
ICO-ICS

PRAXI

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic
i amb irradiació del càncer d'esòfag.

Actualització octubre 2021

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

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

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

Objectius:

- Desenvolupar i difondre aquesta ICO-ICSPraxi per homogeneïtzar el tractament del càncer d'esòfag.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats en els diversos centres participants.
- Implementar i avaluar els resultats de la terapèutica en els pacients amb càncer d'esòfag tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

DESCRIPCIÓ DE L'ENTITAT CLÍNICA OBJECTE DE LA GPC

El càncer d'esòfag (CE) és el vintè en incidència a Espanya i el setè a tot el món.¹ Segons dades de 2018, a escala mundial, el càncer d'esòfag comparteix el setè lloc amb el càncer de cèrvix en ambdós sexes i tots els grups d'edat amb 572.034 (3,2%) casos nous.² Pel que fa a Europa, el 2018 està classificat en el lloc número 20, amb 59.051 (1,3%) casos nous.³ Això és lògic ja que és una patologia amb una incidència més gran a l'Àsia, on el Sud-est asiàtic ocupa el sisè lloc, amb un total de 84.996 (4,2%) casos el mateix any.⁴

A Espanya, la incidència s'assembla a la d'Europa, amb 2.311 (0,85%) casos el 2018. Segons la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM), l'estimació de casos de CE per a 2021 és de 1.885 en homes i 354 en dones.¹ Els últims anys, la incidència de l'adenocarcinoma del terç distal de l'esòfag i de la unió gastroesofàgica s'ha incrementat de forma paral·lela a la malaltia per reflux gastroesofàgic, especialment en persones amb un índex de massa corporal alt.

A Catalunya es va calcular una incidència de 311 casos anuals per a homes i 305 per a dones en el període 2008-2012.⁵ Les taxes més altes de càncer d'esòfag es registren al País Basc, Canàries, Galícia i Astúries.⁶

A Espanya, els tipus de càncer amb pitjor pronòstic (supervivència inferior al 20% als cinc anys) són la leucèmia mieloide aguda i els càncers de vesícula i tracte biliar, encèfal, fetge, pulmó, esòfag, pàncrees

i pleura. Aquest conjunt de tumors es diagnostiquen generalment en fases molt avançades i no tenen tractaments efectius.⁶ Pel que fa a mortalitat, segons xifres de 2018, el càncer d'esòfag va ser la sisena causa de mort per càncer, amb 508.585 (5,3%) morts arreu del món, precedit pels càncers de pulmó, fetge, estómac, colorectal i mama.² A Europa es van registrar 50.117 decessos el 2018³ i a l'Àsia, on és la sisena causa de mort per càncer, se'n van registrar 76.212.⁴

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de càncer d'esòfag

Equip de desenvolupament de la guia

Integrants dels grups

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

Margarita Álvaro Pardo. Geriatra. Servei de Cures Pal·liatives. ICO Badalona.

Pierluigi Bavestrello. Oncòleg radioteràpic. Servei de Cures Pal·liatives. Institut Català d'Oncologia. ICO l'Hospitalet.

Anna M. Boladeras Inglada. Oncòlega radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO l'Hospitalet.

Marta Bonet Beltrán. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

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

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

Maria Josep Carreras Soler. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

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

Cristina Fernández López. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO l'Hospitalet.

Albert Font Pous. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO Badalona.

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

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

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

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

Glòria Hormigo Rubio. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet.

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

Sandra Merino Varela. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Félix Muñoz Boza. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Robert Montal Roura. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Francisco Javier Ramos Pascual. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de Sant Pau i Santa Tecla. El Vendrell.

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

Valeri Rodríguez Guzmán. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.

Jorge Trilla Martín. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Núria Virgili Casas. Endocrinòloga. Unitat de Dietètica i Nutrició Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Coordinació

Consuelo Jordán de Luna. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO l'Hospitalet.

Col·laboradors

Oncòloga radioteràpica

Cristina Gutiérrez. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO l'Hospitalet.

Grup de nutrició

Lorena Arribas Hortigüela, Dietista nutricionista. Unitat Funcional de Nutrició Clínica. ICO l'Hospitalet. Rosa Burgos, Endocrinòloga. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Cristina Domínguez, Dietista nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Clara Joaquim Ortiz. Endocrinòloga. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Sílvia Mauri Roca, Endocrinòloga. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Inmaculada Peiró Martínez, Endocrinòloga.

Unitat Funcional de Nutrició. ICO l'Hospitalet. Neus Salleras Compte, Dietista nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Hegoi Segurola Gurrutxaga, Dietista nutricionista. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. María José Sendrós Madroño, Dietista nutricionista. Unitat de Dietètica i Nutrició. Servei de Suport Integral ICO Badalona.

Grup de diagnòstic per la imatge

María Eugenia de Lama, Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Sergi Juanpere, Radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Javier Robles, Especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari de Bellvitge. IDI Metro Sud. Barcelona. Núria Roson. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona. Antoni Rubio, Especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. Marc Simó, Especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Barcelona.

Xarxa d'Atenció Farmacèutica

Membres: Hospital de Palamós (Maribel Magaña, Sílvia Armengol, Núria Bosacoma). Hospital de Figueres (Virgínia Gol, Ferran Bosacoma). Corporació Blanes-Calella (Julia García, N. Sabater, P. Pena, Eva Martínez). IAS (Dolors Malla, Rosa Sacrest). ICO Girona (Jordi Rubió, David Gallardo, Maria López, Nuri Quer, Francesc Soler). Hospital d'Olot (Irina Aguilar, Pilar Alemany). Hospital de Campdevàrol (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, Glòria Alba). Hospital de Vilafranca (Cristina Cardells). Hospital d'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). Pla director d'oncologia (Josep Alfons Espinàs). CatSalut (N. Paco, J. Peláez, A. Pérez, I. Moix). ICO Corporatiu: Ana Clopés, Consuelo Jordán de Lluna, Javier Martínez, Jordi Trelis.

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

Revisors externs

Alberto Carmona-Bayonas. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia, URM, IMI. Murcia.

Laura Visa Turmo. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital del Mar. Barcelona.

Ana Reig Castillejo. Oncòloga radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital del Mar. Barcelona.

Responsables de l'àrea d'evidència

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

Ricard Mesía Nin. Director científic. Institut Català d'Oncologia.

Ramon Salazar Soler. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet (Hospital Duran i Reynals - Hospital Moisès Broggi).

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

Responsable de Direcció

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

Conflicte d'interès

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

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

Revisió de la literatura: fonts consultades

Fonts per localitzar altres guies de pràctica clínica (GPC)

Bases de dades

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

Medline

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

Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència.

En general, preferim distribuir els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el

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/

nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

Nivells d'evidència segons ESMO⁷

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

Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència insuficient per eficàcia o el benefici no compensa els riscos o els desavantatges (esdeveniments adversos, costos). Opcional.
D	Nivell d'evidència moderat per falta d'eficàcia o resultat final advers. Generalment no recomanat.
E	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

ÍNDEX

1. Generalitats sobre el diagnòstic i el tractament quirúrgic del càncer d'esòfag	10
1.1. Anatomia	
1.2. Factors genètics i moleculars	
2. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer d'esòfag	14
2.1. Tractament neoadjuvant	
2.1.1. Adenocarcinoma	
2.1.2. Escatós	
2.2. Tractament adjuvant	
2.3. Tractament radical del càncer d'esòfag	
2.4. Tractament del càncer d'esòfag cervical	
2.5. Tractament del càncer d'esòfag metastàtic	
2.5.1. Tractament de primera línia	
2.5.2. Tractament de segona línia	
2.5.3. Tractament amb RDT	
3. Suport nutricional en el pacient amb càncer d'esòfag	58
3.1. Cribratge nutricional	
3.2. Avaluació nutricional	
3.3. Intervenció nutricional	
4. Cures i atenció de suport en el càncer d'esòfag	64
4.1. Cures d'infermeria en el càncer d'esòfag	
4.2. Cures pal·liatives en càncer d'esòfag	
5. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats	66
6. Annexos	68
Annex 1. Seguiments	68
Annex 2. Resum dels esquemes de tractament que apareixen a la guia	69
Annex 3. Nutriscore	70
Annex 4. Suport nutricional en el càncer d'esòfag	72
Bibliografia	73

1. Generalitats sobre el diagnòstic i el tractament quirúrgic del càncer d'esòfag

1.1. Anatomia

L'esòfag és una estructura tubular que s'inicia a la hipofaringe i acaba a l'estómac. De manera arbitrària i mesurat des de les incisives, es pot dividir en esòfag cervical (a uns 15-20 cm), toràcic superior (a uns 20-25 cm), toràcic mitjà (a uns 25-30 cm) i toràcic inferior/abdominal (a uns 30-40 cm).

La inclusió anatòmica de la unió gastroesofàgica (UGE) com a part de l'esòfag abdominal és objecte de controvèrsia, sobretot des del punt de vista del possible abordatge terapèutic, ja que no hi ha consens sobre si els tumors que apareixen en aquesta localització han de ser tractats com a tumors de l'esòfag abdominal o com a tumors de l'estómac proximal.

Factors de risc, histologia i patogènesi

El tipus histològic més freqüent és, en primer lloc, el carcinoma de cèl·lules escatoses (o carcinoma escatós), seguit de l'adenocarcinoma.

El tabac i l'alcohol, sobretot el consum combinat de l'un i l'altre, són els factors de risc més importants del carcinoma escatós d'esòfag i contribueixen a desenvolupar-lo en més del 90% dels casos.⁸ Segons alguns treballs, aquest subtipus histològic també està associat fins a un 12% de casos de carcinomes escatosos de l'esfera otorrinolaringològica,⁹ probablement pel fet de compartir factors de risc tan rellevants com el consum d'alcohol i tabac. Els carcinomes escatosos poden aparèixer en qualsevol part de l'esòfag i estan relacionats amb canvis inflamatoris de l'epiteli causats per aquests agents carcinògens que actuen directament sobre la mucosa i provoquen l'aparició de displàsia amb risc d'evolucionar cap a carcinomes invasius.

Els adenocarcinomes d'esòfag, amb tendència a aparèixer a l'esòfag distal, estan relacionats amb la presència de reflux gastroesofàgic (RGE), que s'ha postulat com el principal factor de risc en aquest tipus de tumor.¹⁰ En un estudi suec de casos i controls es va trobar associació entre l'RGE simptomàtic i el risc de desenvolupar un adenocarcinoma d'esòfag, que no s'observava en el subtipus escatós.¹¹ Un altre factor de risc conegut per a l'adenocarcinoma d'esòfag és l'obesitat troncal o central,¹² que augmenta la predisposició a patir RGE crònic. L'RGE pot afavorir l'aparició de canvis de metaplàsia intestinal sobre l'epiteli estratificat de l'esòfag, l'anomenat esòfag de Barrett, amb predisposició a progressar a displàsia i amb risc de transformació en adenocarcinoma.¹³ El diagnòstic d'esòfag de Barrett inclou una avaluació endoscòpica (aparició de mucosa de color salmó $\geq$ 1 cm proximal a la UGE) i microscòpica (amb presència de metaplàsia intestinal en la biòpsia practicada).¹⁴ Quan es detecta displàsia d'alt grau està indicada la resecció endoscòpica.

1.2. Factors genètics i moleculars

Cada vegada està més acceptada la idea que el carcinoma escatós i l'adenocarcinoma d'esòfag es comporten com dues entitats diferents, tant des del punt de vista dels factors de risc associats, com pel que fa al comportament biològic i les característiques moleculars.

En la recerca d'aquestes diferències, l'any 2017 es va publicar a *Nature*¹⁵ un estudi sobre l'anàlisi molecular de 164 tumors esofàgics (90 dels quals eren carcinomes escatosos, 72 adenocarcinomes i dos carcinomes indiferenciats), 359 adenocarcinomes gàstrics i 36 adenocarcinomes de la UGE que no havien rebut tractament amb quimioteràpia ni radioteràpia prèvia. Els carcinomes escatosos presentaven, entre altres característiques, una regulació de la proteïna p63 (imprescindible per a la diferenciació escatosa de les cèl·lules). Després d'integrar les dades agrupades obtingudes, els autors van distingir tres subtipus de carcinomes escatosos d'esòfag:

- **ESCC1:** caracteritzat per alteracions en la via de l'NRF2, amb més freqüència l'amplificació de SOX2 i/o TP63, associats a un pronòstic més dolent i resistència a la QTRT. Aquest subtipus de tumor s'assembla als carcinomes escatosos de pulmó o de cap i coll. Per poblacions, aquest subtipus va ser més freqüent en la població vietnamita (única població asiàtica estudiada).
- **ESCC2:** caracteritzat per una taxa més alta de mutacions de NOTCH1 i nivells més elevats de la proteïna caspasa 7 (implicada en l'apoptosi cel·lular). És més freqüent a l'est d'Europa i Amèrica del Sud.
- **ESCC3:** caracteritzat per una activació global de la via de PIK3CA (100% de casos) i mutació de TP53 (25% de casos). Aquest subtipus va suggerir un únic origen a l'esòfag, ja que aquestes alteracions no van ser observades en altres tipus de carcinomes escatosos. El 100% dels casos s'han trobat als Estats Units i el Canadà.

Quant als adenocarcinomes, s'observà un increment de la senyalització de la via de l'E-cadherina, així com una regulació positiva de la via de l'ARF6 (implicada en la regulació de la proliferació, migració i invasió tumoral) i de FOXA (implicada en la regulació de la transcripció i la reparació del DNA). Des del punt de vista genòmic, a l'adenocarcinoma es van identificar, entre altres característiques, mutacions a TP53 i CDKN2A (també observades en certs graus de displàsia a l'esòfag de Barrett) i ERBB2, com ja s'havia publicat també prèviament. Les alteracions en gens codificants per a receptors tirosina-cinasa van ser més freqüents a l'adenocarcinoma, en especial les amplificacions en el gen ERBB2 (presentes en el 32% dels adenocarcinomes, en comparació amb només el 3% dels carcinomes escamosos).

En un estudi previ del mateix grup publicat el 2014,¹⁶ on s'analitzaven les característiques moleculars de 295 tumors primaris gàstrics i de la UGE, es va constatar que es podien observar adenocarcinomes de la UGE subtipus VEB i MSI (la qual cosa avala l'origen d'aquest tumor a l'epiteli gàstric). Els adenocarcinomes esofàgics es van correlacionar amb el subtipus CIN de l'estómac, on s'observava amplificació d'ERBB2.¹⁷

Diagnòstic del càncer d'esòfag

La disfàgia, seguida de pèrdua de pes, és el símptoma més freqüent del càncer d'esòfag i la seva presència ha de portar a l'inici de l'estudi diagnòstic.

Entre les tècniques més utilitzades es troben:

- **Fibrogastrosccòpia (FGS):** necessària per a la localització del tumor i la presa de biòpsies.
- **Trànsit esofagogastrroduodenal (TEGD):** menys utilitzat actualment. Permet l'estudi d'una perforació o una fístula, en cas de sospita.
- **Ultrasonografia endoscòpica (EUS):** es considera la prova més exacta en l'estadificació de T i en l'estudi de l'afectació ganglionar (la sensibilitat se situa en el 84,7% però millora fins al 96,7% si a l'exploració s'afegeix la punció dels ganglis amb agulla fina.¹⁸ Els tumors estenosants, però, poden implicar una exploració parcial tant de l'estudi de la invasió en profunditat, com de la detecció de l'afectació ganglionar distal al transductor.
- **Tomografia computada (TC):** necessària per a tots els tumors potencialment curables, tant per confirmar-ne o descartar-ne la reseccabilitat com per a la detecció de metàstasis que contraindiquin un tractament amb intenció radical. Es recomana ampliar l'estudi a la pelvis quan el tumor té extensió infra-diaphragmàtica. Un dels inconvenients per al diagnòstic exacte de l'afectació ganglionar és la dificultat per diferenciar ganglis benignes de ganglis de mida normal que continguin cèl·lules neoplàsiques. En una anàlisi retrospectiva que estudiava la correlació radiològica/patològica es va observar que un 80% dels ganglis que mesuraven menys de 6 mm (catalogats com N0) finalment presentaven metàstasis en l'anàlisi anatomopatològica.¹⁹
- **Tomografia per emissió de positrons amb F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG PET-TC):** la PET-TC amb 18F-FDG en el càncer d'esòfag té un paper important com a part del protocol multidisciplinari per a l'estadificació inicial, la valoració de resposta al tractament i la detecció de recurrències. En l'estadificació TNM, el principal paper de la 18F-FDG PET-TC és la detecció de metàstasis a distància, per a la qual presenta una sensibilitat i una especificitat del 71% i el 93%, respectivament.²⁰ En un article publicat el 2013 es va observar que la informació del 18F-FDG PET-TC podia canviar l'abordatge terapèutic en fins a un 38% dels pacients i que millorava la selecció de malalts candidats a un tractament radical.²¹ D'altra banda, els estudis PET-TC amb contrast iodat en l'estadificació permeten unir en una sola prova la 18F-FDG PET-TC i el TC amb contrast, cosa que agilitza l'estadificació i el maneig dels pacients amb neoplàsia d'esòfag.

