrá la aprobación en España para esta indicación.

En el tercer estudio (ESCORT), realizado en población asiática (China), se evaluó camrelizumab (otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1) en 457 pacientes con cáncer de esófago de células escamosas.¹⁶² La quimioterapia (docetaxel o irinotecan) elegida en el brazo control quedó a criterio del investigador. La SG, objetivo principal del estudio, mejoró con camrelizumab (8,3 vs 6,2 meses) y el beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1.

La inmunoterapia en cáncer de esófago, especialmente en el de células escamosas y con expresión de PD-L1, emerge como una opción potencialmente útil. La selección de los pacientes que se pueden beneficiar más de la misma, así como los criterios de eficiencia, definirán el papel de estos fármacos en el tratamiento sistémico paliativo del cáncer de esófago.

Recomendación en enfermedad metastásica en segunda línea o posteriores

Considerar como primera opción ofrecer la inclusión en un ensayo clínico siempre que esté disponible.

Primera elección: paclitaxel, docetaxel (Nivel de evidencia IB).

Alternativa en pacientes con neurotoxicidad: irinotecan (Nivel de evidencia IIB).

Tabla 6. Estudios de cáncer de esófago metastásico en segunda línea

| Ref. | Autor Revista Año | Diseño | Tratamientos (n) | Resultados |
|------|---|---|---|---|
| 160 | Kato K Lancet Oncol, 2019 ATTRACTON-3 | Fase III, aleatorizado, abierto, controlado > 1 línea, refractarios o intolerantes a fluoropirimidinas y platinos. | E: nivolumab 240 mg cada 14 días (n = 210) C: paclitaxel SEM o docetaxel cada 21 días (n = 209) | SG (OP) (m) (a 17,6 m seguimiento) 10,9 95% IC [9,2-13,3] vs 7,4 95% IC [7,2-9,9] HR 0,77 95% IC [0,62-0,96], p = 0,019 SLP (m) 1,7 95% IC [1,5-2,7] vs 3,4 95% IC [3,0-4,2] HR 1,0895% IC [0,87-1,34], |
| 157 | Shah MI JAMA Oncol, 2018 Keynote 180 | Fase I metastásico | Pembrolizumab 200 mg cada 21 días (n = 121) | ORR (OP): 9,9% (12/121) 95% IC [5,2-16,7] (RP) SLP (m): 2,0 95% IC [1,9-2,1] SLP (a los 6 m) = 16% 95% IC [10-23] |
| 161 | Kojima T J Clin Oncol, 2020 Keynote 181 | Fase III, abierto, avanzado y metastásico | E: pembrolizumab 200 mg cada 21 días C: paclitaxel SEM o docetaxel cada 21 días (n = 209) | OS (OP) (SOLO ES POSITIVO EN CPS PDL-1 ≥ 10) CPS PDL-1 ≥ 10 9,3 95% IC [6-12,5] vs 6,7 m IC 95% [5,1-8,2] HR 0,69 IC 95% [0,52-0,93]; P = 0,0074 Escamoso 8,2 95% IC [6,3-10,3] vs 7,1 m IC 95% [6,1-8,2] HR 0,78 IC 95% [0,63-0,96]; P = 0,0095 Global 7,1 95% IC [6,2-8,1] vs 7,1 m IC 95% [6,3-8,0] HR 0,78 IC 95% [0,63-0,96]; p = 0,0095 SLP CPS PDL-1 ≥ 10 2,6 95% IC [2,1-4,1] vs 3 m IC 95% [2,1-3,7] HR 0,73 IC 95% [0,54-0,97] Escamoso 2,2 95% IC [2,1-3,2] vs 3,1 m IC 95% [2,2-3,9] HR 0,92 IC 95% [0,75-1,13] Global 2,1 95% IC [2,1-2,2] vs 3,4 m IC 95% [2,8-3,9] HR 1,11 IC 95% [0,94-1,31] |
| 162 | Huang J Lancet Oncol, 2020 ESCORT | Fase III, abierto, aleatorizado | E: camrelizumab 180 mg/m ² día 1, cada 14 días (n = 229) C: docetaxel 75 mg/m ² /21 días o irinotecan 180 mg/m ² cada 14 días (n = 228) | SG (OP) 8,3 95% IC [6,8-9,7] vs 6,2 m IC 95% [5,7-6,9] HR 0,71 IC 95% [0,57-0,87]; p = 0,0010 |

2.5.3 Tratamiento con RT

De acuerdo con las recomendaciones de la mayor parte de guías europeas y americanas, el principal abordaje del cáncer de esófago metastásico incluye la utilización de quimioterapia sistémica siempre que la situación clínica del paciente lo permita.^{27,69,163} En caso contrario, el abordaje oncológico se fundamenta en el control de síntomas.

En el cáncer de esófago metastásico, la principal finalidad del tratamiento con radioterapia es paliar la sintomatología derivada de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El síntoma principal que hay que tratar es la disfagia, que en los pacientes inoperables está presente en un 80-90% de casos. Se trata de pacientes con una expectativa de vida de entre 4 y 10 meses y el tratamiento tiene que ser corto, con un efecto rápido y mínimamente invasivo.

Hay un esfuerzo reciente de la comunidad científica para demostrar que la irradiación también desempeña un papel importante en el tratamiento y que aporta un beneficio tanto en cuanto a control local como a supervivencia.

Control de la disfagia: stent versus radioterapia

Hay dos ensayos aleatorizados que abordan esta cuestión. El primero, SIREC Trial, es un ensayo aleatorizado fase III que recluta a 209 pacientes de nueve centros holandeses afectados de carcinoma inoperable de esófago o de unión esófago-gástrica.¹⁶⁴ Se aleatorizaron a colocarles un stent (108) o recibir una dosis única de braquiterapia de 12 Gy (101). La disfagia mejora más rápidamente colocando un stent pero el efecto es más duradero con la irradiación. La colocación de un stent se asocia a más complicaciones (36-33% de 108 versus 21% de 101 con p: 0,02). El coste es similar. No hay diferencias en supervivencia. Los autores es decantan por la opción de la irradiación, excepto en el subgrupo de pacientes con esperanza de vida muy corta (< 3 meses).

El segundo es un ensayo aleatorizado fase III que incluye a 65 pacientes afectados de carcinoma inoperable de esófago o de unión gastroesofágica.¹⁶⁵ Se aleatorizaron a colocación de stent (n=28) o recibir braquiterapia HDR 7 Gy x 3 sesiones en 2-4 semanas (n=24). La calidad de vida se midió mediante cuestionarios estandarizados a 1, 3, 6, 9 y 12 meses. La disfagia mejoró antes con la colocación de un stent (p < 0,05), pero las escalas de calidad de vida muestran un efecto deletéreo con el paso del tiempo. El efecto de la irradiación es produce más tarde (a partir de tres meses) pero los pacientes mantienen el beneficio en calidad de vida. No hay diferencias en cuanto a supervivencia (120 días en ambos grupos).

Se han publicado tanto una extensa revisión del abordaje de la disfagia en el cáncer de esófago como la Guía Clínica de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal.^{166,167} En ambas se mencionan los dos ensayos aleatorizados ya citados llegando a la conclusión de que la irradiación consigue un beneficio más largo en el tiempo y con menos complicaciones en el control de la disfagia.

Varias publicaciones, tanto prospectivas como retrospectivas, evalúan enfoques con stent, braquiterapia, radioterapia externa (el esquema más utilizado es 30 Gy en 10 fracciones) y combinaciones entre ellos.¹⁶⁸⁻¹⁷¹ Aunque no se trata de ensayos aleatorizados fase III, los tratamientos de irradiación consiguen una mejora más importante y más duradera, mientras que la colocación de un stent obtiene beneficio las dos primeras semanas. Se insinúa un beneficio clínico en cuanto a supervivencia en los enfermos tratados con un enfoque combinativo.

No hay ensayos aleatorizados publicados que comparen irradiación externa con braquiterapia en la paliación de la disfagia. De hecho, la braquiterapia está en desuso actualmente para esta indicación. Hay que destacar una publicación reciente donde se compara irradiación externa en esquema corto (5 fracciones de 4 Gy/sesión) con la misma braquiterapia empleada en el ensayo SIREC.^{164,172} Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico de una única cohorte de 124 enfermos que recibe la irradiación externa en esquema corto y se confronta con la cohorte del SIREC. Se objetiva un beneficio clínico superior en la cohorte de irradiación externa tanto en mejoría de la disfagia como en tiempo hasta la mejoría. En el seguimiento a 6 y 9 , el beneficio clínico se mantiene en las dos cohortes, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas. No hay diferencias en supervivencia (media de 5 meses en ambas cohortes) ni en indicación de tratamiento de rescate. Se objetiva toxicidad severa en el 3% de pacientes tratados con irradiación externa y el 13% de pacientes tratados con braquiterapia. Los autores concluyen que, a falta de ensayos aleatorizados bien diseñados, la irradiación externa no es un tratamiento inferior a la braquiterapia en la paliación de la disfagia.

Beneficio en supervivencia: enfoques con quimioterapia y radioterapia

Dosis de radioterapia paliativas

Hay varios ensayos que abordan esquemas combinativos con quimioterapia sistémica y radioterapia sobre el tumor primario a dosis paliativas con el objetivo de aclarar si se produce un beneficio en cuanto a supervivencia.