En la valoració de resposta, ja sigui a neoadjuvència o a tractament radical, la 18F-FDG mostra una gran utilitat ja que té en compte no només criteris de resposta morfològica sinó també metabòlica, quantificada mitjançant paràmetres metabòlics com el SUVmax. La 18F-FDG PET-TC és capaç d'avaluar la resposta de manera precoç amb més sensibilitat que la TC i l'ecoendoscòpia i amb una precisió diagnòstica similar a la d'aquesta última. La reducció de mida i el metabolisme de les lesions diana, i en conseqüència el *downstaging* del TNM entre l'estudi basal i l'estudi posttractament, és interpretable en termes de resposta tumoral ja que s'ha demostrat relació amb la resposta patològica i el pronòstic.²⁰

Finalment, la tècnica integrada PET-TC és la modalitat més precisa per a la detecció de recurrències en el càncer d'esòfag. Un metaanàlisi de Goense i col·laboradors va mostrar que la 18F-FDG PET i la PET-TC tenien sensibilitats i especificitats globals del 89-100% i el 55-94%, respectivament, en el diagnòstic de recurrència després d'un tractament radical amb intenció curativa.²¹

- **Ressonància magnètica (RM):** encara no està considerada una prova estàndard en l'estudi inicial dels tumors esofàgics, però alguns centres amb experiència parlen de la utilitat del valor del coeficient de difusió aparent (ADC) en l'avaluació de resposta patològica després de tractament neoadjuvant.²² L'RM minimitza el volum tumoral respecte a la PET-TC. Afegir tècniques de difusió ajuda a augmentar-ne l'exactitud, principalment en càncer de la unió esofagogastrica.²³

- **Fibrobroncoscòpia (FBS):** té un paper controvertit i, amb la progressiva incorporació de l'EUS, alguns treballs la limiten només als casos de sospita d'invasió de la via aèria a l'EUS.²⁴

- **Marcadors tumorals:** tant CEA com Ca 19,9 són marcadors tumorals que s'han sol·licitat tradicionalment en el context del càncer d'esòfag. Però presenten una sensibilitat i una especificitat molt baixes i, per tant, tenen poc valor tant en la fase diagnòstica com en la detecció de recidives, però només en adenocarcinomes, no en càncers escatosos.²⁵

La TC no distingeix entre T1, T2 i T3. El principal paper de la TC en la classificació de la T és identificar la pèrdua dels plans grassos entre l'esòfag i els òrgans adjacents, cosa que ha d'alertar d'una possible o real infiltració de les estructures (T4). Hi ha altres signes que alerten de la possible presència d'un T4. Una de les limitacions de la PET-TC és la limitació que presenta per determinar la T atès que no informa sobre la invasió en profunditat del tumor. També dona falsos positius en casos de processos inflamatoris com l'esofagitis.

Pel que fa a l'estadificació de l'N, quan fem servir tècniques no invasives tenim limitacions i hem de conèixer les de cada tècnica (ecoendoscòpia, TC i PET-TC).

Pel que fa a les metàstasis a distància, la tècnica d'elecció inicial és la TC. Es recomana afegir la PET-TC a l'estadiatge inicial, però si la TC ja és positiva, la PET-TC pot no ser necessària en tots els casos.

L'ecoendoscòpia es pot obviar si ja s'han detectat metàstasis a distància.²⁶

Des del punt de vista quirúrgic, l'esofagectomia transtoràcica (Ivor-Lewis o McKweon en funció del terç esofàgic) és l'abordatge d'elecció en el càncer d'esòfag, ja que permet una limfadenectomia radical, que optimitza l'estadificació del tumor i està correlacionada amb el pronòstic tant en termes d'SG com d'SLP.²⁷

No fem referència a el tractament endoscòpic dels tumors d'esòfag en estadis inicials (T1a/T1b) ja que la guia es limita al tractament mèdic i amb irradiació del càncer d'esòfag.

2. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer d'esòfag

2.1. Tractament neoadjuvant

Els pacients amb adenocarcinoma d'esòfag localment avançat presenten tumors que envaeixen estructures locals o que afecten ganglis limfàtics regionals, però sense metàstasis a distància (UICC/AJCC 8a ed.; estadis $\geq T3$ o N +, M 0).²⁸ La resecció quirúrgica ha estat l'estàndard per a tumors localitzats, encara que les recurrències sistèmiques i locals són freqüents i les taxes de supervivència rarament superen el 20%.²⁷ Per millorar aquest pronòstic, diferents assaigs clínics han plantejat la necessitat de complementar el tractament amb radioteràpia i/o quimioteràpia adjuvant o neoadjuvant. Actualment, el tractament neoadjuvant es considera el d'elecció en aquest context.²⁷ El benefici del tractament neoadjuvant se sustenta en la capacitat per disminuir el volum tumoral (en anglès, *downstaging*), incrementar el control local i eliminar les possibles micrometàstasis.¹⁶ En qualsevol cas, requereix una avaluació multidisciplinària prèvia a la planificació del tractament. La decisió depèn de la localització i l'estadi tumors, el tipus histològic, l'estat basal del pacient (PS, ECOG), així com l'estat nutricional i les possibles comorbiditats. També s'han de considerar les preferències de cada pacient en particular.^{27,29}

2.1.1. Adenocarcinoma

a) Radioteràpia preoperatòria

Diversos estudis prospectius i aleatoritzats han comparat la radioteràpia preoperatòria i l'esofagectomia amb la cirurgia sola.³⁰⁻³⁵ S'han observat recidives locoregionals significativament més baixes després de l'RT preoperatòria i la cirurgia que amb la cirurgia sola (46% i 67%).

Això no obstant, una metaanàlisi basada en aquests estudis, amb 1.147 pacients, no va demostrar millora en supervivència en afegir-hi la adiació preoperatòria.³⁵ Amb una mediana de seguiment de 9 anys, es detecta una reducció del risc de mort de l'11% i un benefici de supervivència absolut del 3% als dos anys i del 4% als cinc anys, però aquest resultat no és estadísticament significatiu ($p = 0,062$).

b) Quimioteràpia preoperatòria

La quimioteràpia preoperatòria també ha demostrat un benefici en comparació amb la cirurgia. A l'estudi OEO2 es van aleatoritzar 802 pacients a rebre dos cicles de quimioteràpia basada en cisplatí i 5-fluorouracil (CF) més cirurgia vs només cirurgia. La mitjana de supervivència dels pacients tractats amb quimioteràpia neoadjuvant va ser estadísticament i clínicament superior a la dels pacients que es van operar d'entrada (23% vs 17%, [HR] = 0,84, $p = 0,03$). Així mateix, el tractament amb quimioteràpia neoadjuvant va incrementar de forma significativa la supervivència lliure de recurrència dels pacients i la taxa d'intervencions quirúrgiques R0.³⁶

FLOT-4 és un estudi fase III que compara l'eficàcia de l'esquema FLOT (docetaxel, oxaliplatí, leucovorina i 5-fluorouracil) amb l'esquema clàssic MAGIC (epirubicina, cisplatí i 5-fluorouracil) en càncer gàs-

tric i de la unió gastroesofàgica. Demostra un clar benefici del triplet, amb una supervivència als cinc anys que passa del 36% al 45%, estadísticament significativa (HR 0,77, p 0,012).³⁷ Els resultats d'aquest estudi han fet canviar la pràctica clínica habitual i actualment els pacients reben FLOT de forma assistencial. Tot i que és un estudi dirigit a pacients amb càncer gàstric i de la unió gastroesofàgica, la quimioteràpia amb esquema FLOT es podria considerar en pacients amb afectació esofàgica distal S-I en què la radioteràpia estigui contraindicada.

c) Quimioradioteràpia preoperatòria

Actualment, d'acord amb les metaanàlisis recents dels millors estudis prospectius, el tractament multimodal amb quimioradioteràpia preoperatòria s'ha de considerar el tractament d'elecció en l'adenocarcinoma d'esòfag localment avançat. Almenys 10 assaigs aleatoritzats han comparat la quimioradioteràpia neoadjuvant seguida de cirurgia amb la esofagectomia com a braç control.^{34,38-45} Es van considerar pacients amb malaltia resecable quirúrgicament en el moment de la inclusió i en la majoria es van barrejar pacients amb tumors de diferents histologies (adenocarcinomes i carcinomes escamosos). Tot i l'heterogeneïtat de la quimioteràpia administrada, la dosi total de radiació i la tècnica quirúrgica, tots els estudis estaven ben dissenyats i tenien la cirurgia com a braç control.

L'assaig de Walsh, publicat el 1996, va aleatoritzar 123 pacients amb adenocarcinoma a cirurgia sola o radioteràpia (40 Gy en 15 fraccions) més cisplatí i 5-FU, seguits de cirurgia.³⁸ Va aconseguir una resposta completa patològica en el 25% dels pacients del grup de tractament multimodal. La mediana de supervivència en el grup de QTRT va ser de 16 mesos, mentre que en el grup de cirurgia sola va ser d'11 mesos. L'SG als 3 anys va ser del 32% en els pacients que van rebre neoadjuvència, mentre que en els que només es van tractar amb cirurgia va ser del 6%. Malgrat aquests resultats, les dades són interpretades amb certa cautela atesa la inesperada baixa taxa de supervivència en el braç de cirurgia sola.

Burmeister va publicar un estudi de 256 pacients (61% amb adenocarcinoma) que es van assignar a rebre CF més radioteràpia (35 Gy) tres setmanes abans de la cirurgia en comptes de la cirurgia sola.⁴² La mitjana i l'SG als tres anys de la QTRT preoperatòria i del braç de cirurgia van ser, respectivament, de 22 mesos i 19 mesos i del 36% i el 33%. Aquesta diferència no va ser estadísticament significativa, però la supervivència als tres anys en el braç de cirurgia va ser del 33% davant el 6% en l'estudi de Walsh.

S'han portat a terme diverses metaanàlisis amb les dades dels assaigs que comparen la quimioradioteràpia preoperatòria seguida de cirurgia amb la cirurgia sola.²³⁻²⁸ Segons aquestes publicacions, la quimioteràpia neoadjuvant basada en règims amb platins i fluoropirimidines juntament amb la radioteràpia (50-50,4 Gy) s'hauria de considerar un estàndard.

Desafortunadament, hi ha pocs estudis, i amb un nombre limitat de pacients, que comparen directament l'eficàcia del tractament neoadjuvant amb quimioteràpia amb la quimioradioteràpia. Aquests estudis demostren que el tractament amb quimioradioteràpia neoadjuvant aconsegueix augmentar el grau de regressió histològica del tumor, així com les respostes completes patològiques i disminuir l'afectació ganglionar, encara que no demostren que aquest benefici impacti de manera significativa en la supervivència dels pacients.^{20,28,29} De tota manera, tal com s'ha dit, són estudis petits i per això no podem afirmar que el tractament combinat no incideixi en la supervivència.

La quimioteràpia basada en cisplatí i fluoropirimidines en combinació amb radioteràpia (50-50,4 Gy en fraccions de 1,8-2,0 Gy) ha estat el tractament d'elecció durant molts anys. Dos estudis fase III publicats recentment mostren resultats d'eficàcia similars però amb un perfil de toxicitat millorat gràcies al canvi de la quimioteràpia basada en carboplatí/paclitaxel o en oxaliplatí/5-fluorouracil.^{46,47,48}

El 2012 es va publicar un estudi fase III (estudi CROSS), actualitzat posteriorment el 2015, en el qual es van incloure 368 pacients amb càncer d'esòfag resecable.^{46,47} 188 pacients es van sotmetre només a cirurgia i 178 pacients van rebre radioteràpia (41,4 Gy en 23 fraccions d'1,8 Gy) concomitant amb carboplatí i paclitaxel setmanal durant 5 setmanes seguida de cirurgia. El 75% dels casos eren adenocarcinomes. La resecció R0 es va aconseguir en el 92% dels pacients en el grup de quimioradioteràpia més cirurgia vs 69% en el grup de cirurgia ($p < 0,001$). Es va aconseguir una resposta completa patològica (RCp) en el 29% dels pacients que es van operar després de la QTRT. Les complicacions postoperatòries van ser similars en ambdós grups, igual que la mortalitat hospitalària. Després del seguiment a llarg termini (mitjana de 84,1 mesos) es va confirmar el benefici de la quimioradioteràpia neoadjuvant pel que fa a supervivència. La mitjana d'SG en el grup de quimioradioteràpia neoadjuvant més cirurgia va ser de 48,6 mesos i de 24,0 mesos en el grup de cirurgia sola (HR 0,68, $p = 0,003$). L'SG específica per als pacients amb adenocarcinomes va ser de 43,2 mesos en el grup de QTRT neoadjuvant més cirurgia i de 27,1 mesos en el grup de cirurgia sola (HR 0,73, $p = 0,038$).

Estudis en marxa: assaig clínic de fase III irlandès NEO-AEGIS, NCT01726452 Study, que compara QTRT (esquema CROSS) amb QT perioperatòria, modified MAGIC (ECF/ECX or EOF/EOX) o FLOT x 3 → cirurgia → la mateixa QT x 3 en pacients amb adenocarcinoma d'esòfag o UGE cT2-3 N0-1 M0.

2.1.2. Escatós

Actualment, el tractament preoperatori en el càncer d'esòfag localment avançat, amb criteris d'operabilitat i resecabilitat, es considera el tractament de referència amb el màxim nivell d'evidència.²⁷ Aquest tractament es pot portar a terme amb QT o amb QTRT amb diferents nivells d'evidència i recomanacions.

a) QT preoperatòria en el carcinoma escatós d'esòfag

Si avaluem específicament el paper de la QT preoperatòria en el subtipus escatós, els estudis fase III publicats fins ara han demostrat resultats contradictoris.

L'estudi fase III OEO2 del Medical Research Council Oesophageal Cancer Party és el que va incloure un nombre més elevat de pacients, 802, el 31% amb histologia de carcinoma escatós, que van ser aleatoritzats a rebre dos cicles de quimioteràpia preoperatòria amb CF vs cirurgia sola. La taxa d'R0 va ser del 60% i el 54%, respectivament. Tant l'SG (HR 0,79 [IC 95% 0,67-0,93] $p = 0,004$) com l'SLP (HR 0,75 [IC 95% 0,63-0,89] $p = 0,0014$) van ser superiors en el grup de QT preoperatòria, tant en els carcinomes escatosos com en els adenocarcinomes.⁴⁹

Amb una mediana de seguiment de 6 anys en l'anàlisi actualitzada publicada per Allum *et al.* es va observar una millora en l'SG a 5 anys (23% vs 17% $p = 0,03$) en aquells pacients que havien rebut 2 cicles de QT amb CDDP i 5-FU prèvia a la cirurgia.³⁶

Tanmateix, a l'estudi RTOG-8911, 440 pacients (47% amb histologia de carcinoma escatós) van ser aleatoritzats a rebre quimioteràpia perioperatòria amb CF (tres cicles precirurgia i dos cicles postcirurgia) vs cirurgia sola. No es van observar diferències en l'SG ni en la taxa d'R0 entre els dos grups,⁵⁰ encara que la cirurgia R0 (63% i 59%, respectivament) i el tractament de quimioteràpia van ser factors pronòstics favorables en una anàlisi posterior del mateix estudi.⁵¹

En un estudi més recent de 169 pacients amb carcinoma escatós d'esòfag, el tractament preoperatori amb 2-4 cicles de cisplatí i etopòsid va demostrar, amb una mediana de seguiment de 15 mesos, que l'SLP (HR 0,72 [IC 95% 0,52-1] p = 0,02) i l'SG (HR 0,71 [IC 95% 0,51-0,98] p = 0,03) eren superiors en el grup de pacients tractats amb QT seguida de cirurgia.⁵²

A la taula 1 es resumeixen els estudis aleatoritzats publicats de quimioteràpia preoperatòria en el càncer d'esòfag.^{34,38-44,46,53-56}

b) QTRT preoperatòria en el carcinoma escatós d'esòfag

De manera paral·lela als estudis de QT exclusiva preoperatòria, s'han publicat múltiples treballs que avaluen l'eficàcia de la combinació de QT i RT concomitant administrades abans de la cirurgia.⁵⁷

A la taula 1 es resumeixen els resultats més destacats dels principals estudis fase III de QTRT preoperatòria. Com es pot observar, els estudis més recents inclouen pacients amb carcinoma escatós i adenocarcinoma en diferents proporcions. Entre els estudis que només avaluen carcinomes escatosos es pot observar que només l'estudi d'Lv i l'estudi de Yang mostren resultats favorables en termes d'SG, encara que s'ha de considerar que a l'estudi de Nygaard el tractament era seqüencial, a l'estudi d'Api-nop es va observar una associació entre la resposta patològica (assolida en el 27% dels pacients) i l'SG i a l'estudi de Bosset l'augment de la dosi per fracció (3,7 Gy) es podria haver associat a un augment de la mortalitat quirúrgica. El 2018, Yang et al. van publicar l'estudi NEOCRTEC, sobre població asiàtica i amb el nombre més gran de pacients publicat fins al moment actual. La taxa d'RCp va ser del 43% a expenses d'una toxicitat hematològica grau 3-4 en el grup de tractament combinat del 54,3%. L'anàlisi multivariable va mostrar que la QTRT neoadjuvant era un dels factors predictius associats a millor SG. Quant a l'estudi CROSS, cal destacar que només un 23% dels pacients inclosos tenien carcinomes escatosos, però 18 dels 37 pacients (49%) amb aquesta histologia que van rebre QTRT preoperatòria van assolir RCp i el benefici en SG respecte a cirurgia sola es va mantenir en els escatosos [HR 0,422 (IC 95% 0,226-0,788) p = 0,007] i va perdre en els adenocarcinomes [HR 0,741 (IC 95% 0,536-1,024) p = 0,07]..

Metaanàlisi de QTRT preoperatòria

Quant a les metaanàlisis publicades, cal tenir present novament que els resultats presentats fan referència tant als carcinomes escatosos com als adenocarcinomes.

La metaanàlisi d'Urschel et al. publicada el 2003 incloïa nou estudis aleatoritzats de QTRT preoperatòria amb dades de 1.116 pacients i va concloure que la QTRT preoperatòria millorava l'SG a 3 anys (OR 0,66 [IC 95% 0,47-0,92] p = 0,016) i disminuïa les recidives locals (OR 0,38 [IC 95% 0,23-0,63] p = 0,0002) respecte a la cirurgia exclusiva, sense un augment significatiu de la mortalitat postquirúrgica. Aquest benefici va ser superior en els treballs de QTRT concomitant que en els que utilitzaven QT i RT de manera seqüencial.⁵⁸

En la metaanàlisi de Fiorica *et al.* publicada el 2004 es van analitzar sis estudis aleatoritzats que incloïen 764 pacients, majoritàriament amb carcinomes escatosos, 385 dels quals tractats amb QTRT preoperatòria. Es va concloure que la QTRT preoperatòria millorava l'SG a tres anys i que aquest efecte era molt més evident en els adenocarcinomes (encara que el baix nombre de pacients amb aquest tipus histològic en l'anàlisi requeria una interpretació curosa dels resultats).⁵⁹

Posteriorment Gebski *et al.* van publicar, el 2007, una metaanàlisi sobre el benefici del tractament preoperatori amb QT o QTRT en el càncer d'esòfag. Respecte al tractament preoperatori que combinava QT i RT s'incloïen 10 estudis que agrupaven 1.209 pacients. En sis estudis s'avaluaven exclusivament carcinomes escatosos. Els resultats van mostrar una reducció de la mortalitat en aquells pacients que havien rebut tractament concomitant amb QTRT prèvia a cirurgia (HR 0,81 [95% IC 0,7-0,93] $p = 0,002$), tant si es tractava de carcinomes escatosos (HR 0,84 [0,71-0,99] $p = 0,04$) com adenocarcinomes (HR 0,75 [0,59-0,95] $p = 0,02$). Aquest benefici es mantenia fins i tot després d'excloure el treball de Walsh *et al.*, en què la crítica principal era la baixa supervivència després de cirurgia exclusiva. Es va observar que el benefici desapareixia si la QT i l'RT havien estat tractaments seqüencials en el grup de carcinomes escatosos. Els autors van concloure que la QTRT neoadjuvant aportava beneficis tant en escatosos com en adenocarcinomes i la QT neoadjuvant només en el subgrup d'adenocarcinomes.⁶⁰

I, finalment, Sjoquist *et al.* van publicar una metaanàlisi que consistia en una actualització de la de Gebski *et al.*, amb 13 estudis de QTRT (dos dels quals eren els resums de treballs fonamentals que van publicar posteriorment Van Hagen i Mariette) i 1.854 pacients inclosos. L'HR acumulada per qualsevol causa de mort va ser de 0,78 (IC 95%, 0,7-0,88, $p < 0,0001$) a favor de la QTRT neoadjuvant. Aquest benefici va ser similar en els dos subgrups histològics: carcinoma escatós (HR 0,8 [IC 95%, 0,68-0,93] $p = 0,004$) i adenocarcinoma (HR 0,75 [IC 95%, 0,59-0,95] $p = 0,02$). En els carcinomes escatosos, la QT preoperatòria no va mostrar beneficis en SG respecte a la cirurgia sola (HR 0,92 [IC 95%, 0,81-1,04] $p = 0,18$). Els autors van concloure que la QTRT millorava la supervivència respecte a la cirurgia sola en els pacients amb càncer d'esòfag operable.⁶¹

c) QTRT vs QT preoperatoris

c.1) Estudis publicats de QTRT preoperatòria vs QT preoperatòria

Tot i que pocs estudis aleatoritzats han comparat les dues opcions de tractament, la combinació de QT i RT s'ha associat a un taxa d'RCp i un percentatge de reseccions completes més elevat que la QT sola.

A l'estudi fase III de Stahl *et al.* es van aleatoritzar 126 pacients amb adenocarcinoma de la UGE a rebre CF contra el mateix esquema de QTRT administrat, tots dos seguits de cirurgia.⁶² La taxa d'RCp va ser superior en el grup de QTRT (2% vs 15,6%; $p = 0,03$). L'SG a tres anys va ser del 27% i del 47,4%, respectivament, però aquesta diferència no va assolir significació estadística ($p = 0,07$). En l'anàlisi actualitzada publicada el 2017 es va mostrar una millora en l'SLP local en el grup de tractament amb QT (HR 0,37 [IC 95%, 0,16-0,85] $p = 0,01$) i també en aquest grup l'SG va mostrar una tendència a la millora (HR 0,65 [IC 95%, 0,42-1,01] $p = 0,055$).⁶³

El 2016, Klevebro *et al.* van publicar un estudi fase II aleatoritzat (NeoRes) de 181 pacients (quasi un

30% dels quals eren carcinomes escatosos) on es comparaven 3 cicles de CF contra QTRT (3 cicles de CF amb RT durant els 2 darrers cicles, 40 Gy en 20 fraccions).⁶⁴ L'objectiu primari de l'estudi, la taxa d'RCp, va ser del 28% en el grup de QTRT i del 9% en el grup de QT ($p = 0,002$). L'SG a 3 anys va ser equiparable en els dos grups, però aquells pacients que assolien bona resposta patològica tenien una SG a tres anys significativament superior (HR 0,4 [IC 95% 0,23-0,73] $p = 0,001$).

c2) Estudis en marxa de QT preoperatòria vs QTRT preoperatòria en carcinoma escatós d'esòfag

NExT Study: és un estudi japonès multicèntric, aleatoritzat, amb 3 branques de tractament que comparen la QT preoperatòria (CDDP + 5-FU + docetaxel) amb QT (CDDP + 5-FU) i QT-RT (CDDP + 5-FU + RT 41,4 Gy en 23 fraccions).⁶⁵ S'espera reclutar 501 pacients amb carcinoma escatós d'esòfag.

Reflexions sobre el tractament preoperatori del carcinoma escatós

De les dades procedents d'estudis fase III i de les metaanàlisis publicades es pot concloure que la QTRT preoperatòria és superior a la cirurgia exclusiva en el carcinoma escatós d'esòfag localment avançat resecable en pacients operables i, per tant, el tractament d'elecció.

El que no es pot concloure en el moment actual és l'esquema òptim de tractament, ja que no hi ha comparacions directes entre els diversos esquemes de tractament de QT i les diferents dosis i fraccionaments d'RT. Respecte als esquemes de quimioteràpia, els estudis utilitzen platins (cisplatí o carboplatí) administrats amb esquemes trisetmanals o a dosis baixes setmanals combinats en general amb fluorouracil, però també amb paclitaxel o alcaloides de la vinca (vinblastina o vinorelbina). Considerant les dosis de platins, s'observa un increment significatiu de la toxicitat hematològica en els estudis que utilitzen dosis altes de cisplatí (75-100 mg/m²) respecte als esquemes setmanals a dosis més baixes. I quant a l'RT, només les dosis altes per fracció s'han associat a un potencial augment de risc quirúrgic, però disposem de combinacions amb QT tant amb esquemes normofraccionats com hipofraccionats.

Un dels factors pronòstics més ben estudiats en el càncer d'esòfag és l'RCp, associada directament a una millora en l'SG. En els estudis fase III clàssics, la combinació de CF amb 50,4 Gy d'RT (Tepper) aconseguia una taxa d'RCp del 38,5% i en estudis més recents, com el CROSS (on la combinació triada és carbo i taxol amb RT 41,4 Gy), aquesta és del 49% en els escatosos.

Recomanació en neoadjuvència de càncer d'esòfag

Considereu com a primera opció oferir la inclusió en un assaig clínic sempre que estigui disponible.

Cisplatí i 5-fluorouracil concomitants amb RDT 50,4 Gy en 28 fraccions d'1,8 Gy (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

Carboplatí-paclitaxel 41,4 Gy en 23 fraccions d'1,8 Gy (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

Encara que després del tractament amb quimioradioteràpia s'aconsegueixi una resposta radiològica completa, els pacients operables han de procedir a la cirurgia (nivell d'evidència IV, grau de recomanació C).

Taula 1. Estudis de neoadjuvència en càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
49	Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group <i>Lancet</i> , 2002 OEO2	Fase III, aleatoritzat 31% m carcinoma escatós	CF-cirurgia Cirurgia (n = 802) (31% escatosos)	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, aleatoritzat	CF-cirurgia-CF Cirurgia (n = 440) (47% escatosos)	R 0% 63% vs 59% S 1,3 anys Hospital del Mar. Barcelona. vs 1,3 anys p = NS
52	Fase II aleatoritzat Boonstra <i>et al.</i>	Fase II-III, aleatoritzat, obert	CE-cirurgia Cirurgia 169 (escatosos)	R 0% 71% vs 57% 16 m 12 m p = 0,03 HR = 0,71
66	Yamasaki <i>et al.</i>	Fase II	ACF-cirurgia DCF-cirurgia 162 (escatosos)	R 0% 95,9% vs 96,2% 65%* 78% * p = 0,08

Taula 1. Estudis de neoadjuvència en càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
31	Launois <i>Surg Gynecol Obstet</i> , 1981	Fase II	Irradiació amb cobalt (n = 62) vs no NA (n = 47) (n = 124)	E: èxits relacionats amb la cirurgia: 14 C: èxits relacionats amb la cirurgia: 11 NS La irradiació es va associar a mortalitat més alta en el terç mitjà de l'esòfag (11/29 vs 4/19) NS SG 5 anys 9,5 vs 11,5
34	Nygaard, 1992	Fase II Carcinoma escatós	A: CDDP 20 mg/m ² + Bleomicina 5 mg/m ² + cirurgia B: RT (35 Gy en 20 fr, 1,75 Gy/fr) C: CDDP + Bleomicina + RT + cirurgia D: cirurgia (n = 186)	SG: 3 anys C: 17% D: 9% p = ns RCp: NA
39	Apinop, 1994	Fase II, aleatoritzat Carcinoma escatós	A: CDDP 100 mg/m ² + 5-FU 1.000 mg/m ² + RT (40 Gy en 20 fr, 2 Gy/ fr) + cirurgia B: cirurgia (n = 69)	SG 1 i 5 anys A: 49% i 24% B: 39% y 10% p: ns RCp: 27%
53	Le Prise, 1994	Fase II Carcinoma escatós	A: CDDP 100 mg/m ² + 5-FU 600 mg/m ² + RT (20 Gy en 10 fr, 2 Gy /fr) + cirurgia B: cirurgia (n = 86)	SG 3 anys 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) + cirurgia B: cirurgia (n = 113)	SG 3 anys A: 32% B: 6% p: ps RCp: 25%
40	Bosset, 1997	Fase III Carcinoma escatós	A: CDDP 80 mg/m ² + RT (37 Gy en 10 fr, 3,7 Gy/fr, 2 cicles de 5 fr/setmana, amb 2 setmanes descans) + cirurgia B: cirurgia (n = 282)	Supervivència mediana 18,6 mesos en els dos grups ps: ns RCp: 26%

Taula 1. Estudis de neoadjuvència en càncer d'esòfag

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

Taula 1. Estudis de neoadjuvència en càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
55	Mariette, 2014	Fase III 70% carcinoma escatós 30% adenocarcinoma	A: CDDP 75 mg/m ² + 5-FU 800 mg/m ² + RT (45 Gy en 25 fr, 1,8 Gy/fr) + cirurgia B: cirurgia (n = 195)	Supervivència mediana A: 31,8 m B: 41,2 m p: ns RCp: 33,3%
56	Yang, 2018	Carcinoma escatós	A: CDDP 75 mg/m ² + Vinorelbina 25 mg/m ² + RT (40 Gy en 20 fr, 2 Gy/fr) + cirurgia B: cirurgia (n = 451)	Supervivència 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 cicles precirurgia i 4 cicles postcirurgia) VS ECF/ECX (3 cicles precirurgia i 3 cicles postcirurgia) (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	Estudi de cohorts prospectiu	Cisplatí 30 mg/m ² /dia dies 1, 8 i 15 5FU 30 mg/m ² (infusió contínua de l'1 al 21) RT hiperfraccionada 45 Gy en 30 fraccions d'1,5 Gy, 2 fraccions al dia amb un interval mínim de 6 h durant 3 setmanes. (n = 64)	pPC 22 (34% sobre n = 64; 41% sobre n = 53) RP 9 p Seguiment de 51 m: SG 28 m IC 95 % [20,4-35,6] SG a 5 anys 38%

RO: resecció completa; CF: cisplatí-fluorouracil; CE: cisplatí-etopòsid; ACF: adriamicina-cisplatí-fluorouracil; DCF: docetaxel-cisplatí-fluorouracil; m = mesos; *supervivència a 2 anys; mg: mil·ligrams; fr: fracció; NA: no consta; ns: no significació estadística; Rx: radiografia; IC 95%: interval de confiança del 95%; RC: resposta completa; RP: resposta parcial. SG: supervivència global.

2.2. Tractament adjuvant

Tenint en compte que el tractament d'elecció en el càncer d'esòfag localment avançat és el tractament amb QTRT neoadjuvant, hi ha pocs estudis de tractament adjuvant i la gran majoria dels que tenim són retrospectius, FIII amb un baix nombre de pacients, metaanàlisis i consensos d'experts.