Se Aleatorizan 220 pacientes a recibir radioquimioterapia (n=111) o radioterapia sola (n=109).¹⁷³ Esquemas de radioterapia: 35 Gy en 15 fracciones (n = 115) o 30 Gy en 10 fracciones (n = 105). Quimioterapia: CDDP y 5-FU D1-4. Mejora en la disfagia: radioterapia sola: 35% vs RTQT: 45% (p: 0,13). Supervivencia libre de progresión de la disfagia: grupo CRT: 4,1 meses vs grupo RT sola: 3,4 meses (p = 0,58). Media de supervivencia global: grupo CRT 6,9 meses vs grupo RT sola: 6,7 meses (p = 0,88). El grupo CRT presenta mayor toxicidad gastrointestinal grado 3-4 (36% vs 16%; p: 0,0017). Los autores concluyen que el beneficio de la radioquimioterapia es modesto y no significativo. Aconsejan un tratamiento con radioterapia sola como opción segura y bien tolerada para tratar la disfagia.

Ánálisis retrospectivo de 132 enfermos afectados de carcinoma esófago-gástrico estadio IV.¹⁷⁴ Todos son tratados con quimioterapia sistémica de inducción durante tres meses (EOX, ECX, platino/FP, platino/FP y trastuzumab). Del subgrupo de enfermos que presenta respuesta o enfermedad estable, una parte recibe radioterapia a dosis paliativas (20 Gy en 5 sesiones o 30 Gy en 10 sesiones) y otra prosigue la quimioterapia. Se objetiva un beneficio en SG y SLP en el grupo que incluye radioterapia secuencial. El empleo del enfoque combinativo es un predictor independiente de SG en el análisis multivariante (independientemente de la localización del tumor primario o el tipo de enfermedad metastásica). Llama la atención una tendencia a la significancia estadística (p = 0,08) de los enfermos tratados con dosis biológicas equivalentes altas (>20 Gy en 5 fracciones). Se llega a la conclusión de que hay que tener presentes los resultados obtenidos en futuros ensayos aleatorizados.

Con relación a las dosis de radioterapia paliativas, destaca la publicación donde se analizan de forma retrospectiva tres esquemas de radioterapia diferentes: 20 Gy en 5 fracciones, 30 Gy en 10 fracciones y 39 Gy en 13 fracciones y su impacto en la supervivencia.¹⁷⁵ Son 205 enfermos estudiados entre los años 2009 y 2015. Se objetiva una mejora de la sintomatología local (disfagia, dolor o hemorragia) en

el 72,2% de enfermos, sin diferencias entre los tres esquemas de tratamiento ($p = 0,45$). La media de SG de todo el grupo es de 6,2 meses (4,6 meses en el grupo de 20 Gy, 5,2 meses en el de 30 Gy y 9,7 meses en el de 39 Gy). El único factor pronóstico que demuestra influir en el tiempo a la indicación de tratamiento de rescate es el esquema de irradiación empleado. En comparación con el esquema de 20 Gy, resultan unas HR de 0,50 y 0,27 en los esquemas de 30 y 39 Gy. Los autores concluyen que los tres esquemas de tratamiento obtienen un beneficio clínico similar, pero que los esquemas más largos se asocian a tiempos más largos libres de progresión clínica, llegando a la conclusión de que el esquema de tratamiento debería seleccionarse en función de la esperanza de vida del paciente.

Escalada de dosis

Una publicación reciente aborda la irradiación del tumor primario a dosis radicales en el carcinoma esófago-gástrico estadio IV. Se trata de un estudio observacional de cohortes que incluye enfermos del Registro NCDB americano entre 2004 y 2012.¹⁷⁶ Son casos nuevos metastásicos tratados con quimioterapia sistémica de primera línea. De un total de 12.683 enfermos, 7.274 reciben quimioterapia sola, 2.983 son tratados con radioterapia a dosis paliativas (< 50,40 Gy) y 2.426 a dosis radicales (de 50,40 Gy o superiores). Se miden las medias de supervivencia y el grupo de QT y RT a altas dosis es el que presenta mayor beneficio: QT y RT a altas dosis 11,2 meses vs QT sola 8,4 meses vs QT y RT paliativa 7,6 meses. Este beneficio se mantiene con el paso del tiempo (3, 6 y 12 meses) y es independiente del subtipo histológico. Los autores concluyen que la irradiación a dosis radicales del tumor primario confiere más control local de la enfermedad y que esto influye en el pronóstico de estos enfermos metastásicos.

Un estudio prospectivo fase II aleatoriza a los enfermos a recibir quimioterapia sola basada en platino y docetaxel vs radioquimioterapia concomitante a dosis radicales sobre el tumor primario (50-60 Gy en 25-30 fracciones).¹⁷⁷ El objetivo primario es la supervivencia global. Se aleatorizan un total de 60 pacientes (30 en cada rama) y el resultado es: supervivencia media 9,3 vs 4,7 meses a favor del grupo de CRT concomitante ($p = 0,021$); supervivencia libre de progresión: 18,3 vs 10,2 meses a favor del grupo de CRT concomitante ($p = 0,001$); toxicidad: no hay diferencias excepto neutropenia grado 3-4, más frecuente en el grupo CRT: 33,3% vs 20%; $p < 0,05$.

También hay propuestas en las que se considera la irradiación de las metástasis. Es el caso del análisis retrospectivo donde se incluyen carcinomas escamosos y adenocarcinomas esofágicos estadio IV de 3 o menos metástasis.¹⁷⁸ Hay dos grupos de enfermos, uno que recibe quimioterapia sola basada en platino y paclitaxel y el otro radioquimioterapia con irradiación del tumor primario (50 Gy a 2 Gy/día a en 25 sesiones) y de las metástasis (45 Gy a 3 Gy/día en 15 sesiones). En total son 461 pacientes, 196 de los cuales reciben CRT y 265 QT sola. La mayor parte de casos son carcinomas escamosos (97%). El grupo de tratamiento combinado presenta beneficio tanto en supervivencia libre de progresión (8,7 vs 7,3 meses, $p = 0,02$) como una tendencia a mejorar la supervivencia global (16,8 vs 14,8 meses, $p = 0,056$). Con relación a la mejora de la disfagia, también resulta más beneficiado el grupo del tratamiento combinado (78,5% vs 61,5%, $p = 0,014$). Se llega a la conclusión de que la irradiación tanto del tumor primario como de las oligometástasis se traduce en un beneficio modesto en cuanto a supervivencia, pero que debe tenerse presente en futuros ensayos.

En un ensayo prospectivo fase II de enfermos con un máximo de 3 metástasis (de hasta 3 cm) que tienen la enfermedad primaria controlada después de recibir un tratamiento radical se efectúa una aproximación a la irradiación estereotáctica de las metástasis de pacientes con carcinoma escamoso

de esófago estadio IV. Los enfermos reciben primero la SBRT de las lesiones metastásicas (el esquema preferido es 48 Gy en fracciones diarias de 8 Gy o 40 Gy en 5 fracciones).¹⁷⁹ El resultado es una supervivencia global de 24,6 meses con solo un caso de toxicidad grado 3.

Conclusiones

El tratamiento de elección del cáncer esofágico o de unión esófago-gástrica estadio IV sigue siendo la quimioterapia.

La radioterapia es el tratamiento de elección para paliar la sintomatología local (disfagia, dolor, hemorragia). Con relación a la disfagia, consideramos que es preferible la irradiación a la colocación de un stent, salvo que el pronóstico del paciente sea inferior a 3 meses.

Las publicaciones recientes utilizan mayoritariamente la irradiación externa a dosis paliativas. De hecho, el enfoque con irradiación externa no es un tratamiento inferior al braquiterápico, es menos invasivo y se asocia a menos complicaciones. Los esquemas de 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones son los de elección.

Aun cuando no se han publicado ensayos aleatorizados bien diseñados, la evidencia actual indica que la irradiación del tumor primario desempeña un papel importante tanto en control local como en la supervivencia en pacientes con respuesta inicial satisfactoria a la quimioterapia. En este subgrupo de enfermos, publicaciones recientes defienden la conveniencia de emplear un abordaje con dosis radicales (mayores o iguales a 50,40 Gy) sobre el tumor primario e incluso irradiar las oligometástasis a dosis paliativas, pero con dosis biológicas equivalentes altas. Nuestra recomendación, a falta de una evidencia más clara, es individualizar la indicación en este subgrupo de enfermos.