En pacients operats d'entrada i amb una histologia d'adenocarcinoma, s'ha recomanat el tractament QTRT sobre la base dels resultats de l'estudi de càncer gàstric SWOG-0116 extrapolats al càncer d'esòfag. En el cas dels carcinomes escatosos, la recomanació es basa en la metaanàlisi publicada per Kang J.^{68,69,70}

La indicació de la quimioteràpia adjuvant exclusiva va ser tractada a l'estudi japonès JCOG9204. Aquest FIII va aleatoritzar 242 pacients amb histologia de carcinoma escatós d'esòfag a rebre cirurgia vs cirurgia + QT adjuvant. L'estudi va aconseguir l'objectiu primari (SLM) a favor de la branca de quimioteràpia (SLM a 5 anys de 45 vs 55% $p = 0,037$). Aquesta diferència encara va ser superior en el cas de pacients N+.^{71,72} L'objectiu secundari (SG a 5 anys) va ser negatiu 52% vs 61% $p = 0,13$. El tractament amb quimioteràpia adjuvant en adenocarcinomes d'esòfag, principalment distals i de la UGE, es basa en l'extrapolació de resultats que han donat la indicació en l'adenocarcinoma gàstric. Cal de tenir en compte que aquests estudis eren de tractament amb quimioteràpia perioperatoria, no QT adjuvant exclusiva, i que el percentatge de pacients amb tumors d'esòfag distals o de la UEG era baix.^{37,73,74}

Tot i el que indiquen els estudis anteriors, l'eficàcia del tractament postoperatori no ha estat avalada per cap dels següents estudis aleatoritzats publicats.^{30,75-77} Per contra, hi ha múltiples estudis retrospectius, basats en registres nacionals, que demostren que el tractament radioteràpic postoperatori en pacients amb ganglis afectats (pN+) millora la supervivència amb relació a la dels pacients que només han estat tractats amb cirurgia.⁷⁸⁻⁸²

En estudis retrospectius de registres nacionals s'evidencia que quan s'afegeix quimioteràpia al tractament radioteràpic, la supervivència s'incrementa respecte al tractament radioteràpic postoperatori exclusiu.⁸³⁻⁸⁵

En els estudis fase III no es van incloure pacients amb cirurgia R1. Només l'estudi de FOK M estudia un grup de 70 pacients amb malaltia residual macroscòpica postquirúrgica i demostra que el tractament radioteràpic retarda la progressió locoregional, però empitjora l'SG a causa de la toxicitat. Cal destacar que aquest estudi és de 1993 i que les tècniques de radioteràpia d'aleshores són obsoletes amb relació a les actuals.³⁰

Això no obstant, l'estudi de Wong AT (NCDB) demostra que els pacients tractats amb cirurgia R1 i radioteràpia postoperatoria tenen una SG a 3 anys incrementada amb relació a la supervivència dels pacients tractats amb cirurgia R1 i que l'addició de la quimioteràpia millora l'SG (36,4% vs 18% $p < 0,001$).⁸¹

L'estudi retrospectiu de Gao S, amb el 50,8% de pacients amb adenocarcinomes i el 27,7% amb carcinomes escatosos, demostra que el tractament QTRT postoperatori augmenta l'SG dels pacients tractats amb cirurgia R1 (HR 0,29, 0,14-0,63, $p = 0,002$).⁸⁶

En el congrés ESMO 2020 es van presentar resultats de l'estudi CheckMate 577, en el qual es van aleatoritzar 794 pacients amb càncer d'esòfag (60%) o de la UEG (40%), adenocarcinoma (71%) i escatós (29%) tractats amb RTQT neoadjuvant i posteriorment operats amb cirurgia R0 i amb malaltia residual a rebre nivolumab durant un any vs placebo (2:1). L'objectiu primari, l'SLP, va ser favorable a la branca experimental (22,4 m vs 11, HR 0,69, $p = 0,0003$). Els resultats van ser similars en pacients amb adenocarcinoma i carcinoma escatós. Tanmateix, l'SLP amb nivolumab vs placebo va diferir entre càncer d'esòfag (24 vs 8,3, HR 0,61) i càncer d'UGE (22,4 vs 20,6, HR 0,87). Aquestes dades mostren un clar benefici en càncer d'esòfag, mentre que en càncer de la UGE el benefici és més limitat. No es van presentar dades d'SG atès que aquestes encara són molt immadures.⁸⁷

Recomanació d'adjuvència en carcinoma d'esòfag

Considereu com a primera opció oferir la inclusió en un assaig clínic sempre que estigui disponible.

Tenint en compte que el tractament d'elecció en el càncer d'esòfag localment avançat és el tractament amb radioteràpia i quimioteràpia neoadjuvant, hi ha pocs estudis de tractament adjuvant i la gran majoria dels que tenim són retrospectius, F III amb un baix nombre de pacients, metaanàlisis i consens d'experts.

- En pacients operats d'entrada i amb anatomia patològica de carcinoma escatós desfavorable (T3-4 i/o N+) es pot valorar el tractament amb radioteràpia i quimioteràpia concomitant postoperatòria (nivell d'evidència IV, grau de recomanació C).
- Una opció que s'ha de valorar en comitè multidisciplinari són els pacients operats d'entrada i amb anatomia patològica d'adenocarcinoma desfavorable (T3 + 4 i/o N+) per considerar la possibilitat de tractament adjuvant amb quimioteràpia/radioquimioteràpia (per consens d'experts) (nivell d'evidència V, grau de recomanació C).
- En pacients amb cirurgia R1 o R2 es pot valorar el tractament amb radioteràpia i quimioteràpia concomitant postoperatòria (nivell d'evidència IV, grau de recomanació C).

Taula 2. Estudis d'adjuvència en càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
70	Kang J, Journal of Cancer, 2018	Metaanàlisi per avaluar l'eficàcia de la QTRT postoperatòria en càncer d'esòfag (escatós i adenocarcinoma; e II-IV)	QTRT postcirurgia vs no-QTRT postcirurgia Inclou 13 estudis (n total = 2.165)	SG: OR 95% CI a 1, 3 i 5 anys: 1,66 [1,30-2,11], 1,50 [1,24-1,81] i 1,54 [1,22-1,94], respectivament Taxa de recurrència locoregional: OR = 0,58, 95% CI, 0,46-0,72; P < 0,00001 Taxa de metàstasis a distància: OR = 0,94, 95% CI, 0,68-1,30; P = 0,70
71	Nobutoshi Ando J Clin Oncol, 2003	Fase III, multicèntric, prospectiu, aleatoritzat, de QT adjuvant postcirurgia vs cirurgia sola en carcinoma escatós d'esòfag	Cirurgia sola (braç A) n = 122 vs cirurgia + QT (2 cicles cisplatí 80 mg/m ² dia 1 + fluorouracil 800 mg/m ² /d x 5 dies) durant 2 mesos després de la cirurgia (braç B) n = 120 (n total = 242)	SLP (OP) a 5 anys: A: 45% (95% CI, 36% a 54%) B: 55% (95% CI, 46% a 64%); (p = 0,037) SG a 5 anys: 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, multicèntric, aleatoritzat de QT perioperatòria + cirurgia vs cirurgia sola en CG, UGE, E resecable.	ECF 3 cicles precirurgia i 3 cicles postcirurgia (n = 250) vs cirurgia sola (n = 253) (n total = 503)	SG(OP) QT periop: HR 0,75 (95% CI, 0,60-0,93); p = 0,009 Taxa SG a 5 anys: 36,3% QT periop, vs 23% cirurgia 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, multicèntric, obert, aleatoritzat de QT perioperatòria + cirurgia vs cirurgia sola en CG, UGE, E resecable	QT perioperatòria: 2-3 cicles precirurgia de cisplatí 100 mg/ m ² d 1 + fluorouracil 800 mg/ m ² /dia x 5 dies i 3-4 cicles postcirurgia. Cicles cada 28 dies (6 cicles en total) (n = 113) vs Cirurgia sola (n = 111) (n total = 224)	SG(OP): HR: 0,69; 95% CI, 0,50- 0,95; p = 0,02) Taxa SG a 5 anys: 38% vs 24%. SLP: HR 0,65; 95% CI, 0,48 a 0,89; p = 0,003 Taxa SLP a 5 anys: 34% vs 19% Taxa resecció amb QT periop 84% vs 73%; (p = 0,04)

Taula 2. Estudis d'adjuvència en càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
37	Al-Batran, 2017 (FLOT4)	Fase II/III aleatoritzat, controlat, obert en CG/UGE resecable	FLOT (4 cicles precirurgia i 4 cicles postcirurgia) (n = 356) vs ECF/ECX (3 cicles precirurgia i 3 cicles postcirurgia) (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 Subgrup unió gastroesofàgica HR = 0,76 SG 3 anys: 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, aleatoritzat, d'RT adjuvant postoperatòria en càncer escatós II-IV (R0)	RT adjuvant postoperatòria (n = 33) vs cirurgia sola (n = 35) (n total = 68)	Taxa d'SG (OP) a 1, 2 i 3 anys en el grup d'RT (57%, 29%, 22%) vs no-RT (53%, 31%, 20%) Desglossat per estadiatge: 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%) SLM (OP): recurrències en 21 pacients amb RT vs 25 pacients no-RT. Taxa d'SLM a 1, 2 i 3 anys (RT 44%, 25%, 22%; no-RT 39%, 20%, 20%)
88	Fok M, Surgery, 1993	Prospectiu, unicèntric, aleatoritzat de càncer d'esòfag resecable	RT postcirurgia vs no-RT (n total = 130) Estratificació segons cirurgia curativa (n = 60) o pal·liativa (n = 70).	Complicacions intratoràciques: 37% RT vs 6% no-RT (p = 0,0001) Recurrència local en cirurgia pal·liativa: 20% RT vs 46% no-RT (p = 0,04) Recurrència local en cirurgia curativa: 10% vs 13% Metàstasis a distància en cirurgia curativa: 40% RT vs 30% no-RT (p = 0,59) Metàstasis a distància c pal·liativa: 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 pal·liativa: 7 m si RT vs 12,1 m no RT (p = 0,09)

Taula 2. Estudis d'adjuvència en càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
75	Teniere P Surg Gynecol Obstret, 1991	Assaig multicèntric, aleatoritzat de càncer escatós d'esòfag del terç mitjà o inferior resecable (intenció curativa)	Cirurgia sola (R0) (n = 119) vs cirurgia + RT (R+) (n = 102) Estratificació segons N0, N + 1, N + 2 (n total = 221)	SG i taxa d'SG similar en els dos grups R0 i R + (18 mesos); taxa SG 19% SG a 5 anys: 38% N 0 vs 7% N + 1 i N + 2 (p < 0,01) Taxa SLM a 5 anys: 15% R + vs 30 % R0 Taxa SLM en N0: 10% vs 35% (p = 0,02)
81	Wong AT Annals of Surgery, 2017	Estudi retrospectiu de càncer d'esòfag (adenocarcinoma o carcinoma escatós) pT3-4Nx-0M0 o pT1-4N1-3M0 tractats amb cirurgia i ± RT ± QT	RT postoperatòria ± QT (n = 1.153) vs cirurgia sense RT ± QT (n = 3.740) (n total = 4.893)	SG(OP): postop RT vs cirurgia sola (HR 0,77; 95% CI, 0,71-0,83; P < 0,001) Ganglis positius: SG a 3 anys (34,3 % vs 27,8%, P < 0,001) Marges positius: SG a 3 anys (36,4% vs 18,0%, P < 0,001) Si QT seqüencial millora SG (p < 0,001)
89	Gao SJ Ann Thorac Surg, 2017	Estudi retrospectiu multicèntric en carcinoma d'esòfag cT1-2 N0 M0 per avaluar l'SG de la QT o QTRT postoperatòria (marges negatius/positius)	Cirurgia (n = 52,6%) Cirurgia + QT (n = 18,7%) Cirurgia + QTRT (n = 28,6%) Anàlisi de subgrups en pacients amb marges negatius i marges positius (n total = 443)	SG (OP) en adenocarcinoma (n = 378) C + QT: 44,3 mesos vs 31,3 m C sola SG si marges negatius (n = 388): C + QT: HR 0,64; 95% CI 0,45-0,91; p = 0,014 C + QTRT: HR 0,73; 95% CI 0,55-0,98; p = 0,038 SG si marges positius (n = 55): C + QTRT (HR 0,29 p = 0,002) C + QT (HR 0,77; p = 0,587)

OP: objectiu principal; SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia; C: cirurgia.

2.3. Tractament radical del càncer d'esòfag

Tractament de la malaltia sense metàstasis en pacient no candidat a cirurgia o amb malaltia irresecable (T4b)

Tradicionalment, la cirurgia s'ha considerat el millor tractament del càncer d'esòfag no metastàtic, tot i que, en termes d'SG, els resultats de la cirurgia en malaltia localment avançada no són bons i una gran part dels pacients operats de càncer d'esòfag moren per metàstasis a distància o recidives locoregionals. A més a més, la proximitat d'estructures vitals a l'esòfag toràcic pot condicionar l'obtenció d'exèresis completes. També hem de tenir en compte la possibilitat de micrometàstasis sistèmiques en les fases incipients de la malaltia. És per això que la cirurgia, com a únic recurs terapèutic en el càncer d'esòfag, presentava àmplies limitacions en la supervivència i a l'hora de buscar com augmentar-la plantejava la necessitat d'associar-hi altres teràpies amb una visió multidisciplinària.

En la classificació de la 8a edició del TNM se separen els T4a (que afecten la pleura, el pericardi, la vena àziga, el peritoneu i el diafragma) considerats resecables, dels T4b (que envaeixen altres estructures com aorta, cos vertebral o tràquea), que considera irresecables, per la qual cosa els pacients són candidats a quimioradioteràpia radical o definitiva. Tot i això, hi ha un subgrup de pacients que, tot i ser resecables per classificació cTNM (T1b-T4a N0-3), no són candidats a cirurgia perquè es consideren inoperables per comorbiditat. D'altra banda, tot i que no és una situació habitual, tenint en compte la morbmortalitat postquirúrgica de la cirurgia d'esòfag també es poden trobar pacients que rebutgen la cirurgia.

L'avaluació i el control adequat de les comorbiditats i el tractament de les complicacions derivades del càncer tenen un paper important en aquests pacients. El suport nutricional és imprescindible en pacients amb disfàgia i pèrdua de pes important, per la qual cosa en pacients localment avançats irresecables, inoperables o amb carcinoma escatós d'esòfag cervical que es considerin candidats a rebre tractament radical amb QTRT, la suplementació oral, la sonda nasogàstrica o les gastrostomies percutànies o radiològiques han de formar part del tractament multidisciplinari.

El tractament amb QTRT radical o definitiva en pacients amb càncer d'esòfag es basa en els resultats d'un estudi antic, l'RTOG 85-01, en què es van incloure pacients amb adenocarcinoma i carcinoma escatós que la majoria, fins a un 84%, eren d'esòfag (cT1-cT3, N0-1, M0).^{90,91} Aquest estudi va aleatoritzar 134 pacients a rebre QTRT radical amb RT 50 Gy en 25 fraccions durant 5 setmanes i QT esquema CDDP i 5-fluorouracil i es van comparar amb la branca d'RT sola a dosis de 64 Gy en 32 fraccions durant més de 6 setmanes. Els malalts que van rebre QTRT van augmentar de forma significativa la mitjana d'SG (14 vs 9 mesos) i l'SG a 5 anys (27% vs 0%) i a 10 anys (20% vs 0%). La incidència de recidiva o persistència local com a primera recaiguda va ser més baixa en la branca de tractament multimodal (47% vs 65%).

Hi ha un altre estudi aleatoritzat que va comparar RT sola vs RTQT en carcinoma escatós (Kumar *et al.* 2007).⁹² En aquest estudi es van aleatoritzar 125 pacients inoperables a rebre RT sola (66 Gy a 2 Gy/fr) vs RT + QT amb CDDP. La mitjana de seguiment va ser de 23 mesos. La supervivència a 1, 2 i 5 anys va ser del 32,3%, 22,8% i 13,7% vs 57,6%, 38,9% i 24,8% ($p = 0,038$). La toxicitat aguda en forma d'esofagitis GII-III va ser del 25% vs 38,5% ($p = 0,1$), la toxicitat tardana en forma d'úlceres del 5% vs 15% ($p = 0,08$) i l'estenosi del 13% vs 28% ($p = 0,05$).

Una de les qüestions que es va plantejar a posteriori és quina era la dosi d'RT necessària per a un millor control de la malaltia, per la qual cosa es va portar a terme l'estudi INT-0123, que va comparar dues do-

sis diferents d'RT amb el mateix esquema de QT.⁹³ Es van aleatoritzar 218 pacients amb càncer d'esòfag (85% escatosos i 15% adenocarcinomes) cT1-cT4, N0-1, M0 a rebre la dosi que es considerava estàndard de 50,4 Gy o una dosi més alta de 64,8 Gy sense que s'observessin diferències en supervivència ni en control locoregional. L'estudi va ser tancat després d'una anàlisi interna, amb un seguiment de 16,4 mesos de tots els pacients i de 29,5 mesos dels pacients encara vius. L'SG a dos anys va ser del 31% vs 40 % (no significativa). Es va reportar més toxicitat i 11 morts en el braç de dosis altes comparat amb 2 morts en el braç de dosis estàndard. Malgrat ser un estudi negatiu, és important tenir en compte que de les 11 morts a la branca de dosis altes, 7 es van produir en els pacients que havien rebut 50,4 Gy i només 4 en els que havien rebut dosis superiors, de manera que no es pot establir una relació causal amb dosis altes d'RT. Aquest estudi es va portar a terme entre els anys 1995 i 1999 amb avenços reconeguts en la modalitat d'RT en anys posteriors. L'assaig clínic ARTDECO, comunicat a ASCO el 2020, és un fase III que analitza l'impacte de dosis altes en 260 pacients amb estadiatge cT2-4 N0-3 M0, considerats irresecables o inoperables, el 62% carcinomes epidermoides i el 38% adenocarcinomes. El tractament RT va consistir en 50,4 Gy en fraccions d'1,8 Gy, durant 5,5 setmanes a nivell del tumor primari i els ganglis regionals vs el mateix esquema associat a un boost d'RT (0,4 Gy per fracció fins a un total de 61,6 Gy) a nivell del tumor primari. Es va administrar QT concomitant a les dues branques de tractament, basada en CBDCA (AUC = 2) i paclitaxel (50 mg/m²) en pauta setmanal, durant sis setmanes. L'objectiu principal, l'SLP a tres anys, va ser del 71% vs 73% amb dosis altes (p = 0,62). No es van objectivar diferències significatives en SG a tres anys: 41% vs 40% (p = 0,22). Respecte a la toxicitat, va ser superior en grau 3-4 (74,6% vs 65,8%) i en grau 5 (8,5% vs 5%) a la branca amb el boost d'RT que amb la dosi habitual.

Tot i els resultats d'aquest estudi, la majoria d'estudis fets a posteriori que plantegen tractaments radicals contemplin dosis més altes amb RDT. Altres estudis retrospectius i prospectius que comparen dosis "altes" vs "baixes" d'RDT troben diferències en OS i millor control locoregional a dosis altes. Sun *et al.* publica una metaanàlisi amb 12 estudis que analitza 10.896 pacients i troba diferències en OS i control locoregional sobretot en pacients amb carcinoma escatós.⁹⁴ En pacients que reben dosis $\geq$ 60 Gy s'observa millor OS i control locoregional sense observar-se diferències en pneumonitis grau 3-5, per exemple.

L'estudi Stahl *et al.* va aleatoritzar 172 pacients a rebre QT d'inducció seguida de QT-RT i cirurgia o QMT d'inducció seguida de QT-RT radical o definitiva.^{95a} Aquest estudi només incloïa pacients amb histologia escatosa cT3-4 N0-1. A la branca A, amb 86 pacients, aquests es van tractar amb QT (3 cicles etopòsid-leucovorina-5FU-cisplatí) + RT 40 Gy + cirurgia i a la branca B, també amb 86 pacients, QT (3 cicles etopòsid-leucovorina-5FU-cisplatí) + RT 65 Gy (últims 15 Gy 2 fr al dia d'1,5 Gy/fr). Amb una mitjana de seguiment de sis anys, no hi va haver diferències estadísticament significatives en SG (39,9% vs 35,4%), malgrat que la supervivència lliure de progressió local va ser superior en el grup de QT-RT neoadjuvant i cirurgia (SLP a dos anys 64,3 vs 40,7%). Tampoc van mostrar diferències estadísticament significatives en SG els resultats de llarg seguiment (10 anys) (Stahl 2008).^{95b} D'aquest estudi és interessant destacar que a l'anàlisi multivariada l'únic factor pronòstic independent per a l'SG va ser la resposta clínica tumoral al tractament d'inducció, no el braç assignat. La mortalitat relacionada amb el tractament va ser més gran en els pacients que es van sotmetre a cirurgia 12,8% vs 3,5% (p = 0,03).

A l'estudi de Bedenne *et al.* (estudi FFCD 9102), amb 444 pacients elegibles, cT3N-0-1 i la gran majoria amb histologia escatosa (89%), tots van rebre 2 cicles de QT (cisplatí-5FU) + RT (46 Gy a 2 Gy fr, 23 fr o split course 30 Gy en 3 Gy fr).⁹⁶ Els pacients que van presentar almenys una resposta parcial (259) es van aleatoritzar a la branca A amb 3 cicles més de QT + RT 20 Gy o split course 15 Gy o a la branca B amb

cirurgia. La mitjana de supervivència va ser de 19,3 mesos en el braç de la QT-RT vs 17,3 mesos en el braç de la cirurgia. No es van observar diferències en la taxa d'SG a dos anys (40% vs 34%) ni en probabilitat de recidiva als 2 anys (56,7% vs 59,6%). La mortalitat relacionada amb el tractament va ser superior en els pacients a qui es va practicar cirurgia 9% vs 1% ($p = 0,02$). D'aquest estudi és interessant comentar l'anàlisi reportada per Vincent *et al.* 2015, segons la qual els pacients no aleatoritzats a l'estudi de Bedenne-FFCD 9102 que no havien presentat resposta clínica a la QT-RT inicial l'SG va ser clarament superior en el grup que s'havia operat que en el que no s'havia operat (17 mesos vs 5,5 mesos).⁹⁵

Els estudis de Sthal i Bedenne tenen limitacions quant al disseny, l'alta taxa de mortalitat relacionada amb el tractament i el baix reclutament. Malgrat això, i almenys en histologia escatosa i sobretot en pacients responedors, podem dir que l'estratègia d'afegir cirurgia, encara que pot millorar el control local, no ha demostrat tenir impacte en l'SG. Per tant, la QMT-RDT radical o definitiva és una bona estratègia per a aquest grup de pacients.⁹⁷

D'altra banda, amb l'incorporació de la nova tecnologia aplicada a l'RT, que permet una millor delimitació dels volums d'irradiació mitjançant planificació amb TAC-PET (Leong *et al.*, Moureau-Zabotto *et al.*, Ping Ng *et al.*), o tractaments amb IMRT o VMAT, que permeten reduir la dosi administrada en òrgans de risc com el pulmó (Nutting *et al.*, Chandra *et al.*), s'han assajat altres esquemes de fraccionament amb RT.⁹⁸⁻¹⁰²

Yoshio *et al.* observen en el boost integrat amb VMAT una conformitat superior en el PTV (planning target volume) $p > 0,001$.¹⁰³ Tot i que el V5 Gy en pulmó es va augmentar significativament ($p < 0,001$), el V20 Gy i la dosi mitjana pulmonar no van mostrar cap augment significatiu i la mitjana V30-50 Gy al cor va mostrar una reducció $> 20\%$ amb VMAT.

Chen *et al.*, en un estudi fase I-II, avaluen els pacients tractats amb boost integrat (50,4 Gy en malaltia subclínica i 63,0 Gy en el tumor i els ganglis afectats en 28 fraccions) i posteriorment els comparen amb pacients tractats prèviament amb una dosi estàndard i observen un control local i una supervivència global superiors en els pacients amb boost integrat.¹⁰⁴

Tot i la controvèrsia que hi pugui haver en el fet d'augmentar la dosi en el tractament radical en càncer d'esòfag, sembla que amb la nova tecnologia aquest augment de dosi pot contribuir en augmentar el control sense causar un augment de la toxicitat, per la qual cosa és un camp que caldria explorar (Matsuda *et al.*).¹⁰⁵

D'acord amb tot el que hem exposat prèviament, el tractament considerat estàndard per al càncer d'esòfag localment avançat irresecable o inoperable es basa en QT/RT radical amb CDDP/5FU (nivell d'evidència IA).

Tenint en compte la toxicitat d'aquest esquema i buscant una taxa més alta de respostes, però atesa la biologia molecular de la neoplàsia d'esòfag, hi ha diferents estudis que han explorat altres esquemes de quimioteràpia:

La quimioteràpia basada en FOLFOX per intentar minimitzar la toxicitat del cisplatí també ha estat avaluada en el càncer d'esòfag. Conroy *et al.* publiquen un AC fase II en què comparen FOLFOX amb CF. El resultat és superior per a FOLFOX de manera no significativa.¹⁰⁶ L'any 2014, el mateix autor va publicar l'estudi PRODIGE5/ACCORD17, que va comparar la QT-RT amb intenció radical amb FOLFOX vs CDDP/5FU.⁴⁸ L'estudi va aleatoritzar un total de 267 pacients amb càncer d'esòfag irresecable o inoperable a rebre 6 cicles de FOLFOX o 4 cicles de CDDP/5FU i RT 50 Gy en 25 fraccions en ambdós grups. L'objectiu principal d'aquest estudi fase III va ser l'SLP, mentre que l'SG, la taxa de resposta completa endoscòpica, el temps fins a la recurrència, la toxicitat G3-4 i la QoL entre els dos grups van ser endpoints secundaris. Amb una mitjana de seguiment de 25,3 mesos, l'estudi va ser negatiu quant a l'objectiu principal, que era mostrar benefici en SLP (9,7 mesos amb FOLFOX vs 9,4 mesos amb CDDP-5FU (HR 0,93, p = 0,64). L'SG va ser similar en ambdós grups: 20,2 mesos a la branca de FOLFOX vs 17,5 mesos a la branca de CDDP/5FU (HR 0,94, 95% CI 0,68-1,29; p 0,70). L'SG a 3 anys va ser 19,9% a la branca de FOLFOX vs 26,9% a la branca de CDDP/5FU. La taxa de resposta completa endoscòpica a la setmana 15 va ser del 53% a la branca de FOLFOX vs 58% a la branca considerada estàndard. Pel que fa a toxicitat, no es van trobar diferències estadísticament significatives (excepte en la neurotoxicitat i l'elevació d'enzims hepàtics G3-4 a la branca de FOLFOX i la insuficiència renal i la mucositis G3-4 a la branca de CDDP), tot i que hi va haver més morts a la branca de CDDP/5FU (6 vs 1). Després de 6 mesos de seguiment no hi va haver diferències en qualitat de vida entre les dues branques de tractament.¹⁰⁷

Tenint en compte els bons resultats de l'estudi CROSS en tractament preoperatori o neoadjuvant en càncer d'esòfag localment avançat també s'ha estudiat la combinació de QT-RT radical amb un esquema de carboplatí i taxol.⁴⁶ Hi ha diversos estudis no aleatoritzats i retrospectius amb aquest esquema que han mostrat dades d'SLP i SG comparables a les obtingudes amb CDDP/5FU, com també taxes de toxicitat més baixes i compliances més altes que amb CDDP/5FU.^{108,109}

Altres estudis han valorat combinacions de CDDP-taxotere (esquema amb més toxicitat) i QT combinada amb teràpies dirigides (anti-EGFR) sense demostrar un augment d'SG.¹¹⁰⁻¹¹²

Recomanació de tractament radical del càncer d'esòfag

Considereu com a primera opció oferir la inclusió en un assaig clínic sempre que estigui disponible.

Independentment de la histologia:

Primera elecció CDDP-5FU concomitant amb RT a una dosi de 50,4 (nivell d'evidència 1A).

Pacients amb comorbiditat no tributaris de CDDP (alternatives):

- Carboplatí/taxol setmanal (nivell d'evidència IVC) o FOLFOX (nivell d'evidència IC) concomitant amb RT a una dosi de 50,4.

Buscant un millor control locoregional, i especialment en histologia escatosa, es pot plantejar una escalada de dosis (60-66 Gy) segons la tolerància dels òrgans de risc (nivell d'evidència IVC).

*Vegeu esquemes a l'annex 2.

Taula 3. Estudis de tractament radical del càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
90	A Herskovic <i>et al.</i> , 1992	Fase III multicèntric, aleatoritzat, obert (1986-1990)	QTRT: CDDP + 5-FU (CDDP 75 mg/m ² (dia 1) + 5-FU 1 g/m ² (dia 1-4) les setmanes 1 i 5 durant l'RT, amb dos cursos addicionals les setmanes 8 i 11) + RT dosi total 50 Gy (n = 61) RT dosi total 64 Gy (n = 60)	SG QTRT = 12,5 m vs RT = 8,9 m (p < 0,001) Efectes adversos severs QTRT = 44% vs RT = 25%
91	J S Cooper <i>et al.</i> , 1999	Fase III multicèntric, aleatoritzat, obert (1985-1990) + cohort prospectiva (1990-1991)	QTRT: CDDP + 5-FU (CDDP 75 mg/m ² (dia 1) + 5-FU 1 g/m ² (dies 1-4) les setmanes 1 i 5 durant l'RT, amb dos cursos addicionals les setmanes 8 i 11) + RT dosi total 50 Gy (n = 134) RT dosi total 64 Gy (n = 62)	SG 5 anys QTRT aleatoritzat = 26% (IC 95% 15-37%) vs QTRT cohort = 14% (IC 95% 6-23%) vs RT = 0% Efectes adversos G4 QTRT = 8% (+ 2% mortals) vs RT = 2%
93	Bruce D Minsky <i>et al.</i> , 2002	Fase III multicèntric, aleatoritzat, obert (1995-1999)	5-FU + CDDP (CDDP + 5-FU (CDDP 75 mg/m ² (dia 1) + 5-FU 1 g/m ² (dies 1-4) x 4 cicles mensuals) combinat amb: - RT dosis altes: dosi total 64,8 Gy (n = 109) - RT dosi estàndard total 50,4 Gy (n = 109)	SG RT dosis altes 13,0 m (IC 95% 10,5-19,1 m) vs RT dosi estàndard 18,1 m (IC 95% 15,4-23,1 m) (no hi ha diferències) SG 2 anys RT dosis altes 31% vs RT dosi estàndard 40% (no hi ha diferències)

Taula 3. Estudis de tractament radical del càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
94	Xin Sun <i>et al.</i> , 2020	Revisió sistemàtica de 12 estudis	Dosis elevades RT = dosi total 38-60 Gy (n = 5.976). Dosis baixes RT = dosi total 50,4-72 Gy (n = 4920).	Dosis elevades millor SG (HR = 0,79, IC 95% = 0,70-0,90; p = 0,0004) i control locoregional (OR = 0,59; IC 95% = 0,46-0,76; p < 0,0001)
109	Honing <i>et al.</i> , 2013	Estudi multicèntric retrospectiu (1996-2008)	CCDP-5FU-RT (n = 47): cisplatí 75 mg/m ² (dia 1) + 5-FU 1 g/m ² (dies 1-4) les setmanes 1 i 5 durant l'RT, amb dos cursos addicionals les setmanes 8 i 11. CBDCA-PCX-RT (n = 55): carboplatí AUC = 2 + paclitaxel 50 mg/m ² , els dies 1, 8, 15, 22, 29 (i 35). Els dos grups van rebre dosi total RT 46,8-70 Gy (dosi mitjana 50,4 Gy).	No hi ha diferències estadísticament significatives en SG i SLP: SG CCDP-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 CCDP-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	Estudi retrospectiu (2011-2014)	CBDCA-PCX-RT (n = 179): carboplatí AUC = 2 + paclitaxel 50 mg/m ² setmanal durant l'RT. Els pacients van rebre dosi total RT ≥ 50 Gy en 32 fraccions (dosi mitjana 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	Assaig clínic fase 2 multicèntric, aleatoritzat, obert (2004-2005)	FOLFOX-RT (n = 134): x 6 cicles (3 concomitants a l'RT) d'oxaliplatí 85 mg/m ² + leucovorina 200 mg/m ² + bol fluorouracil 400 mg/m ² + fluorouracil infusional 1.600 mg / m ² durant 46 h (FOLFOX). CDDP-5FU-RT (n = 133): x 4 cicles (dos concomitants amb RT) de fluorouracil 1.000 mg/m ² al dia durant 4 dies + cisplatí 75 mg/m ² el dia 1. Els dos grups van rebre dosi total RT 50 Gy en 25 fraccions (5 fraccions per setmana).	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 mesos (95% CI: 10,4%, 21,7%) CF (Cr) 9,2 mesos (95% CI: 6,9%, 14,5%) SG a 1 any: 75% vs 58% SG a 3 anys: 45% (95% CI: 28%, 63%) vs 29% (95% CI: 13%, 46%)