3. Soporte nutricional en el paciente con cáncer de esófago

El cáncer de esófago es uno de los que tiene más repercusión en el estado nutricional. La prevalencia de desnutrición en los pacientes puede ser muy variable, dependiendo del estadio de la enfermedad en el que se encuentran. El estudio NUPAC, diseñado para determinar la prevalencia de desnutrición en el cáncer, observa una prevalencia de desnutrición del 57,7% en el cáncer de esófago en España.¹⁸⁰ Las consecuencias de la desnutrición en los pacientes con cáncer son muy conocidas y van desde un aumento de la toxicidad en los tratamientos, una peor calidad de vida y un impacto negativo en la supervivencia hasta un incremento de los ingresos hospitalarios y los costes sanitarios.¹⁸¹

En la malnutrición del paciente de cáncer se pueden encontrar diferentes alteraciones que interactúan entre sí: ingesta oral inadecuada causada por la disfagia, anorexia o los efectos de los tratamientos, factores que ocasionan pérdida de peso, disminución de la masa muscular con impacto negativo en la capacidad funcional y la calidad de vida y síndrome de inflamación sistémica con afectación de las rutas metabólicas de proteínas, grasas y carbohidratos.^{182,183}

También es conocido el impacto negativo del síndrome de anorexia-caquexia inducido por el tumor en la tolerancia y la respuesta a los tratamientos oncoespecíficos. Se ha observado que el estado de desnutrición puede producir cambios en la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos

y producir alteraciones en la absorción, la unión a proteínas o la eliminación renal o hepática de los mismos. Por otra parte, una pérdida importante de peso puede repercutir negativamente en el PS del individuo determinando una reducción de dosis de los tratamientos oncoespecíficos planificados y, en consecuencia, una probable reducción del efecto antitumoral.^{181,184}

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 $> 5 \text{ mg/l}$ o un estadio tumoral avanzado.¹⁸⁵ Estos datos han sido corroborados por estudios posteriores y han demostrado que porcentajes de pérdida de peso más elevados e índices de masa corporal más bajos dan lugar a una supervivencia menor.¹⁸⁶

Que el estado nutricional esté asociado al resultado del tratamiento implica que el cribado y la evaluación del estado nutricional han de constituir una parte importante de la atención al paciente oncológico desde el inicio del tratamiento antineoplásico.¹⁸⁷ El objetivo de la evaluación y la intervención nutricional en el cáncer de esófago es mantener o restablecer el estado nutricional y minimizar los efectos adversos de los tratamientos antitumorales. Un apoyo nutricional precoz e intensivo, desde el diagnóstico y durante el tratamiento, 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, lo que puede ser determinante para el tiempo de remisión, la respuesta global y la supervivencia.

3.1 Cribado nutricional

Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo y de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN y ASPEN, respectivamente) recomiendan 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.^{182,188}

La experiencia demuestra que frecuentemente el cribado nutricional de los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, no se realiza por falta de tiempo o por la dificultad de practicarlo e interpretarlo, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico y el 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 practicar 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 sobre qué método de cribado hay que utilizar. Debe utilizarse un método validado y frecuentemente se recurre al Malnutrition Universal Screenning Tool (MUST), al Malnutrition Screening Tool (MST) y al NUTRISCORE para buscar una combinación de datos cualitativos y cuantitativos que permita obtener una puntuación global del riesgo de malnutrición.¹⁸⁹ En los casos que han de recibir tratamiento con QT/RT en las diferentes modalidades se aconseja utilizar el NUTRISCORE (anexo 3).

Los cuatro puntos que considera el formulario son:

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

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

3.2. Evaluación 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 realizar valoraciones nutricionales periódicas con la intención de practicar una intervención nutricional precoz en los pacientes oncológicos que presenten un déficit nutricional.¹⁸³ 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 (disfagia, odinofagia, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, etc.). También tiene que incluir una valoración de las medidas antropométricas y de la composición corporal y funcional. Las determinaciones analíticas deberían prever 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. Tiene que efectuarla un miembro del equipo de nutrición.¹⁹⁰ La estimación del gasto energético se puede obtener mediante ecuaciones predictivas con correcciones según el nivel de actividad. El gasto energético total también puede estimarse alrededor de 25-30 kcal/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.

3.3. Intervención nutricional

La intervención nutricional se basa en el algoritmo de intervención nutricional (anexo 4) que consta de 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 de esófago se considera de alto riesgo nutricional dadas las manifestaciones propias de la enfermedad (disfagia, regurgitación, vómitos...) y la toxicidad del tratamiento oncoespecífico con QT y RT (náuseas, vómitos, anorexia, disfagia, odinofagia, diarreas...) que pueden tener un efecto negativo en la ingesta. El primer paso en 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 una 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 es posible. Los enfermos desnutridos o en ayunos prolongados deben someterse a una renutrición progresiva, independientemente de la vía utilizada, para evitar el síndrome de realimentación.^{187,191,192}

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.¹⁸²

3.3.1. Tipos de intervención nutricional

Consejo dietético

Hasta un 80% de los casos de cáncer de esófago se asocian a una pérdida de peso involuntaria del 10-15% derivada de la reducción de la ingesta debido a la disfagia que presentan muy a menudo estos pacientes. Por otra parte, hay otros factores como el síndrome caquexia-anorexia tumoral 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 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 para que introduzca los cambios necesarios para adaptarse en la sintomatología y a 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 coste económico elevado. 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 de esófago.^{183,193,194}

Suplementación nutricional

Tiene por objeto complementar la dieta oral para cubrir la totalidad de necesidades energéticas. Las recomendaciones de las guías ESPEN 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.¹⁸³ 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 hiper-calóricas normoproteicas o hiperproteicas de volumen más reducido, según las necesidades y la 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 en el test de valoración).¹⁹⁵

Nutrición enteral

La nutrición enteral está indicada en pacientes con incapacidad para cubrir como mínimo el 60% de sus necesidades nutricionales por vía oral y en los que la vía digestiva sea funcional. En los pacientes con cáncer de esófago la vía de acceso al tubo digestivo es una sonda nasoenterica o una ostomía de nutrición, según la clínica que presenten y la opción terapéutica planteada.

Los pacientes en tratamiento radical (QT/RT) que no consiguen cubrir sus necesidades por vía oral son candidatos a la colocación de una sonda nasogástrica. En algunos grupos se plantea la posibilidad de colocación de una gastrostomía de forma profiláctica dada la elevada toxicidad del tratamiento en forma de mucositis y empeoramiento de la aportación energética y proteica.¹⁹⁶

En los pacientes a los que se ha colocado una yeyunostomía de alimentación en el acto quirúrgico se recomienda mantenerla hasta alcanzar las necesidades nutricionales por vía oral.

Durante el tratamiento adyuvante, la alimentación oral se puede complementar con nutrición enteral en caso de que al paciente se le haya colocado una sonda en el acto quirúrgico. La elección de la fórmula depende de las necesidades del paciente y se puede administrar en perfusión continua o de forma cíclica.

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 o vómitos no controlables), a la espera de iniciar algún tipo de tratamiento oncoespecífico y que presenten desnutrición moderada-grave, con el objetivo de colocarles una sonda nasogástrica y/o reiniciar la alimentación oral cuando sea posible.

3.3.2 Intervención nutricional según la intención del tratamiento

Tratamiento radical con QT/RT

En el cáncer de esófago avanzado, la disfagia y el tratamiento radical con QT y RT son la causa principal de deterioro del estado nutricional de los pacientes. La disfagia, no solo como consecuencia de la enfermedad sino también por la toxicidad asociada a los tratamientos a corto y largo plazo, es la causa principal de desnutrición. Los que no cubren las necesidades nutricionales son candidatos a colocación de una sonda nasogástrica. Una opción controvertida para el soporte nutricional en estos pacientes es la colocación de una gastrostomía profiláctica. La colocación de gastrostomía en los pacientes sometidos a tratamiento de QT/RT radical puede suponer una mejora en el cumplimiento del tratamiento propuesto así como del estado nutricional. En este sentido, un estudio en pacientes con cáncer de esófago en tratamiento con QT/RT radical a los que se colocaba una gastrostomía endoscópica percutánea mostró que el porcentaje de pacientes que completaban el tratamiento QT/RT propuesto eran el 70% de los casos, comparado con un 36% en el grupo sin gastrostomía.¹⁹⁶

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 neoadyuvante, pero en caso de que antes de iniciarla presenten disfagia grave hay que valorar la colocación de una vía de acceso al tubo digestivo con una ostomía o una sonda nasoentérica. Los pacientes en tratamiento QT/RT neoadyuvante que han de ser sometidos a tratamiento quirúrgico, así como los que reciben tratamiento quirúrgico directamente, son candidatos a seguir el programa de recuperación intensiva multimodal (RICA), que incluye una valoración nutricional preoperatoria (VGS + analítica preoperatoria con albúmina), ingesta de soluciones de carbohidratos e iniciar la nutrición de forma precoz.¹⁹⁷

Los pacientes que han de ser sometidos a cirugía tienen que mantener el apoyo nutricional iniciado y/o recibir una suplementación pre y postoperatoria con una fórmula inmunomoduladora enriquecida con ácidos grasos -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 las sociedades europea y americana de nutrición (ESPEN y ASPEN).^{188,198}

Siguiendo estas recomendaciones, los pacientes han de iniciar la nutrición enteral precozmente por yeyunostomía o sonda nasoentérica según la práctica de cada centro. En el postoperatorio, todos los enfermos se pueden beneficiar del tratamiento con fórmula inmunomoduladora durante un periodo mínimo de siete días.^{187,199}

Tratamiento adyuvante

En el cáncer de esófago, el tratamiento adyuvante se considera de forma individualizada según las características de los pacientes. Por lo tanto, el soporte nutricional en esta fase depende de si el paciente tiene colocada una vía de acceso en el tubo digestivo (yeyunostomía) o no. En caso de mantener una yeyunostomía desde el acto quirúrgico se puede utilizar como apoyo parcial o total de tratamiento nutricional. En caso de no disponer de acceso al tubo digestivo hay que administrar una suplementación nutricional por vía oral.

Tratamiento paliativo

En los pacientes en tratamiento oncoespecífico paliativo, la intervención nutricional depende del grado de tolerancia alimentaria. Habitualmente se hace uso del consejo dietético y de la suplementación nutricional. Hay que considerar las vías de nutrición artificial con sonda nasoentérica, gastrostomía o yeyunostomía en el supuesto de que el paciente ya disponga de una vía de acceso.

A los pacientes con CE de localización en el tercio medio o inferior que no son candidatos a recibir tratamiento oncoespecífico si presentan disfagia obstructiva grave y no presentan compromiso de la vía respiratoria se les puede ofrecer la colocación de una prótesis esofágica con el objetivo de mantener la vía oral. En los casos con localización cervical o infiltración de la vía respiratoria debe valorarse la colocación de una sonda nasogástrica vs gastrostomía en función de la supervivencia estimada. En la fase terminal de la enfermedad, si el síntoma principal es la disfagia hay que valorar el tratamiento sintomático con fármacos como corticoides y dieta con textura modificada y adaptada a las necesidades individuales.

4. Cuidados y atención de soporte en el cáncer de esófago

4.1. Cuidados de enfermería en el cáncer de esófago

La enfermera clínica de cáncer de esófago, como parte del equipo multidisciplinar, desempeña un papel fundamental en el tratamiento del paciente y es la persona de referencia para el mismo y para su familia. Proporciona atención integral y continuidad en los cuidados durante todo el proceso oncológico y su rol incluye apoyo asistencial y funciones de gestión. Por este motivo, el papel de la enfermera es imprescindible en la asistencia a este tipo de pacientes.

4.1.1 Rol asistencial

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

Además, se procede a una valoración integral del paciente y de la familia, teniendo en cuenta aspectos emocionales, sociofamiliares (valoración del soporte social y/o familiar y de la calidad de dicho soporte) y nutricionales. En caso necesario, el paciente es derivado a diferentes servicios: psicooncología, trabajo social, nutrición, deshabituación tabáquica, etc.

La educación sanitaria del paciente y/o la familia es muy importante en esta primera visita y está muy presente 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 el manejo de los posibles síntomas y efectos adversos del tratamiento, accesos venosos centrales y ostomías de alimentación (gastrostomía y yeyunostomía).

Visitas de seguimiento

Durante las visitas de seguimiento del paciente se monitorizan los síntomas relacionados con la toxicidad asociada al tratamiento y se asesora al paciente y a la familia por que los pueda controlar y actuar correctamente. Se efectúa el control y seguimiento (presencial o telefónico) del paciente. Estas visitas incluyen cuidados y atenciones específicas de heridas quirúrgicas y ostomías de alimentación (gastrostomía y yeyunostomía), así como educación sanitaria del paciente y la familia sobre estos aspectos, para fomentar su autonomía.

4.1.2. Rol de gestión

Las funciones de gestión durante el proceso oncológico incluyen diferentes actividades, entre las que destacan la gestión de casos del comité, la agilización del proceso diagnóstico/estadificación (control de programación y pruebas y visitas en los plazos previstos para evitar duplicidades y retraso en el diagnóstico), 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 optimizando tiempo y recursos.

4.2. Atención paliativa en cáncer de esófago

Los pacientes con cáncer se pueden beneficiar de una atención paliativa, independientemente de su pronóstico y del momento evolutivo en el que se encuentra la enfermedad.²⁰⁰ Estos pacientes y sus familias experimentan grandes cambios físicos y psicosociales durante el tratamiento que producen un gran impacto negativo en su calidad de vida e, incluso, en su supervivencia.²⁰¹

Diferentes estudios de medicina paliativa y recomendaciones de las principales guías de práctica clínica en oncología recomiendan la integración **de equipos interdisciplinares específicos en cuidados paliativos** en la atención del paciente con enfermedad oncológica independientemente de que esté realizando el tratamiento oncoespecífico activo. Estos equipos complementan y benefician la atención estándar oncológica.²⁰²

Algunos estudios, entre los que se encuentra el de Temel *et al.*, han reportado el beneficio de la intervención de cuidados paliativos de forma precoz en la mejora de la calidad de vida, el control de síntomas físicos y psicológicos así como el aumento de la supervivencia respecto a los pacientes que reciben atención oncológica estándar, pero se requieren más estudios para valorar el efecto de la intervención de cuidados paliativos en la supervivencia.²⁰¹⁻²⁰⁴

El cáncer de esófago es el octavo cáncer más común en todo el mundo. Aproximadamente el 50-60% de los pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico en forma de enfermedad localmente avanzada con invasión de estructuras adyacentes, enfermedad ganglionar extensa o enfermedad metastásica, con un número elevado de pacientes que morirán durante los seis meses siguientes al diagnóstico de la enfermedad.^{205,206}

De acuerdo con todo lo que se ha mencionado más arriba, se propone la derivación a un equipo de cuidados paliativos si se cumple alguno de los criterios siguientes:

- Paciente tributario de tratamiento de soporte.
- Paciente con enfermedad metastásica.
- Paciente con enfermedad no metastásica según la sintomatología derivada de la neoplasia o las secuelas de los tratamientos recibidos.
- Necesidad de recurso sociosanitario: atención domiciliaria por un equipo especializado en cuidados paliativos (PADES) o centro sociosanitario.

Control de síntomas en el paciente con cáncer de esófago

El paciente ha de ser atendido mediante una **evaluación multidimensional** que incluye la dimensión física (cognitiva, corporal, estética), emocional (afectiva, comunicativa), espiritual (ética, espiritual/religiosa) y social (familia, entorno social y cultural, recursos económicos). En cada una de estas dimensiones hay varios profesionales implicados que trabajarán de forma interdisciplinar con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y la atención a su familia.²⁰⁷

La finalidad de esta intervención es identificar las necesidades del paciente y la familia, definir unos objetivos terapéuticos realistas para elaborar un plan terapéutico de forma consensuada con el paciente, favorecer el proceso de información sobre el diagnóstico y la evolución de la enfermedad así como facilitar la participación del paciente en la **toma de decisiones compartidas** ante las posibilidades terapéuticas tratadas con los diferentes especialistas implicados en el proceso de atención.¹⁷²

En esta evaluación se dedica especial atención al control de síntomas físicos derivados de la enfermedad o de los tratamientos recibidos. La disfagia es una manifestación muy específica, frecuente y que afecta a la calidad de vida de los pacientes con este tipo de neoplasia. El abordaje multidisciplinar es esencial para valorar cuál de los diferentes tratamientos paliativos es el más adecuado en cada caso (ver apartado “2.5.3. Tratamiento con RDT”).²⁰⁸

En el abordaje de los síntomas y, concretamente, los que requieran un tratamiento invasivo, hay que tomar las decisiones teniendo en cuenta el pronóstico de vida y atendiendo a las preferencias, valores y creencias del paciente.²⁰⁹

5. 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 de esófago se establecen los indicadores de calidad mencionados a continuación con el objetivo de evaluar los resultados derivados de la implantación de la misma. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de dichos indicadores fuera realizado por los mismos miembros responsables de la elaboración de la presente ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de proceso

1. Intervalo de solicitud de la primera visita a OM y/u OR < 7 días.
2. Intervalo entre fin RT/QT y cirugía.
3. Intervalo entre la primera visita y el inicio del tratamiento en enfermos con buen estado nutricional.
4. Porcentaje de pacientes con valoración nutricional inicial.
5. Porcentaje de pacientes revisados en comité antes de iniciar el tratamiento y antes de la cirugía.
6. Porcentaje de pacientes en TNM especificado.

Indicadores de resultado

1. Tasa de cirugía R0.
2. Tasa de recaída locorregional o a distancia.
3. Morbilidad y mortalidad posquirúrgica a 30 días.
4. Supervivencia a 1, 3 y 5 años.
5. Porcentaje de pacientes que completan el tratamiento neoadyuvante.
6. Porcentaje de pacientes que completan el tratamiento radical.
7. Porcentaje de pacientes que siguen el algoritmo terapéutico propuesto en la ICO-ICSPraxis (> 90%).

Se propone una revisión anual de los resultados clínicos y de cumplimiento y seguimiento de la ICO-ICSPraxis en la que estén 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. Hay que revisar asimismo la idoneidad de los indicadores de calidad propuestos para una posible corrección (reducción, ampliación o sustitución de dichos indicadores).

Por último, se considera que deberá efectuarse una revisión y actualización de las recomendaciones de la presente ICO-ICSPraxis cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria. Habrá que aplicar los mismos criterios utilizados para crearla.

Profesionales a los que va dirigida la guía

Profesionales del ICO y del ICS, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, facultativos de paliativos, enfermeras, farmacéuticos, dietistas-nutricionistas y endocrinólogos tanto de los centros de referencia como de la Red Comarcal.

Fecha de edición o de la última actualización

1^a edición.

Fecha de revisión interna: enero de 2021.

Fecha de revisión externa: 26 abril de 2021

Fecha de edición: octubre 2021

Previsión sobre la actualización de la guía

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

6. Anexos

Anexo 1. Seguimiento

| Mes | Visita/Exploración física | Perfil bioquímico oncológico Hemograma* | TAC TA |
|-----|---------------------------|--|--------|
| 3 | x | | |
| 6 | x | x | x |
| 9 | x | | |
| 12 | x | x | x |
| | | | |
| 15 | x | | |
| 18 | x | x | x |
| 21 | x | | |
| 24 | x | x | x |
| | | | |
| 30 | x | x | |
| 36 | x | x | x |
| 42 | x | x | |
| 48 | x | x | x |
| 54 | x | x | |
| 60 | x | x | x |

*Solicitar una TSH en pacientes tratados con irradiación del esófago cervical y torácico superior.

Endoscopia en enfermos rescatables o con sospecha clínica de estenosis postratamiento.