Taula 3. Estudis de tractament radical del càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
48	Conroy <i>et al.</i> , 2014 (PRODIGE5/ ACCORD17)	Assaig clínic fase 2/3 multicèntric, aleatoritzat, obert (2004-2011)	A-FOLFOX-RT (n = 134): x 6 cicles (3 concomitants amb RT) d'oxaliplatí 85 mg/m² + leucovorina 200 mg/m² + bol fluorouracil 400 mg/m² + fluorouracil infusional 1.600 mg/m² durant 46 h (FOLFOX). B-CDDP-5FU-RT (n = 133): x 4 cicles (2 concomitants amb RT) de fluorouracil 1.000 mg/m² al dia durant 4 dies + cisplatí 75 mg/m² el dia 1. Els dos grups van rebre dosi total RT 50 Gy en 25 fraccions (5 fraccions per setmana).	Variable principal: SLP. No hi ha diferències estadísticament significatives: 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 secundària: SG. No hi ha diferències estadísticament significatives: SG A va ser de 20,2 m (IC 95% 14,7-25,6) 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)	Assaig clínic fase 2/3 multicèntric, aleatoritzat, obert (2004-2011)	FOLFOX-RT (n = 134): x 6 cicles (3 concomitants a l'RT) d'oxaliplatí 85 mg/m² + leucovorina 200 mg/m² + bol fluorouracil 400 mg/m² + fluorouracil infusional 1.600 mg/m² durant 46 h (FOLFOX). CDDP-5FU-RT (n = 133): x 4 cicles (2 concomitants amb RT) de fluorouracil 1.000 mg/m² al dia durant 4 dies + cisplatí 75 mg/m² el dia 1. Els dos grups van rebre dosi total RT 50 Gy en 25 fraccions (cinc fraccions per setmana).	Les puntuacions HRQOL no van revelar diferències significatives El temps fins al deteriorament definitiu va ser significativament més llarg per a CDDP-5FU-RT en pèrdua de gana (p = 0,002), dolor (p = 0,008), problemes per empassar saliva (p = 0,011) i problemes per parlar (p = 0,020)

Taula 3. Estudis de tractament radical del càncer d'esòfag

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
113	Hulshof M. <i>et al.</i> , 2020 ARTDECO	Fase III aleatoritzat, obert	50,4 Gy/1,8 Gy/5,5 setmanes en el tumor i nòduls limfàtics (Cr) vs el mateix esquema combinat amb un boost integrat de 0,4 Gy per fracció (total 61,6 Gy) en el tumor primari + QT 6 setmanes CBDCA AUC 2 + paclitaxel (50 mg/m ²) (n = 260 pacients)	Variable principal: SLP a nivell local als 3 anys 70% (Cr) vs 76% (E) SLP a nivell local 74% (escatós) vs 81% (ADK) y 62% vs 65% SLP a nivell local als 3 anys Variables secundàries: progressió locoregional: 53% (Cr) vs 63% (E) (p = 0,08) SLP a 1 any 60% (escatós) per a SCC y 50% (ADK). Sense diferències per branques (p = 0,5). SG a 3 anys 41% (Cr) vs 40% (E) Toxicitat graus 4 i 5: 12% i 4% (Cr) vs 14% i 10% (E)

RT = radioteràpia. SG = supervivència global. SLP = supervivència lliure de progressió. HR = hazard ratio. QOL= qualitat de vida. CDDP = cisplatí. 5-FU = 5-fluoracil. CBDCA = carboplatí. PCX = paclitaxel; ADK = adenocarcinoma

2.3.1 Braquiteràpia (BT) amb intenció radical en càncer d'esòfag

BT exclusiva. La braquiteràpia endoluminal (BTE) s'ha fet servir en tres sèries de pacients amb tumors superficials o invasió submucosa mínima quan la cirurgia està contraindicada. Maignone en 13 pacients amb 6 fraccions de 5-8 Gy va obtenir un control local del 60% amb SG a 3 anys del 43%.¹¹⁴ Nemoto *et al.* van tractar 23 pacients amb 25-36 Gy, amb una SG específica a 5 anys del 85 % per a tumors superficials vs 64% si presentaven afectació de la submucosa.¹¹⁵ El 2011, Murakami *et al.* van publicar 87 T1N0M0 pacients, amb resposta completa en 98% d'ells quan el tumor només afectava la mucosa.¹¹⁶ Als cinc anys, la supervivència global, la supervivència global específica i el control local van ser del 84%, el 97% i el 75%, respectivament. Malgrat els bons resultats, no hi ha estudis aleatoritzats de BTE vs cirurgia en estadis precoços.

BT + RT externa. El 1999, Okawa *et al.* van publicar un estudi aleatoritzat comparant 10 Gy amb RT externa vs 10 Gy (2 fraccions de 5 Gy) BT després de 60 Gy d'RT externa.¹¹⁷ La supervivència global específica a 2 i 5 anys era significativament més gran en els pacients que rebien el boost amb braquiteràpia (39,4 vs 74,6 i 31,5 vs 64%, respectivament).

2.4. Tractament del càncer d'esòfag cervical

L'epicentre de la neoplàsia d'esòfag cervical està situat entre l' esfínter esofàgic superior i l'escotadura esternal i es correspon amb el tram situat a 15-20 cm de l'arcada dental superior. Aquesta localització és la menys freqüent i suposa un 5% del conjunt dels càncers esofàgics.⁷² Es diferencia de les altres localitzacions toràciques perquè està envoltada d'estructures anatòmiques complexes. Així, sol diagnosticar-se en estadis localment avançats a causa de la proximitat a la tràquea, grans vasos, nervis i la glàndula tiroide. L'afectació ganglionar també és freqüent. El pronòstic és pobre, amb una SG als 5 anys del 30%.¹¹⁸

El millor tractament de la malaltia localitzada continua sent controvertit perquè no hi ha evidència basada en assaigs clínics de fase III. La cirurgia comporta en molts casos una largingectomia en bloc, per la qual cosa no sol ser el tractament d'elecció a causa del potencial impacte negatiu en la qualitat de vida del pacient. Són contraindicacions per a la cirurgia l'extensió hipofaríngia cap a l'escotadura esternal, la infiltració de la fàscia prevertebral, la invasió de la tràquea membranosa fins al nivell de la carina i/o l'englobament d'estructures neurovasculars majors. A més a més, una cirurgia de preservació laríngia (només indicada en cas de no invasió de la faringe, la laringe ni la tràquea) comporta un augment del risc de pneumònia per aspiració. Altres complicacions de la cirurgia són aparició d'atelectàsies, hipòxia (pot comportar reintubació) i fuita anastomòtica (16%). Un estudi japonès sobre els resultats de la cirurgia en 63 pacients amb càncer d'esòfag cervical tractats entre els anys 1980 i 2013 (el 75% dels quals va rebre QT-RT prèvia) descriu una morbiditat postoperatòria del 31,7% a expenses del 20,6% de fuites anastomòtiques i una mortalitat de l'1,6%.¹¹⁹ Un altre estudi similar alemany, de 109 pacients (el 85% tractats amb QT-RT prèvia) als quals es va practicar una resecció i reconstrucció amb empelt de jejú lliure, va descriure un 44% de complicacions amb un 29,4% de reintervencions i una mortalitat a 30 dies de l'1,8%, i intrahospitalària del 2,8%.¹²⁰

La morbimortalitat associada a la cirurgia de l'esòfag cervical fa que el tractament amb QT-RT definitiva sigui el recomanat per les guies internacionals.²⁷ Les recurrències locoregionals se situen entre el 13,7% i el 42%.¹¹⁸ Les recurrències locoregionals se situen entre el 13,7% i el 42%.¹²¹ Un estudi retrospectiu fet a la Xina va analitzar 102 pacients amb càncer d'esòfag cervical tractats amb QT-RT definitiva entre 2002 i 2013. La taxa d'SG als tres anys va ser del 39,3% i la taxa d'SLP locoregional del 35,3%. Les recurrències més habituals observades van ser a distància (41 pacients).¹²² Un altre estudi similar portat a terme a Alemanya va reportar una G als tres anys del 29% després d'estudiar 55 pacients de forma retrospectiva. Cal destacar que 13 pacients van aconseguir una SG de més de cinc anys, la qual cosa indica el paper potencialment curatiu del tractament amb QT-RT.¹²³

No hi ha assaigs clínics aleatoritzats que comparin la cirurgia amb la QT-RT definitiva en aquesta localització. Això no obstant, les dades d'estudis retrospectius suggereixen uns resultats similars en SG i recurrència local entre ambdós procediments, mentre que la morbimortalitat sembla superior amb cirurgia i la QTRT permet la conservació del òrgan (taula 4).^{124,125}

La dosi òptima d'irradiació en aquesta localització tampoc està definida. Alguns autors suggereixen esquemes a dosis més elevades que a les localitzacions toràciques, per analogia amb els càncers de cap i coll. La dosi més habitual està compresa entre 50,4 i 60 Gy en fraccionament clàssic. Dosis superiors a 50 Gy s'han relacionat amb una taxa més alta de respostes completes que al mateix temps comporten

una millor supervivència global i càncer específica en aquesta localització.¹²⁶ Per tal d'aconseguir la màxima resposta, sempre que no es vegin compromesos els òrgans de risc, es podria arribar fins a 66 Gy, prestant especial atenció al risc d'estenosi esofàgica.¹²⁷

Quant a l'esquema de quimioteràpia que s'ha d'utilitzar en concomitància amb radioteràpia, les recomanacions procedeixen sovint de l'evidència observada en tumors d'altres localitzacions esofàgiques, com també de tumors de cap i coll. Així, les combinacions de cisplatí amb 5-FU, oxaliplatí amb 5-FU i carboplatí amb paclitaxel solen ser les més utilitzades.¹¹⁸

Recomanació en esòfag cervical

Considereu com a primera opció oferir la inclusió en un assaig clínic sempre que estigui disponible.

A causa de la morbidimortalitat associada a la cirurgia de l'esòfag cervical localment avançat, el tractament recomanat és la QT-RT definitiva, que ofereix supervivències equivalents segons estudis retrospectius.

Primera elecció: CDDP-5FU concomitant amb RT a dosi de 50,4 Gy com a mínim (nivell d'evidència IIA)

Alternativa: Carboplatí/taxol concomitant amb RT a dosi de 50,4 (nivell d'evidència IVB)

Buscant una millor resposta es pot plantejar una escalada de dosis (60-66 Gy) segons la tolerància en òrgans de risc (nivell d'evidència IV, grau de recomanació A).

Taula 4. Estudis comparatius entre cirurgia i QT-RT en neoplàsies d'esòfag cervical

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	Tractaments	Resultats
128	Tong <i>et al.</i> , 2010	Cohorts retrospectiu (1995-2008)	CIR (n = 62): faringoesofagectomia-laringoesofagectomia. QT-RT (n = 21): 60-68 Gy + cisplati-5FU. 24 pal·liatiu (n = 107)	No hi ha diferències en supervivència mediana: 20 mesos amb CIR i 25 mesos amb QT-RT (p = 0,39)
129	Cao <i>et al.</i> , 2014	Cohorts retrospectiu (casos i controls aparellats) (2001-2012)	Diferents esquemes d'RT (entre 40-68Gy) ± QT (diferents esquemes, principalment basats en cisplati). 58 CIR 58 RT ± QT (n = 116)	No hi ha diferències en supervivència a 2 anys: CIR: 47,7%, QT-RT: 55,6%, (p = 0,71)

2.5 Tractament del càncer d'esòfag metastàtic

2.5.1 Tractament de primera línia

Una gran proporció de pacients són diagnosticats amb malaltia metastàtica o la desenvolupen durant l'evolució del procés oncològic. El deteriorament d'aquests pacients pot ser ràpid, amb deficiències nutricionals i necessitats d'atenció freqüents, de manera que oferir-los suport pal·liatiu és primordial.

Els objectius de tractament amb agents de quimioteràpia són, per tant, el control simptomàtic, la millora de la supervivència i la qualitat de vida. Diversos estudis mostren una millora de l'SG amb quimioteràpia respecte a les millors cures pal·liatives (BSC). Hi ha una revisió recent al respecte que inclou 11.853 pacients.¹³⁰

Quin és el millor esquema és objecte de discussió, si bé les guies clíniques SEOM, ESMO i NCCN recomanen el tractament amb platí i fluorouracil. No hi ha cap esquema estàndard en la població HER2 negativa o amb histologia escatosa. Com a resum, la combinació de quimioteràpia ofereix una taxa de resposta més alta que la monoteràpia, tot i que el benefici és modest en termes de supervivència i control de malaltia. Cal tenir en compte que les recomanacions són fruit d'estudis fets per a càncer gàstric amb poca representació de pacients amb carcinoma d'esòfag i en els quals l'adenocarcinoma era la histologia predominant. Les recomanacions en carcinoma escatós s'extrapolen d'aquests estudis. L'elecció del tractament s'ha d'individualitzar en funció de la situació clínica i les preferències del pacient, així com la determinació d'HER2 en l'adenocarcinoma d'UGE.

Arran d'aquestes premisses desenvolupem l'evidència disponible d'estudis fase III.

Carcinoma escatós i adenocarcinoma HER2 negatiu

Diferents estudis han comparat uns dels esquemes de referència (cisplatí i fluorouracil) amb altres combinacions. Realment, la representació dels tumors esofàgics en aquests estudis és escassa i l'evidència prové de la poca població d'adenocarcinomes d'UEG. L'estudi AIO (2008) compara quimioteràpia amb fluorouracil-oxaliplatí (FLO) o fluorouracil-cisplatí (FLP).¹³¹ La representació d'adenocarcinomes de la unió esofagogastrica (UGE) era del 20% en cada branca. L'esquema FLO va ser menys tòxic sense diferències en eficàcia pel que fa a SLP i SG, a excepció dels pacients més grans de 65 anys en els quals sí s'observa una millor SLP amb oxaliplatí. En un assaig clínic fase II es van tractar 29 pacients amb radioteràpia hipofraccionada 20 Gy en 5 fraccions seguides de 4 cicles del FOLFOX (mFOLFOX6) en pacients amb adenocarcinoma d'esòfag o d'unió gastroesofàgica (Siewert I-III) no aptes per a cirurgia o quimioradiació amb intenció curativa. Es va registrar una millora de la disfàgia del 79% que va durar 12,2 mesos en els pacients responedors i amb una SG de 9,9 mesos.¹³² L'estudi fase III V306 substitueix el cisplatí per irinotecan associat a fluorouracil i l'irinotecan no és inferior en eficàcia i és més ben tolerat.¹³³ En aquest estudi, la representació d'adenocarcinomes d'UGE va ser del 19,5% i hi havia més pacients amb un IK del 100% a la branca IF (26,5% vs 16,6% p = 0,028).

L'estudi V325 investiga el paper de la triple teràpia afegint docetaxel a l'esquema de referència (cisplatí i fluorouracil).¹³⁴ Només s'hi inclouen pacients amb adenocarcinoma. El 22% són adenocarcinomes de la UEG i la resta adenocarcinomes gàstrics. Els resultats del triplet van ser millors en termes de TTP, SG i taxa de resposta, amb un temps més llarg fins al deteriorament del pacient. Cal tenir en compte que el 84% dels pacients eren simptomàtics i que l'esquema va ser més tòxic.

Un estudi francès de 2014 compara folfiri amb ECX i no observa diferències en SLP, SG o taxa de resposta, però la toxicitat va ser més gran amb l'esquema ECX.¹³⁵ El 33% eren tumors de la UGE. Una metaanàlisi observacional on es van revisar assajos aleatoritzats que comparaven diferents esquemes de quimioteràpia (fluoropirimidines, platins, taxans, antraciclines, irinotecan i metotrexat) va mesurar la eficàcia i seguretat dels diferents esquemes de tractament en primera línia.¹³⁶ Conclou que els doblets amb fluoropirimidines són més efectius i que els triplets amb antraciclines no són més efectius que els doblets de fluorouracil.