PET:

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

Anexo 2. Esquemas de tratamiento

| Régimen | Fármacos y dosificación | Frecuencia |
|--|--|------------------|
| Esquema CF (neoadyuvancia y tratamiento radical) RT | Cisplatino 75-80 mg/m ² EV Fluorouracilo 4.000 mg/m ² EV IC 4-5 días (1.000-800 mg/m ² /día). 50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy | Cada 3-4 semanas |
| Esquema carbo-paclitaxel (neoadyuvancia y tratamiento radical) RT | Carboplatino AUC 2 Paclitaxel 50 mg/m ² EV 41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy | Semanal |
| Esquema CF semanal (neoadyuvancia) RT | Cisplatino 30 mg/m ² /día, días 1, 8 y 15 5FU 30 mg/m ² (infusión continua del 1 al 21) RT hiperfraccionada 45 Gy en 30 fracciones de 1,5 Gy, 2 fracciones al día con un intervalo mínimo de 6 h durante 3 semanas | Cada 3 semanas |
| FOLFOX (radical y metastásico) | 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 h (En el tratamiento radical se combina con RDT 50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy) | Cada 2 semanas |
| Esquema CF enfermedad metastásica | Cisplatino 75-80 mg/m ² EV Fluorouracilo 4.000 mg/m ² EV IC 4-5 días (1.000-800 mg/m ² /día) | Cada 3 semanas |
| Esquema CBDCA-5-FU enfermedad metastásica | Carboplatino 5 AUC Fluorouracilo 4.000 mg/m ² EV IC 4-5 días (1.000-800 mg/m ² /día) | Cada 3 semanas |
| Docetaxel enfermedad metastásica | Docetaxel 75 mg/m ² | Cada 3 semanas |
| Irinotecan enfermedad metastásica | Docetaxel 150 mg/m ² | Cada 2 semanas |

Anexo 3. NUTRISCORE

Aplicar 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, gástrico, 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, colo-rectal, leucemias, otros linfomas, otros | Bajo | +0 |

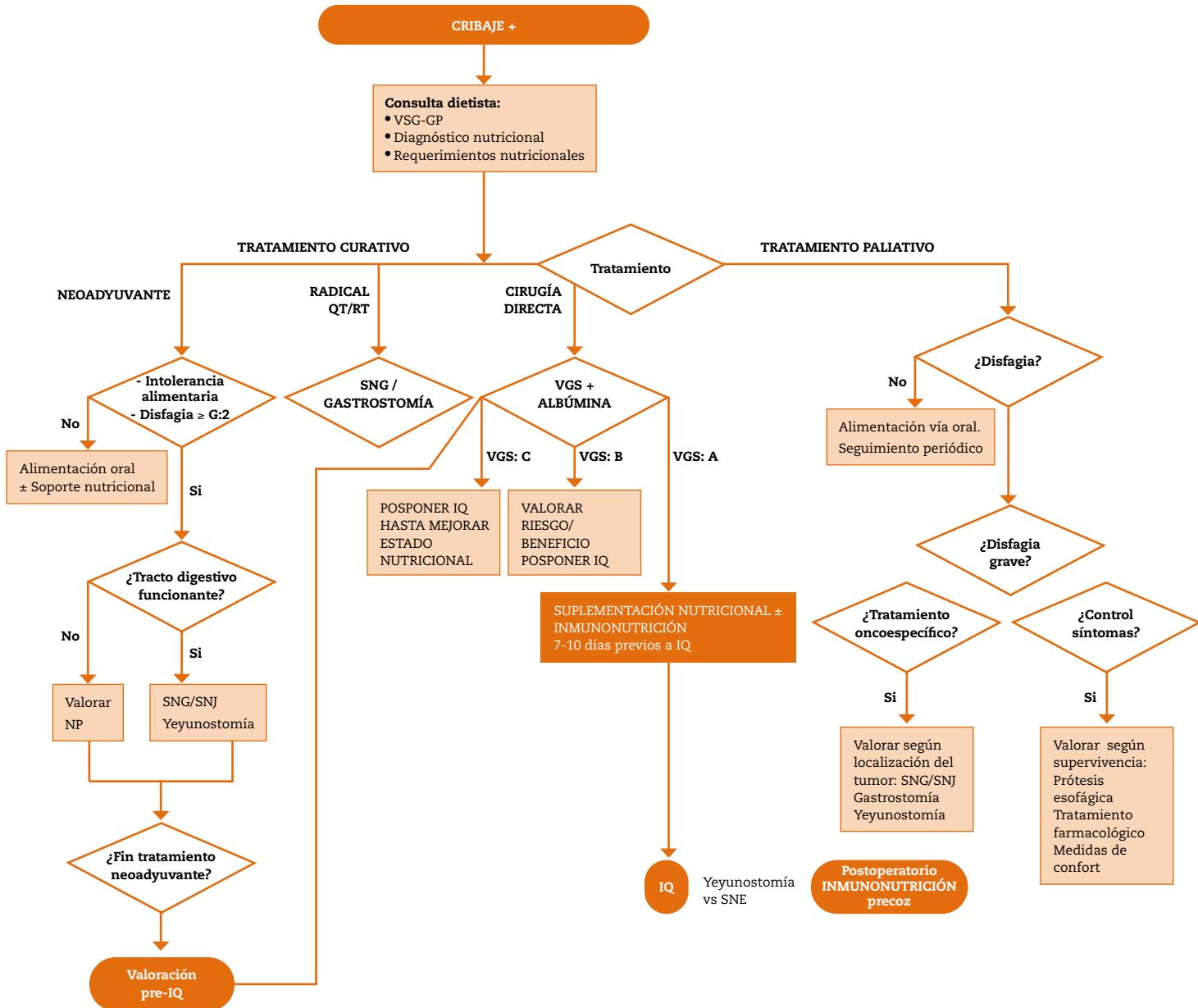
| Tratamiento | SÍ (+2) | NO (+0) |
|---|---------|---------|
| El paciente está recibiendo radioterapia y quimioterapia concomitante | | |
| El paciente está recibiendo radioterapia hiperfraccionada | | |
| Trasplante de progenitores hematopoyéticos | | |
| | SÍ (+1) | NO (+0) |
| El paciente está recibiendo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

*Este cribado tiene que repetirse SEMANALMENTE en los pacientes con riesgo nutricional alto.

Resultado del test _____ puntos

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

ANEXO 4. Apoyo nutricional en el cáncer de esófago



Bibliografía

1. Cifras_del_cancer_2020.pdf. Accessed September 10, 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
2. Oesophagus Source: Globocan 2018.
3. WHO Europe region (EURO) Source: Globocan 2018. Accessed September 10, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/994-who-europe-region-euro-fact-sheets.pdf>
4. WHO South-East Asia region (SEARO). Accessed September 10, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/995-who-south-east-asia-region-searo-fact-sheets.pdf>
5. Registre del Càncer de Catalunya, Pla Director d'Oncologia. El Càncer a Catalunya. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/cancer/recursos_prof/estadistiques/mono_2018.pdf
6. Lopez-Abente G, Nuñez O, Perez-Gomez B, Aragones N, Pollan M. *La Situación Del Cáncer En España: Informe 2015 (The Situation of Cancer in Spain: Report 2015)*. Social Science Research Network; 2015. doi:10.2139/ssrn.2863882
7. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. Published online 2015.
8. Berger B, Belka C. Evidence-based radiation oncology: oesophagus. *Radiother Oncol*. 2009;92(2):276-290. doi:10.1016/j.radonc.2009.02.019
9. Fukuzawa K, Noguchi Y, Yoshikawa T, et al. High incidence of synchronous cancer of the oral cavity and the upper gastrointestinal tract. *Cancer Lett*. 1999;144(2):145-151. doi:10.1016/s0304-3835(99)00223-2
10. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1995;274(6):474-477.
11. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-831. doi:10.1056/NEJM199903183401101
12. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol*. 2012;41(6):1706-1718. doi:10.1093/ije/dys176
13. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):1084-1091. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.030
14. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30-50; quiz 51. doi:10.1038/ajg.2015.322

15. Cancer Genome Atlas Research Network, Analysis Working Group: Asan University, BC Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169-175. doi:10.1038/nature20805
16. Bass GA, Furlong H, O'Sullivan KE, Hennessy TPJ, Walsh TN. Chemoradiotherapy, with adjuvant surgery for local control, confers a durable survival advantage in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1065-1075. doi:10.1016/j.ejca.2013.12.022
17. Is advanced esophageal adenocarcinoma a distinct entity from intestinal subtype gastric cancer? Data from the AGAMENON-SEOM Registry. www.springermedizin.de/is-advanced-esophageal-adenocarcinoma-a-distinct-entity-from-int/18920816
18. Puli S-R, Reddy J-B, Bechtold M-L, Antillon D, Ibdah J-A, Antillon M-R. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008;14(10):1479-1490. doi:10.3748/wjg.14.1479
19. Foley KG, Christian A, Fielding P, Lewis WG, Roberts SA. Accuracy of contemporary oesophageal cancer lymph node staging with radiological-pathological correlation. *Clin Radiol*. 2017;72(8):693.e1-693.e7. doi:10.1016/j.crad.2017.02.022
20. Miyata H, Yamasaki M, Takahashi T, et al. Determinants of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET). *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):575-582. doi:10.1245/s10434-013-3343-5
21. Goense L, van Rossum PSM, Reitsma JB, et al. Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med*. 2015;56(7):995-1002. doi:10.2967/jnumed.115.155580
22. Li Q-W, Qiu B, Wang B, et al. Prediction of pathologic responders to neoadjuvant chemoradiotherapy by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Dis Esophagus*. 2018;31(2). doi:10.1093/dox/dox121
23. Vollenbrock SE, Nowee ME, Voncken FEM, et al. Gross Tumor Delineation in Esophageal Cancer on MRI Compared With ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(4):596-604. doi:10.1016/j.adro.2019.04.004
24. Omloo JMT, van Heijl M, Bergman JGJM, Koolen MGJ, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJB. Value of Bronchoscopy after EUS in the Preoperative Assessment of Patients with Esophageal Cancer at or Above the Carina. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(11):1874-1879. doi:10.1007/s11605-008-0559-y
25. Mealy K, Feely J, Reid I, McSweeney J, Walsh T, Hennessy TP. Tumour marker detection in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1996;22(5):505-507. doi:10.1016/s0748-7983(96)92998-4