Diferents estudis van validar la substitució de fluorouracil per capecitabina en càncer de còlon atesa la comoditat d'administració i que no s'hagi d'administrar en infusió contínua. Aquesta estratègia també es va explorar en càncer d'esòfag. Una metaanàlisi dels estudis ML17032 (estudi de no inferioritat que inclou només adenocarcinomes gàstrics) i REAL2 (40% tumors gàstrics, 34,5% d'esòfag, 25,5% d'UGE) conclou que la capecitabina és superior a 5FU en SG HR 0,87.¹³⁷⁻¹³⁹ No es van trobar diferències en SLP en els pacients tractats amb capecitabina, però sí una millor taxa de resposta.

L'estudi 2x2 REAL2 es proposava substituir FU per capecitabina i cisplatí per oxaliplatí.¹³⁸ Va aleatoritzar 1.002 pacients (40% tumors gàstrics, 34,5% d'esòfag, 25,5% UGE) a quatre esquemes de tractament: ECF (epirubicina, cisplatí i FU), ECX (epirubicina, cisplatí i capecitabina), EOX (epirubicina, oxaliplatí i capecitabina) i EOF (epirubicina, oxaliplatí i FU). La supervivència mitjana va ser de 9,3 mesos per a EOF, 9,9 mesos per a ECF i ECX i 11,2 mesos per a EOX. Ni la capecitabina ni l'oxaliplatí mostren inferioritat SG (HR 0,86) capecitabina vs FU, HR 0,92 per a oxaliplatí vs cisplatí. No hi ha diferències en SLP, toxicitat i taxa de resposta entre els quatre esquemes.

Adenocarcinoma HER2 positiu

Els tumors esofagògàstrics presenten una sobreexpressió d'HER2 d'un 20-30%, expressió que és superior en tumors de la UGE i amb histologia intestinal respecte al tipus difús. Basant-se en els bons resultats obtinguts amb trastuzumab en tumors de mama HER2 positius, explora el seu paper en tumors esofagògàstrics.

L'estudi ToGA va aleatoritzar 594 pacients HER2 positius (18,5% de UGE) a quimioteràpia basada en cisplatí-FU o CPC vs la mateixa quimioteràpia amb trastuzumab.¹⁴⁰ Va demostrar augment d'SG amb trastuzumab (13,8 mesos vs 11,1 mesos) i HR 0,74. L'SLP, la taxa i la durada de la resposta també van ser millors amb trastuzumab. Es va trobar una correlació entre el nivell d'expressió de l'HER2 i l'SG, de manera que l'SG va ser més gran en pacients que tenien una alta expressió d'HER2. En el grup d'alta expressió (2+ per a IHQ i FISH+ o 3+ per a IHQ) van tenir una SG de 16 mesos vs 11,8 mesos en les expressions més baixes (0 IHQ i FISH+ o 1+ IHQ i FISH+). No hi va haver diferències en la toxicitat cardíaca entre les dues branques.

Altres autors han investigat diferents esquemes de quimioteràpia associada a trastuzumab amb millor perfil de toxicitat. Una metaanàlisi de 2018 analitza les publicacions sobre aquesta qüestió. Conclou que el doblet d'oxaliplatí amb capecitabina o 5FU amb trastuzumab obté una millor SG que la branca amb trastuzumab de l'estudi ToGA i que la monoteràpia de capecitabina o cisplatí amb trastuzumab té una SG inferior.¹⁴¹ Les comparacions són indirectes entre branques de tractament de diferents estudis amb la branca de trastuzumab de l'estudi ToGA, per la qual cosa les conclusions són una estimació. També es disposa d'una sèrie de casos retrospectiva que inclou diferents localitzacions: gàstric, UGE i adenocarcinoma d'esòfag.^{142(p)}

- S'han investigat altres inhibidors d'HER2 com lapatinib a l'estudi TRIO-013/LOGIC (4% adenocarcinomes d'esòfag i 8,5% adenocarcinomes d'UGE) i el pertuzumab a l'estudi JACOB, però en cap dels dos s'ha demostrat augment de la supervivència global.^{143, 144}

Altres dianes

VEGF

- L'expressió de VEGF en tumors gàstrics s'ha associat a pronòstic més dolent i més agressivitat. L'estudi AVAGAST va avaluar el paper de bevacizumab associat a cisplatí i capecitabina o FU.¹⁴⁵ No va demostrar millor SG. La representació de tumors de la UGE va ser del 13,5%.
- L'assaig fase II NCT01246960, que va estudiar l'associació de QT amb ramucirumab en adenocarcinoma gàstric (22,6%), d'UGE (31%) i d'esòfag (46,4%) va ser negatiu. En una anàlisi preplanejada es va objectivar una SLP feblement favorable en estómac i UGE (HR 0,53; IC 95%, 0,29-0,97; p = 0,036) però no en esòfag (HR 1,10; IC 95% 0,61-1,97; p = 0,746).¹⁴⁶ A l'assaig de fase III Rainfall, que va comparar QT amb QT i ramucirumab es van excloure els adenocarcinomes d'esòfag amb resultats de nou negatius en càncer gàstric i d'UGE.¹⁴⁷ En el nostre entorn, ramucirumab va ser avaluat per part del programa d'harmonització del CatSalut en càncer gàstric i d'UGE i es va considerar com d'ús excepcional.

EGFR

- La sobreexpressió d'EGFR en els adenocarcinomes gastroesofàgics es produeix en un 25-55% i sembla conferir un fenotip més agressiu. L'estudi REAL 3 avalua l'eficàcia d'afegir panitumumab a epirubicina, oxaliplatí i capecitabina.¹⁴⁸ El 39% van ser tumors d'esòfag i el 30,5% tumors de la UEG, la majoria amb malaltia metastàtica. L'SG va ser inferior amb l'addició de panitumumab. En un altre fase III,

l'assaig Power, es va registrar una taxa més alta de mortalitat precoç (dins dels 30 dies posteriors a l'aleatorització), així com un augment de freqüència dels esdeveniments adversos greus relacionats amb la quimioteràpia (SAE), raó per la qual es va suspendre el tractament en el grup amb panitumumab i l'anàlisi no va trobar diferències en supervivència.

- Altres estudis fase 2, com ATTAX3 (panitumumab associat amb DCF), no demostren un benefici afegint un anti-EGFR a l'esquema de quimioteràpia.¹⁴⁹ L'estudi CALGB 80403 (cetuximab associat amb ECF o FOLFOX o irinotecan-cisplatí) compara diferents esquemes de QT afegint a totes les branques cetuximab, per la qual cosa aquest estudi no està dissenyat per respondre si aporta valor afegir cetuximab o no.¹⁵⁰

Immunoteràpia

A l'estudi KEYNOTE 062 es van aleatoritzar 763 pacients (69% amb càncer gàstric i 30% amb adenocarcinomes de la UGE) amb expressió de PD-L1 CPS (puntuació combinada) ≥ 1 en tres branques de tractament: pembrolizumab, pembrolizumab i quimioteràpia o quimioteràpia amb placebo.¹³⁸ L'esquema de quimioteràpia era cisplatí i fluorouracil o capecitabina. Es va concloure que pembrolizumab (P) podria ser igual d'actiu i menys tòxic que la QT com a tractament de primera línia en pacients amb càncer gàstric o de la UGE avançat HER2 negatiu, positiu per a PD-L1 (puntuació combinada [CPS] ≥ 1). Aquest estudi també suggereix que el benefici de P en monoteràpia podria ser més gran en el subgrup de pacients amb CPS ≥ 10 . No obstant això, l'assaig no va demostrar un benefici significatiu amb l'addició de P a la QT vs QT sola. L'estudi va incloure 763 pacients aleatoritzats a rebre P, P/QT (cisplatí i 5-FU o capecitabina) o QT/placebo. El percentatge de càncers CPS ≥ 1 va ser del 36% en el braç P, el 39% en el braç P/QT i el 36% en el braç QT i van presentar MSI el 5% dels tractats amb P, el 7% dels tractats amb P/QT i el 8% dels tractats amb QT. L'estudi tenia dos objectius coprimaris, SG i SLP. El punt més controvertit i destacat va lligat al disseny estadístic. D'una banda, demostrar la no inferioritat de P davant de QT, establint un límit d'1,2. D'altra banda, la superioritat de la combinació de P/QT davant de QT. Una altra crítica a l'estudi és la multiplicitat d'anàlisis practicades, que obliguen a reduir el nivell de significació per a un objectiu concret.

Es va demostrar la no inferioritat de P vs QT en CPS ≥ 1 , SG 10,6 vs 11,1 mesos (HR 0,69, IC 95% 0,68-1,18). Es van constatar les típiques cues de la corba de P davant de QT amb una taxa d'SG a 24 mesos del 27% vs 19%. El resultat va ser més favorable si el CPS era ≥ 10 , però no se'n pot fer una inferència estadística perquè és un model estadístic pas a pas (stepwise) (SG 17,4 mesos per a P vs 10,8 mesos per a QT en aquest subgrup). Els efectes secundaris van ser favorables a la immunoteràpia vs QT, grau 3-4, 16% vs 68%.

L'SG de P-QT vs QT va ser de 12,5 vs 11,1 mesos (HR 0,86, p = 0,046), no significativa per a l'objectiu preestablert. Tampoc es va demostrar superioritat en el grup amb CPS ≥ 10 , 12,3 vs 10,8 mesos (HR 0,85, p = 0,158) ni en SLP. La taxa de respostes va ser més gran per a la combinació amb una diferència de l'11% (48,6% vs 36,8%) en CPS ≥ 1 i del 15% (52,5% vs 36,7%) en CPS ≥ 10 , sense una incidència més alta d'efectes adversos per a la combinació.

En pacients amb tumors amb IMS i CPS ≥ 1 (N = 50), l'SG per a P vs QT va ser, no assolida vs 8,5 mesos (HR 0,29; IC 95%, 0,11-0,81) i per a P-QT vs QT, l'HR va ser 0,37, IC 95% 0,14-0,97. L'SLP va ser major amb P vs QT (HR 0,72; IC 95%: 0,31-1,68) i P-QT vs QT (HR 0,45; IC 95%: 0,18-1,11). La taxa de respostes va ser més alta amb P (57%) i P/QT (65%) que amb QT (37%). La durada de la resposta va ser de 21,2 mesos (P),

no assolida (P-QT) i 7,0 mesos (QT). El benefici clínic va ser substancialment més gran en el petit grup de pacients amb tumors amb IMS.

Per això, tot i els resultats negatius, aquest estudi suggereix que la immunoteràpia és activa en alguns càncers gàstrics i d'UGE, però encara no hem identificat clarament quin és el subgrup que més se'n beneficia.

KEYNOTE-590 és un estudi Fase III amb pembrolizumab que va incloure 749 pacients amb tumors esofàgics i de la UEG Siewert 1 (70% histologia escatosa). Es van aleatoritzar a rebre pembrolizumab i quimioteràpia (cisplatí-fluoruracil) vs quimioteràpia sola. S'hi va observar millor SG, ILP i taxa de resposta amb la combinació independentment del PD-L1 CPS, però un efecte més gran en tumors escatosos amb PD-L1 CPS ≥ 10 .

Població	Pembrolizumab/ QT	QT	HR (p)
PD-L1 RPC ≥ 10	13,5	9,4	0,62 (p < 0,0001)
Tots els pacients	12,4	9,8	0,73 (p < 0,0001)
CECE PD-L1 RPC ≥ 10	13,9	8,8	0,57 (p < 0,0001)
CECE	12,6	9,8	0,72 (p = 0,0006)

RPC = resultat positiu combinat; CECE = carcinoma esofàgic de cèl·lules escatoses.

L'estudi fase 3 Checkmate-649 va aleatoritzar 1.581 pacients amb adenocarcinomes gàstrics (70%), adenocarcinomes esofàgics (12%) i de la UEG (18%), HER-2 negatius, a primera línia amb nivolumab i quimioteràpia (FOLFOX o CAPOX) vs quimioteràpia sola. Va mostrar un benefici en SG de 14,4 vs 11,1 mesos amb la combinació en pacients amb PD-L1 CPS ≥ 5 i va reduir un 29% el risc de mort amb la combinació, HR 0,71 (0,59-0,86), p < 0,0001. En pacients amb PD-L1 CPS ≥ 1 , l'SG va ser de 14 mesos amb la combinació vs 11,3 amb quimioteràpia.¹⁵¹

L'estudi ATTRACTION-4 inclou exclusivament població asiàtica amb adenocarcinomes gàstrics o de la UEG HER-2 negatius i aleatoritza nivolumab i quimioteràpia (oxaliplatí i S-1 o capecitabina). Registra una millor ILP, 10,5, amb la combinació vs 8,3 amb quimioteràpia sola (HR = 0,68; P = 0,0007), sense diferències en SG. No obstant això, és un estudi molt controvertit perquè només el 16,0% dels tumors tenien una expressió de PD-L1 ≥ 1 amb una SG en el braç de QT sola mai assolida abans en aquests tumors, 17,15 mesos vs 17,45 amb QT i nivolumab, HR 0,90 (0,75-1,08), p = 0,257.¹⁵¹

Inhibidors MET

Segons els estudis, fins a un 5% de tumors gastroesofàgics poden amplificar la proteïna MET. La sobreexpressió del factor de creixement de l'hepatòcit (HGF) i el seu receptor MET es correlaciona amb l'agressivitat del tumor, les metàstasis i una supervivència més reduïda. Dos estudis fase III han explorat aquesta via, l'estudi RILOMET-1, amb rilotumumab en associació amb epirubicina, cisplatí i capecitabina, i un altre estudi amb onartuzumab en combinació amb fluorouracil, leucovorina i oxaliplatí. Els dos estudis han tingut resultats negatius.^{152,153}

Pacients fràgils o d'edat avançada amb comorbiditat important

La majoria dels assajos no inclouen pacients fràgils o ancians perquè el benefici de la quimioteràpia en aquests pacients no és clar. En aquests casos es pot plantejar un tractament de quimioteràpia en monoteràpia per evitar al màxim possible els efectes secundaris, d'acord amb diferents estudis fase II que han demostrat taxes de resposta al voltant del 15-25% amb irinotecan o paclitaxel en monoteràpia i de fins a un 40% per a capecitabina, amb supervivències al voltant de 9 mesos. Els assaigs clínics clàssics de càncer gàstric que han comparat fluorouracil en monoteràpia amb cures de suport avançades o amb QT de primera generació han confirmat l'activitat i superioritat d'aquest fàrmac que és, atesa l'eficàcia i seguretat que presenta, l'indicat en pacients fràgils i ancians.¹⁵⁴

L'estudi fase III GO2, sobre càncer gàstric, va analitzar el tractament amb biteràpia en aquesta classe de pacients amb un esquema CAPOX (oxaliplatí + capecitabina) a dosis estàndard, el mateix esquema al 80% de dosi o al 60% de dosi.¹⁵⁵ Va objectivar la no inferioritat respecte a SLP per a la branca del 80% i el 60% de dosi, amb una SG comparable en els tres grups (7,5, 6,7 i 7,6 mesos). La qualitat de vida va ser millor en els esquemes de dosi reduïda.

Altres dianes

Segons l'evidència disponible, no podem recomanar tractament amb altres dianes moleculars (VEGF, EGFR, MET) en primera línia de malaltia metastàtica.

Recomanació en càncer d'esòfag metastàtic, primera línia de tractament

Considereu com a primera opció oferir la inclusió en un assaig clínic sempre que estigui disponible.

Si la situació clínica del pacient ho permet, prioritzeu la combinació de quimioteràpia. Com a primera opció recomanem doblets amb platins i fluoropirimidina: CDDP-5 FU (nivell d'evidència IA). En pacients no candidats a cisplatí, substituïu-lo per carboplatí (nivell d'evidència VC) o FOLFOX (nivell d'evidència IIB). En pacients sense disfàgia valoreu la possibilitat de canviar 5-Fu per capecitabina (nivell d'evidència IA).