- 26.** Jayaprakasam VS, Yeh R, Ku GY, et al. Role of Imaging in Esophageal Cancer Management in 2020: Update for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(5):1072-1084. doi:10.2214/AJR.20.22791
- 27.** Stahl M, Mariette C, Haustermans K, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi51-56. doi:10.1093/annonc/mdt342
- 28.** Escrig Sos J, Gómez Quiles L, Maiocchi K. La 8.^a edición de la clasificación AJCC-TNM: nuevas aportaciones a la estadificación del cáncer de la unión esofagogastrica. *Cir Esp.* 2019;97(8):432-437. doi:10.1016/j.ciresp.2019.03.006
- 29.** Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, et al. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *JCO.* 2020;38(23):2677-2694. doi:10.1200/JCO.20.00866
- 30.** Fok M, McShane J, Law SYK. Prospective randomised study in the treatment of oesophageal carcinoma. *Asian J Surg.* 1994;17:223-229.
- 31.** Launois B, Delarue D, Campion JP, Kerbaol M. Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;153(5):690-692.
- 32.** Gignoux M, Roussel A, Paillot B, et al. The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the E.O.R.T.C. *World J Surg.* 1987;11(4):426-432. doi:10.1007/BF01655805
- 33.** Wang M, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Wang LJ, Zhang DW. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(2):325-327.
- 34.** Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg.* 1992;16(6):1104-1109; discussion 1110. doi:10.1007/BF02067069
- 35.** Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol.* 1992;24(2):108-113. doi:10.1016/0167-8140(92)90287-5
- 36.** 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.* 2009;27(30):5062-5067. doi:10.1200/JCO.2009.22.2083
- 37.** Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, 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 randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
- 38.** Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A Comparison of Multimodal Therapy and Surgery for Esophageal Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine.* 1996;335(7):462-467. doi:10.1056/NEJM199608153350702

39. Apinop C, Puttisak P, Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 1994;41(4):391-393.
40. Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, et al. Chemoradiotherapy Followed by Surgery Compared with Surgery Alone in Squamous-Cell Cancer of the Esophagus. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(3):161-167. doi:10.1056/NEJM199707173370304
41. 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*. 2001;19(2):305-313. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.305
42. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(9):659-668. doi:10.1016/S1470-2045(05)70288-6
43. Lee J-L, Park SI, Kim S-B, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2004;15(6):947-954. doi:10.1093/annonc/mdh219
44. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, 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*. 2008;26(7):1086-1092. doi:10.1200/JCO.2007.12.9593
45. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001799. doi:10.1002/14651858.CD001799.pub2
46. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(22):2074-2084. doi:10.1056/NEJMoa1112088
47. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, 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*. 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6
48. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):305-314. doi:10.1016/S1470-2045(14)70028-2
49. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1727-1733. doi:10.1016/S0140-6736(02)08651-8
50. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998;339(27):1979-1984. doi:10.1056/NEJM199812313392704

51. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, 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.* 2007;25(24):3719-3725. doi:10.1200/JCO.2006.10.4760
52. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: Long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2011;11(1):181. doi:10.1186/1471-2407-11-181
53. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1994;73(7):1779-1784. doi:10.1002/1097-0142(19940401)73:7<1779::aid-cncr2820730702>3.0.co;2-t
54. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1649-1654. doi:10.3748/wjg.v16.i13.1649
55. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2416-2422. doi:10.1200/JCO.2013.53.6532
56. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2796-2803. doi:10.1200/JCO.2018.79.1483
57. Bm E, Bj van der W, Sm L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;36-37:37-44. doi:10.1016/j.bpg.2018.11.007
58. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2003;185(6):538-543. doi:10.1016/s0002-9610(03)00066-7
59. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2004;53(7):925-930. doi:10.1136/gut.2003.025080
60. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(3):226-234. doi:10.1016/S1470-2045(07)70039-6
61. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):681-692. doi:10.1016/S1470-2045(11)70142-5
62. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III Comparison of Preoperative Chemotherapy Compared With Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *JCO.* 2009;27(6):851-856. doi:10.1200/JCO.2008.17.0506

63. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, 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*. 2017;81:183-190. doi:10.1016/j.ejca.2017.04.027
64. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*. 2016;27(4):660-667. doi:10.1093/annonc/mdw010
65. Nakamura K, Kato K, Igaki H, et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study). *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(7):752-755. doi:10.1093/jjco/hyt061
66. Yamasaki M, Yasuda T, Yano M, et al. Multicenter randomized phase II study of cisplatin and fluorouracil plus docetaxel (DCF) compared with cisplatin and fluorouracil plus Adriamycin (ACF) as preoperative chemotherapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma (OGSG1003). *Ann Oncol*. 2017;28(1):116-120. doi:10.1093/annonc/mdw439
67. Caro M, Font A, Comas S, et al. Preoperative low-dose weekly cisplatin and continuous infusion fluorouracil plus hyperfractionated radiotherapy in stage II-III esophageal carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(11):1106-1113. doi:10.1007/s12094-016-1488-y
68. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, 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):2327-2333. doi:10.1200/JCO.2011.36.7136
69. esophageal and esophagogastric junction cancers V4.2020. NCCN. Accessed November 19, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
70. Kang J, Chang JY, Sun X, Men Y, Zeng H, Hui Z. Role of Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma: A meta-analysis of 2165 Patients. *J Cancer*. 2018;9(3):584-593. doi:10.7150/jca.20940
71. Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4592-4596. doi:10.1200/JCO.2003.12.095
72. Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1. *Esophagus*. 2019;16(1):1-24. doi:10.1007/s10388-018-0641-9
73. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
74. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597

- 75.** Ténière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;173(2):123-130.
- 76.** Deng W, Yang J, Ni W, et al. Postoperative Radiotherapy in Pathological T2-3N0M0 Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Interim Report of a Prospective, Phase III, Randomized Controlled Study. *Oncologist.* 2020;25(4):e701-e708. doi:10.1634/theoncologist.2019-0276
- 77.** Zieren HU, Müller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H, Müller RP, Staar S. Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study. *World J Surg.* 1995;19(3):444-449. doi:10.1007/BF00299187
- 78.** Worni M, Martin J, Gloor B, et al. Does surgery improve outcomes for esophageal squamous cell carcinoma? An analysis using the Surveillance Epidemiology, and End Results Registry from 1998 to 2008. *J Am Coll Surg.* 2012;215(5):643-651. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.006
- 79.** Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, et al. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(2):244-250. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c5e34f
- 80.** Shridhar R, Weber J, Hoffe SE, Almhanna K, Karl R, Meredith K. Adjuvant radiation therapy and lymphadenectomy in esophageal cancer: a SEER database analysis. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(8):1339-1345. doi:10.1007/s11605-013-2192-7
- 81.** Wong AT, Shao M, Rineer J, Lee A, Schwartz D, Schreiber D. The Impact of Adjuvant Postoperative Radiation Therapy and Chemotherapy on Survival After Esophagectomy for Esophageal Carcinoma. *Ann Surg.* 2017;265(6):1146-1151. doi:10.1097/SLA.0000000000001825
- 82.** Xiao ZF, Yang ZY, Liang J, et al. Value of radiotherapy after radical surgery for esophageal carcinoma: a report of 495 patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):331-336. doi:10.1016/s0003-4975(02)04401-6
- 83.** Chen J, Pan J, Liu J, et al. Postoperative radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(4):671-677. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.03.026
- 84.** Song T, Chen P, Fang M, Zhang X, Du D, Wu S. The Role of Adjuvant Chemoradiotherapy Over Radiotherapy After R0 Resection for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2020;12:1631-1639. doi:10.2147/CMAR.S232930
- 85.** Bédard EL, Inculet RI, Malthaner RA, Brecevic E, Vincent M, Dar R. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer.* 2001;91(12):2423-2430.
- 86.** Gao Y, Wei Y, Yang W, et al. The Effectiveness of Music Therapy for Terminally Ill Patients: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57(2):319-329. doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.10.504

87. R.J. Kelly. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/ GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. *Annals of Oncology*. 2020;31. (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
88. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery*. 1993;113(2):138-147.
89. Bs SJG. Role of Adjuvant Treatment in Esophageal Cancer With Incidental Pathologic Node Positivity. *Ann Thorac Surg*.:8.
90. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326(24):1593-1598. doi:10.1056/NEJM199206113262403
91. Js C, Md G, A H, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *Radiation Therapy Oncology Group*. *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627. doi:10.1001/jama.281.17.1623
92. Kumar S, Dimri K, Khurana R, Rastogi N, Das KJM, Lal P. A randomised trial of radiotherapy compared with cisplatin chemo-radiotherapy in patients with unresectable squamous cell cancer of the esophagus. *Radiother Oncol*. 2007;83(2):139-147. doi:10.1016/j.radonc.2007.03.013
93. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1167-1174. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1167
94. Sun X, Wang L, Wang Y, et al. High vs. Low Radiation Dose of Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma With Modern Radiotherapy Techniques: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01222
- 95a. Michael Stahl, Martine Struschke, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Journal of Clinical Oncology* 2005. Volume 22. Number 10, April 1
- 95b. M. Stahl, H. Wilke, N. Lehmann, M. Stuschke, Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. Abstract 4530 ASCO 2008 JCO
96. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. *JCO*. 2007;25(10):1160-1168. doi:10.1200/JCO.2005.04.7118
97. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, Leong CN, Lu JJ, Tey JC. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(8). doi:10.1002/14651858.CD010511.pub2

- 98.** Leong T, Everitt C, Yuen K, et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2006;78(3):254-261. doi:10.1016/j.radonc.2006.02.014
- 99.** Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, et al. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):340-345. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.039
- 100.** Ng SP, Tan J, Osbourne G, et al. Follow up results of a prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017;2:76-82. doi:10.1016/j.ctro.2017.01.008
- 101.** Cm N, Jl B, Vp C, Dm T, Dp D, S W. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2001;61(2):157-163. doi:10.1016/s0167-8140(01)00438-8
- 102.** Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2005;77(3):247-253. doi:10.1016/j.radonc.2005.10.017
- 103.** Yoshio K, Wakita A, Mitsuhashi T, et al. Simultaneous Integrated Boost Volumetric Modulated Arc Therapy for Middle or Lower Esophageal Cancer Using Elective Nodal Irradiation: Comparison with 3D Conformal Radiotherapy. *Acta Med Okayama.* 2019;73(3):247-257. doi:10.18926/AMO/56868
- 104.** Chen D, Menon H, Verma V, et al. Results of a Phase 1/2 Trial of Chemoradiotherapy With Simultaneous Integrated Boost of Radiotherapy Dose in Unresectable Locally Advanced Esophageal Cancer. *JAMA Oncol.* Published online September 17, 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2809
- 105.** Matsuda S, Mayanagi S, Irino T, Kawakubo H, Kitagawa Y. Definitive chemoradiotherapy with simultaneous integrated boost of radiotherapy dose for T4 esophageal cancer—will it stand for a standard treatment? *J Thorac Dis.* 2019;11(12):5682-5684. doi:10.21037/jtd.2019.12.59
- 106.** Conroy T, Yataghène Y, Etienne PL, et al. Phase II randomised trial of chemoradiotherapy with FOLFOX4 or cisplatin plus fluorouracil in oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2010;103(9):1349-1355. doi:10.1038/sj.bjc.6605943
- 107.** Bascoul-Mollevi C, Gourgou S, Galais M-P, et al. Health-related quality of life results from the PRODIGE 5/ACCORD 17 randomised trial of FOLFOX versus fluorouracil-cisplatin regimen in oesophageal cancer. *European Journal of Cancer.* 2017;84:239-249. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.038
- 108.** Noronha V, Prabhash K, Joshi A, et al. Clinical Outcome in Definitive Concurrent Chemoradiation With Weekly Paclitaxel and Carboplatin for Locally Advanced Esophageal and Junctional Cancer. *Oncol Res.* 2016;23(4):183-195. doi:10.3727/096504016X14537290676865

- 109.** Honing J, Smit JK, Muijs CT, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatinum and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol.* 2014;25(3):638-643. doi:10.1093/annonc/mdt589
- 110.** Li Q-Q, Liu M-Z, Hu Y-H, Liu H, He Z-Y, Lin H-X. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus.* 2010;23(3):253-259. doi:10.1111/j.1442-2050.2009.01003.x
- 111.** Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(7):627-637. doi:10.1016/S1470-2045(13)70136-0
- 112.** Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1520-1528. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1598
- 113.** Hulshof M, Geijsen D, Rozema T, et al. A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. *JCO.* 2020;38(4_suppl):281-281. doi:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.281
- 114.** Maingon P, d'Hombres A, Truc G, et al. High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(1):71-76. doi:10.1016/s0360-3016(99)00377-6
- 115.** Nemoto K, Yamada S, Hareyama M, Nagakura H, Hirokawa Y. Radiation therapy for superficial esophageal cancer: a comparison of radiotherapy methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(3):639-644. doi:10.1016/s0360-3016(01)01481-x
- 116.** Murakami Y, Nagata Y, Nishibuchi I, et al. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012;17(3):263-271. doi:10.1007/s10147-011-0285-4
- 117.** Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(3):623-628. doi:10.1016/s0360-3016(99)00253-9
- 118.** Hoeben A, Polak J, Van De Voorde L, Hoebers F, Grabsch HI, de Vos-Geelen J. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1664-1674. doi:10.1093/annonc/mdw183
- 119.** Saeki H, Tsutsumi S, Yukaya T, et al. Clinicopathological Features of Cervical Esophageal Cancer: Retrospective Analysis of 63 Consecutive Patients Who Underwent Surgical Resection. *Ann Surg.* 2017;265(1):130-136. doi:10.1097/SLA.0000000000001599
- 120.** Ott K, Lordick F, Molls M, Bartels H, Biemer E, Siewert JR. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg.* 2009;96(3):258-266. doi:10.1002/bjs.6437
- 121.** Hoeben A, Polak J, Van De Voorde L, Hoebers F, Grabsch HI, de Vos-Geelen J. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1664-1674. doi:10.1093/annonc/mdw183

- 122.** Zhang P, Xi M, Zhao L, et al. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015;116(2):257-261. doi:10.1016/j.radonc.2015.07.011
- 123.** Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pöttgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus.* 2014;27(7):678-684. doi:10.1111/dote.12146
- 124.** Tong DKH, Law S, Kwong DLW, Wei WI, Ng RWM, Wong KH. Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg.* 2011;35(3):600-607. doi:10.1007/s00268-010-0876-7
- 125.** Cao CN, Luo JW, Gao L, et al. Primary Radiotherapy Compared With Primary Surgery in Cervical Esophageal Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(10):918. doi:10.1001/jamaoto.2014.2013
- 126.** Wang S, Liao Z, Chen Y, et al. Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience. *J Thorac Oncol.* 2006;1(3):252-259. doi:10.1016/s1556-0864(15)31576-8
- 127.** Zenda S, Kojima T, Kato K, et al. Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(5):976-984. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.08.045
- 128.** Tong DKH, Law S, Kwong DLW, Wei WI, Ng RWM, Wong KH. Current management of cervical esophageal cancer. *World Journal of Surgery.* 2011;35(3):600-607. doi:10.1007/s00268-010-0876-7
- 129.** Cao CN, Luo JW, Gao L, et al. Primary radiotherapy compared with primary surgery in cervical esophageal cancer. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2014;140(10):918-926. doi:10.1001/jamaoto.2014.2013
- 130.** Janmaat VT, Steyerberg E, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2017(11). doi:10.1002/14651858.CD004063.pub4
- 131.** Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, 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.* 2008;26(9):1435-1442. doi:10.1200/JCO.2007.13.9378
- 132.** Borg D, Sundberg J, Brun E, et al. Palliative short-course hypofractionated radiotherapy followed by chemotherapy in esophageal adenocarcinoma: the phase II PALAESTRA trial. *Acta Oncol.* 2020;59(2):212-218. doi:10.1080/0284186X.2019.1670861
- 133.** Dank M, Zaluski J, Barone 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.* 2008;19(8):1450-1457. doi:10.1093/annonc/mdn166

- 134.** Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, 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.* 2006;24(31):4991-4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429
- 135.** Guimbaud R, Louvet C, Ries P, 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.* 2014;32(31):3520-3526. doi:10.1200/JCO.2013.54.1011
- 136.** Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10). doi:10.1093/jnci/djw166
- 137.** Kang Y-K, Kang W-K, Shin D-B, 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.* 2009;20(4):666-673. doi:10.1093/annonc/mdn717
- 138.** Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36-46. doi:10.1056/NEJMoa073149
- 139.** 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.* 2009;20(9):1529-1534. doi:10.1093/annonc/mdp047
- 140.** Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova 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.* 2010;376(9742):687-697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
- 141.** Ter Veer E, Creemers A, de Waal L, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced oesophagogastric cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2018;143(2):438-448. doi:10.1002/ijc.31325
- 142.** Alvarez-Manceñido F, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, et al. Is advanced esophageal adenocarcinoma a distinct entity from intestinal subtype gastric cancer? Data from the AGAMENON-SEOM Registry. *Gastric Cancer.* Published online March 2, 2021. doi:10.1007/s10120-021-01169-6
- 143.** Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, 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.* 2016;34(5):443-451. doi:10.1200/JCO.2015.62.6598

- 144.** Tabernero J, Hoff PM, Shen L, 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.* 2018;19(10):1372-1384. doi:10.1016/S1470-2045(18)30481-9
- 145.** Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):3968-3976. doi:10.1200/JCO.2011.36.2236
- 146.** Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol.* 2016;27(12):2196-2203. doi:10.1093/annonc/mdw423
- 147.** Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):420-435. doi:10.1016/S1470-2045(18)30791-5
- 148.** Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(6):481-489. doi:10.1016/S1470-2045(13)70096-2
- 149.** Tebbutt NC, Price TJ, Ferraro DA, et al. Panitumumab added to docetaxel, cisplatin and fluoropyrimidine in oesophagogastric cancer: ATTAX3 phase II trial. *Br J Cancer.* 2016;114(5):505-509. doi:10.1038/bjc.2015.440
- 150.** Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2736-2742. doi:10.1200/JCO.2015.65.5092
- 151.** ESMO. Immunotherapy is Beneficial in Gastric and Oesophageal Cancers, Studies Show [ESMO2020 Press Release]. Accessed April 26, 2021. <https://www.esmo.org/newsroom/press-office/esmo2020-gastric-oesophageal-cancer-immunotherapy-checkmate649-attraction4-keynote590>
- 152.** Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1467-1482. doi:10.1016/S1470-2045(17)30566-1
- 153.** Shah MA, Bang Y-J, Lordick F, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):620-627. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5580

- 154.** Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004064. doi:10.1002/14651858.CD004064.pub3
- 155.** Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *JCO*. 2019;37(15_suppl):4006-4006. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006
- 156.** Moehler, M. et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Annals of Oncology*, Volume 31:Issue 2, 228-235.
- 157.** Shitara K, Cutsem EV, Bang Y-J, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1571-1580. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370
- 158.** Catenacci DVT, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1467-1482. doi:10.1016/S1470-2045(17)30566-1
- 159.** Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):78-86. doi:10.1016/S1470-2045(13)70549-7
- 160.** Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTON-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-1517. doi:10.1016/S1470-2045(19)30626-6
- 161.** Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *JCO*. Published online October 7, 2020;JCO.20.01888. doi:10.1200/JCO.20.01888
- 162.** Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):832-842. doi:10.1016/S1470-2045(20)30110-8
- 163.** Management of locally advanced, unresectable and inoperable esophageal cancer.
- 164.** Homs MYV, Steyerberg EW, Eijkenboom WMH, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9444):1497-1504. doi:10.1016/S0140-6736(04)17272-3

- 165.** Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus.* 2005;18(3):131-139. doi:10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x
- 166.** Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD005048. doi:10.1002/14651858.CD005048.pub4
- 167.** Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Accessed December 4, 2020. https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/guidelines/2016_s_0042_114210.pdf
- 168.** Rueth NM, Shaw D, D'Cunha J, Cho C, Maddaus MA, Andrade RS. Esophageal stenting and radiotherapy: a multimodal approach for the palliation of symptomatic malignant dysphagia. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4223-4228. doi:10.1245/s10434-012-2459-3
- 169.** Zhong J, Wu Y, Xu Z, Liu X, Xu B, Zhai Z. Treatment of medium and late stage esophageal carcinoma with combined endoscopic metal stenting and radiotherapy. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(1):24-28.
- 170.** Eldeeb H, El-Hadaad HA. Radiotherapy versus stenting in treating malignant dysphagia. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(4):322-325. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.011
- 171.** Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, et al. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol.* 2012;19(2):e60-e66. doi:10.3747/co.19.892
- 172.** Jeene PM, Vermeulen BD, Rozema T, et al. Short-Course External Beam Radiotherapy Versus Brachytherapy for Palliation of Dysphagia in Esophageal Cancer: A Matched Comparison of Two Prospective Trials. *Journal of Thoracic Oncology.* 2020;15(8):1361-1368. doi:10.1016/j.jtho.2020.04.032
- 173.** Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01). *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(2):114-124. doi:10.1016/S2468-1253(17)30363-1
- 174.** Hingorani M, Dixit S, Johnson M, et al. Palliative Radiotherapy in the Presence of Well-Controlled Metastatic Disease after Initial Chemotherapy May Prolong Survival in Patients with Metastatic Esophageal and Gastric Cancer. *Cancer Res Treat.* 2015;47(4):706-717. doi:10.4143/crt.2014.174
- 175.** Walterbos NR, Fiocco M, Neelis KJ, et al. Effectiveness of several external beam radiotherapy schedules for palliation of esophageal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2019;17:24-31. doi:10.1016/j.ctro.2019.04.017
- 176.** Guttmann DM, Mitra N, Bekelman J, et al. Improved Overall Survival with Aggressive Primary Tumor Radiotherapy for Patients with Metastatic Esophageal Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(7):1131-1142. doi:10.1016/j.jtho.2017.03.026

- 177.** Li T, Lv J, Li F, et al. Prospective Randomized Phase 2 Study of Concurrent Chemoradiation Therapy (CCRT) Versus Chemotherapy Alone in Stage IV Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2016;96(2):S1. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.06.020
- 178.** Chen Y, Cheng X, Song H, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy alone for esophageal squamous cell cancer patients presenting with oligometastases. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1536-1545. doi:10.21037/jtd.2019.03.10
- 179.** Liu Q, Zhu Z, Chen Y, et al. Phase 2 Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Patients with Oligometastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2020;108(3):707-715. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.003
- 180.** Segura A, Pardo J, Jara C, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr*. 2005;24(5):801-814. doi:10.1016/j.clnu.2005.05.001
- 181.** Di Fiore A, Lecleire S, Gangloff A, et al. Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Dig Liver Dis*. 2014;46(3):270-275. doi:10.1016/j.dld.2013.10.016
- 182.** Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1187-1196. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017
- 183.** Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11-48. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.015
- 184.** Lakenman P, Ottens-Oussoren K, Witvliet-van Nierop J, van der Peet D, de van der Schueren M. Handgrip Strength Is Associated With Treatment Modifications During Neoadjuvant Chemoradiation in Patients With Esophageal Cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(5):652-657. doi:10.1177/0884533617700862
- 185.** 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*. 2007;13(30):4136-4140. doi:10.3748/wjg.v13.i30.4136
- 186.** Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90-99. doi:10.1200/JCO.2014.56.1894
- 187.** Jordan T, Mastnak DM, Palamar N, Kozjek NR. Nutritional Therapy for Patients with Esophageal Cancer. *Nutrition and Cancer*. 2018;70(1):23-29. doi:10.1080/01635581.2017.1374417
- 188.** 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33(5):472-500. doi:10.1177/0148607109341804

- 189.** Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017;33:297-303. doi:10.1016/j.nut.2016.07.015
- 190.** 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):779-785. doi:10.1038/sj.ejcn.1601412
- 191.** Steenhagen E. Preoperative nutritional optimization of esophageal cancer patients. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 5):S645-S653. doi:10.21037/jtd.2018.11.33
- 192.** Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 2008;336(7659):1495-1498. doi:10.1136/bmj.a301
- 193.** Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr*. 2007;26(1):7-15. doi:10.1016/j.clnu.2006.10.005
- 194.** Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(4):322-330. doi:10.1097/CCO.0b013e3283479c66
- 195.** Poulsen GM, Pedersen LL, Østerlind K, Bæksgaard L, Andersen JR. Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients. *Clin Nutr*. 2014;33(5):749-753. doi:10.1016/j.clnu.2013.10.019
- 196.** Margolis M, Alexander P, Trachiotis GD, Gharagozloo F, Lipman T. Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1694-1697; discussion 1697-1698. doi:10.1016/s0003-4975(02)04890-7
- 197.** Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA). GuíaSalud. Accessed January 28, 2021. <https://portal.guiasalud.es/opbe/via-clinica-recuperacion-intensificada-cirugia-abdominal-rica/>
- 198.** Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-650. doi:10.1016/j.clnu.2017.02.013
- 199.** Zheng R, Devin CL, Pucci MJ, Berger AC, Rosato EL, Palazzo F. Optimal timing and route of nutritional support after esophagectomy: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4427-4436. doi:10.3748/wjg.v25.i31.4427
- 200.** Zhi WI, Smith TJ. Early integration of palliative care into oncology: evidence, challenges and barriers. *Ann Palliat Med*. 2015;4(3):122-131. doi:10.3978/j.issn.2224-5820.2015.07.03
- 201.** Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1721-1730. doi:10.1016/S0140-6736(13)62416-2
- 202.** Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112. doi:10.1200/JCO.2016.70.1474

- 203.** Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):733-742. doi:10.1056/NEJMoa1000678
- 204.** Haun MW, Estel S, Rücker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011129. doi:10.1002/14651858.CD011129.pub2
- 205.** Kim S, DiPeri TP, Guan M, et al. Impact of palliative therapies in metastatic esophageal cancer patients not receiving chemotherapy. *World J Gastrointest Surg*. 2020;12(9):377-389. doi:10.4240/wjgs.v12.i9.377
- 206.** van Rossum PSN, Mohammad NH, Vleggaar FP, van Hillegersberg R. Treatment for unresectable or metastatic oesophageal cancer: current evidence and trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(4):235-249. doi:10.1038/nrgastro.2017.162
- 207.** Olmo M, Sala S, Moreno F, Riquelme M. SBS, Julià Torras J. *Manual de Control de Síntomas En Pacientes Con Cáncer Avanzado y Terminal*. 4a Ed. Madrid: Arán Ediciones SL.; 2019, Pag 31-43. 4th ed.
- 208.** Amdal CD, Jacobsen A-B, Guren MG, Bjordal K. Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. *Acta Oncol*. 2013;52(4):679-690. doi:10.3109/0284186X.2012.731521
- 209.** Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17(4):240-247. doi:10.1016/s0885-3924(98)00146-8

ISBN: 978-84-123506-2-3