Taula 5. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en primera línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
130	Janmaat	Metaanàlisi de 41 estudis aleatoritzats (n = 11.853)	QT o teràpia dirigida + intervenció control vs intervenció control (11 estudis aleatoritzats, n = 1347) QT o teràpia dirigida + millor teràpia de suport (MTS) vs MTS (5 estudis aleatoritzats, 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, aleatoritzat, multicèntric (2003-2006) 20% UGE	FLO (5-Fu 2.600 mg/m ² PIV 24 h, leucovorina 200 mg/m ² , oxaliplatí 85 mg/m ² cada 2 setmanes) (n = 112) FLP (5-Fu 2.000 mg/m ² PIV 24 h i leucovorina 200 mg/m ² setmanal x 6 setmanes; CDDP 50 mg/m ² cada 2 setmanes) (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 hi ha diferències estadístiques Efectes adversos seriosos FLO 9% vs FLP 19% (p = 0,03) Subgrup post-hoc > 65 anys (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, unicèntric, obert	Radioteràpia hipofraccionada 20 Gy en cinc fraccions seguides de quatre cicles de FOLFOX (n = 29)	Millora de la disfàgia 79% Durada de la millora 6,7 mesos Durada de la millora en responedors 12,2 mesos Taxa de resposta endoscòpica 66% Resposta segons PET 52% SG (mesos) 9,9
133	Dank M. Ann Oncol., 2008 V306	Fase III, aleatoritzat (2000-2002) 19,5% UGE	IF (irinotecan 80 mg/m ² , àc. folínic 500 mg/m ² , 5-Fu 2.000 mg/m ² PIV 22 h; 6-7 setmanes) (n = 170) CF (CDDP 100 mg/m ² , 5-Fu 1.000 mg/m ² /dia PIV 24 h dies 1-5; cada 4 setmanes) (n = 163)	Temps fins a la progressió 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 Efectes adversos IF 10,0% vs CF 21,5% p = 0,004

Taula 5. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en primera línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
135	Guimbaud J Clin Oncol, 2014	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert (2005- 2008) 33% UGE	ECX (epirubicina 50 mg/m ² + CDDP 60 mg/m ² dia 1; capecitabina 1 g/m ² /12 h dia 2-15; cada 3 setmanes) (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 setmanes) (n = 207)	Temps fins al fracàs del tractament 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) Taxa de resposta ECX 39,2% vs FOLFIRI 37,8% Toxicitat G3-4 ECX 84% vs FOLFIRI 69% (p < 0,001)
136	Ter Veer E J Natl Cancer Inst, 2016	Metaanàlisi Càncer gastroesofàgic avançat en primera línia	17 règims de QT que contenen: fluoropirimidina (F), platí (cisplatí) (C), oxaliplatí (Ox), taxà (T), antraciclina (A), irinotecan (I), metotrexat (M) 37 comparacions entre règims per a SG (50 estudis, n = 10.249) 29 comparacions entre règims per a SLP (34 estudis, n = 7.795)	Més eficàcia dels doblats amb F vs doblats amb 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) Els triplets amb A (ACF, AFOx, AFM) i triplets TCF no van mostrar benefici vs doblats amb F en SG i SLP. FOxT va mostrar augment 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) i FOx (HR 0,67; IC 95% 0,44-0,99) Increment de toxicitat G3-4: CF vs doblats F, ACF vs FI, TCF vs CF, FOxT vs FOx Els doblats amb F van mostrar més eficàcia i seguretat
138	Cunningham, 2008 (MAGIC)	III CG resecable 40% tumors gàstrics, 34,5% esofàgics, 25,5% UGE	ECF (3 cicles precirurgia i 3 cicles postcirurgia) vs cirurgia sola n = 503	SG (OP) 5 a: 36 vs 23% (p = 0,009) QT preoperatoria millor que cirurgia sola RR 51% CR0 79 vs 69%

Taula 5. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en primera línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
139	Okines Ann Oncol., 2009	Metaanàlisi Càncer gastroesofàgic avançat	Règims amb 5FU vs règims amb capecitabina (CPC) n = 1.318	SG superior amb CPC: 322 vs 285 dies HR: 0,87 (IC 95% 0,77-0,98, p = 0,027). No hi ha diferències en SLP: 199 vs 182 dies HR: 0,91 (IC 95% 0,81-1,02, P = 0,093). TR superior amb 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, aleatoritzat UGE 18,5%	Capecitabina i cisplatí o fluorouracil i cisplatí cada 3 setmanes x 6 cicles, combinats o no amb trastuzumab per via intravenosa n = 594	SG (OP) (13,8 vs 11,1 mesos, 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 mesos, p = 0,0002) SG (13,8 vs 11,1 mesos, p = 0,0046; HR 0,74) IC 95% 0,60-0,91, p = 0,0046
141	Ter Veer E J Cancer, 2018	Metaanàlisi Càncer gastroesofàgic avançat en primera línia	Trastuzumab-Ox-5 FU/CPC vs estàndard ToGA (trastuzumab-cisplatí-5 FU/CPC) Trastuzumab-cisplatí/CPC vs estàndard ToGA Triplets vs estàndard ToGA	SG: 20,7 m vs 16 m. HR 0,75 (IC 95% 0,59-0,99) El doblet d'oxaliplatí mostra millor perfil de toxicitat La monoteràpia i els triplets presenten pitjor SG i més toxicitat Les comparacions són directes entre branques de diferents estudis amb la branca de l'estudi ToGA; les conclusions són una estimació
143	Hecht. J Clin Oncol, 2016	FIII, aleatoritzat, doble cec Adenocarcinoma gastroesofàgic avançat HER2+ en primera línia 4% adenocarcinomes d'esòfag 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 subgrups de pacients asiàtics i < 60 anys.

Taula 5. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en primera línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
144	TaberneroJ Lancet Oncol, 2018 Jacob	FIII, aleatoritzat	Pertuzumab + trastuzumab + CP/CX vs placebo + T + CP/CX n = 780	SG (OP): 17,5 m amb pertuzumab i 14,2 m en el grup control HR 0,84 [95% CI 0,71-1,00] p = 0,057
148	Waddell T. Lancet Oncol., 2013	FIII, aleatoritzat Adenocarcinoma gastroesofàgic avançat en primera línia Esòfag 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) Més incidència de toxicitat: diarrea G3-4 (17% vs 11%), rash (11% vs 1%), mucositis (5% vs 0%) i hipomagnesèmia (5% vs 0%) en el grup experimental, però menys incidència de toxicitat hematològica: neutropènia G ≥ 3 (13% vs 28%)
149	Tebutt ATTAX 3 Br J Cancer, 2016	FII, aleatoritzat, obert	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	Resposta objectiva (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 (seguiment 24 m) 6,9 (QT) vs 6,0 QT + P SG 11,7 (QT) vs 10 QT +P Esdeveniments adversos: infecció de grau 2-3 amb neutròfils normals: (62,1% vs 33,3%) (branca QT + P ↑) 94,6% rash acneïforme en qualsevol grau amb panitumumab (8,1% grau 3)
156	Moheler Power	FIII, aleatoritzat, obert	CF [cisplatí 80 mg/m ² 1 fluorouracil 1.000 mg/m ² /d, 4 dies (n = 73) vs CF + panitumumab (n = 73) (n = 146)	mOS: 10,2 vs 9,4 mesos; HR 1,77, IC 95% (1,06-2,98) p = 0,028 Taxa més alta de mortalitat precoç (dins dels 30 dies posteriors a l'atzar), així com un augment de freqüència dels esdeveniments adversos greus relacionats amb la quimioteràpia (SAE) que produeixen la suspensió del tractament en el grup CFP

Taula 5. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en primera línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
150	Enzinger J Clin Oncol., 2016	Fase II, aleatoritzat 1:1:1	n = 245; n = 222 Adenocarcinoma gàstric (56%) o unió gastroesofàgica (43%) ECF-cetuximab IC-cetuximab FOLFOX-cetuximab Els OP i OS es van calcular per a pacients amb adenocarcinoma. Les anàlisis per a pacients amb tumors escatosos es van fer separadament i es van considerar exploratòries. Dels 222 pacients amb adenocarcinoma, 213 van rebre almenys un cicle de QT i van ser avaluables per a les anàlisis d'eficàcia i seguretat.	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) 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) 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) 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) ECF-C i FOLFOX-C tenen eficàcia similar, però C-FOLFOX va ser més ben tolerat. Si bé les diferències no són significatives, IC-C sembla ser el menys efectiu i el més tòxic dels tres règims de tractament

Taula 5. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en primera línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
157	Shitara K. JAMA Oncol, 2020	Fase III, aleatoritzat 1:1:1, controlat, parcialment cec	n = 763 Adenocarcinoma gàstric (69,1%) o unió gastroesofàgica (30,9%) Pembrolizumab (n = 256) Pembrolizumab-QT (cisplatí-fluorouracil 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] (marge de no inferioritat 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 va ser inferior a QT, amb menys efectes adversos observats. Pembrolizumab o pembrolizumab-QT no va ser superior a QT. Els efectes adversos grau 3-5 relacionats amb el tractament van ser per a Pem 17%, Pem + QT 73% i QT 69%.
158	Catenacci D JAMA Oncol, 2017	Fase III aleatoritzat 1:1, doble cec	n = 609 HER2 negatiu, MET positiu, adenocarcinoma gàstric (69%), unió gastroesofàgica (20%) o esòfag 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 Suspensió precoç a causa de mortalitat més alta en el braç R-ECC

Taula 5. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en primera línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
153	Shah MI JAMA Oncol, 2017	Fase III, aleatoritzat 1:1, doble cec	n = 562 HER2 negatius, MET positius, adenocarcinoma gàstric (77%) o unió gastroesofàgica (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 L'addició d'onartuzumab a FOLFOX en una línia no millora significativament el benefici clínic
155	Hall JCO, 2019	Fase III aleatoritzat 1:1:1, no inferioritat (límit HR per no inferioritat 1,34)	n = 514 Càncer gastroesofàgic oxaliplatí-capecitabina Nivell A dosis plenes (n = 142) Nivell B dosis reducció 80% (n=147) Nivell C dosis reducció 60% (n = 149)	SLP Nivell A 4,9 m vs nivell B 4,1 m vs nivell 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 Nivell A 7,5 m vs nivell B 6,7 m vs nivell C 7,6 m Les dosis reduïdes no van ser inferiors en termes d'SLP i van produir menys toxicitat i millor OTU (<i>overall treatment utility</i>), mesura composta de benefici clínic, tolerabilitat, qualitat de vida i valor per al pacient

2.5.2 Tractament de segona línia

En els pacients amb un càncer refractari o resistent, la resposta/tolerància a platí i fluoropirimidina determina si aquest esquema s'ha de pautar fins a la progressió o si s'ha de passar directament a un esquema dels de segona línia.

El tractament per a pacients refractaris a platí i fluoropirimidina/paclitaxel habitualment distingeix dues categories:

- 1) Pacients amb un càncer localment avançat posttractament radical.
- 2) Pacients amb un càncer estadi IV (M1) després de la progressió a la primera línia en càncer metastàtic d'inici. Aquesta categoria està compresa en l'anterior.

La decisió d'oferir tractament sistèmic oncoespecífic depèn de l'estat funcional del pacient. Els pacients amb ECOG PS ≥ 3 o KPS $< 60\%$ són candidats a tractament simptomàtic exclusivament. Prèviament s'ha d'intentar millorar l'estat nutricional i reavaluar-lo al cap de 2-3 setmanes.

Els assaigs clínics fase III amb quimioteràpia són limitats i les dades que avaluen l'efectivitat clínica són escasses. Les recomanacions de les diferents guies clíniques i societats oncològiques es basen fonamentalment en l'extrapolació de les dades obtingudes en càncer gàstric i de la unió esofagogastrica. A tall d'exemple, en el estudi fase III COUGAR-02 es van incloure 168 pacients amb càncer esofagogastric que havien progressat a platí i fluoropirimidina.¹⁵⁹ El 22% de pacients presentaven càncer d'esòfag (33 pacients), el 32% de la unió gastroesofàgica i el 46% d'estómac. Docetaxel (braç experimental) va millorar l'SG davant el braç control de tractament simptomàtic (5,2 vs 3,6 mesos, HR 0,67; IC 95%: 0,49-0,92, $p = 0,01$). Docetaxel es va associar amb més incidència de neutropènia de grau 3-4 (15 vs 0%), infecció (19% vs 3%) i neutropènia febril (7 vs 0%). En canvi, els pacients que van rebre docetaxel van informar menys dolor ($p = 0,0008$), menys nàusees i vòmits ($p = 0,02$) i menys restrenyiment ($p = 0,02$). La qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) global va ser similar entre els grups ($p = 0,53$). Les mesures de QVRS específiques de la malaltia van mostrar beneficis amb docetaxel: reducció de la disfàgia ($p = 0,02$) i del dolor abdominal ($p = 0,01$). Tot i això, amb les dades d'aquest assaig es manté la incertesa de l'activitat del fàrmac en el subgrup amb CE, HR 0,73 (IC 95%, 0,35-1,52).

L'últim any s'han publicat tres estudis fase III que comparen immunoteràpia (anticossos monoclonals anti-PD-1) davant de quimioteràpia (estudis ATTRACTION-3, KEYNOTE-181 i ESCORT). En el primer estudi (ATTRACTION-3)¹⁶⁰ es van incloure 419 pacients (un 96% d'origen asiàtic) amb carcinoma escatós d'esòfag refractari o intolerant a fluorouracil i platí. Nivolumab, el fàrmac del braç experimental, va millorar l'SG davant de la quimioteràpia estàndard (paclitaxel o docetaxel) triada a criteri de l'investigador (10,9 vs 8,4 mesos). Cal destacar que el benefici va ser independent de l'expressió de PD-L1 i que els efectes adversos van ser inferiors amb nivolumab.

El tractament del carcinoma escatós d'esòfag en progressió a QT amb nivolumab s'associa a respostes duradores i possibilitat de supervivència a llarg termini en un grup de pacients (SG a 3 anys amb nivolumab vs QT, 15,3% vs 8,7%), amb un perfil d'efectes adversos relacionats amb el tractament favorable respecte a la QT (18% vs 63%). Nivolumab està indicat per l'EMA en monoteràpia (240 mg iv en 30 minuts en pauta bisetmanal) en adults amb carcinoma escatós d'esòfag irresecable avançat, recurrent o metastàtic després d'una QT prèvia basada en fluoropirimidina i platí o en pacients que

presenten intolerància o progressió durant aquesta. En aquest context, no hi ha cap altre tractament amb resultats similars i la QT, docetaxel o paclitaxel són menys actius (supervivència més curta), més tòxics i sense evidència basada en un assaig clínic de fase III específic en pacients amb càncer d'esòfag que n'avalí l'ús.

En el segon estudi (KEYNOTE-181) es va avaluar pembrolizumab.¹⁶¹ S'hi van incloure 628 pacients amb càncer d'esòfag de cèl·lules escatoses o adenocarcinoma que havien progressat a una primera línia de tractament. El braç control de quimioteràpia (paclitaxel, docetaxel o irinotecan) va ser a criteri de l'investigador. Els pacients amb càncer PD-L1 CPS ≥ 10 van presentar una millor SG (9,3 vs 6,7 mesos). No obstant això, ni els pacients amb carcinoma de cèl·lules escatoses ni la població global van arribar a l'objectiu preespecificat (vegeu taula). Pel que fa a seguretat, cal destacar que els efectes adversos greus van ser de l'18% amb pembrolizumab i del 41% amb quimioteràpia. Després d'una sol·licitud d'ampliació de dades per part de l'EMA, el laboratori va decidir no continuar donant curs a la sol·licitud d'aprovació a Europa, per la qual cosa no obtindrà l'aprovació a Espanya per a aquesta indicació.

En el tercer estudi (ESCORT), portat a terme en població asiàtica (Xina), es va avaluar camrelizumab (un altre anticòs monoclonal anti-PD-1) en 457 pacients amb càncer d'esòfag de cèl·lules escatoses.¹⁶² La quimioteràpia (docetaxel o irinotecan) triada en el braç control va ser a criteri de l'investigador. L'SG, objectiu principal de l'estudi, va millorar amb camrelizumab (8,3 vs 6,2 mesos) i el benefici va ser independent de l'expressió de PD-L1.

La immunoteràpia en càncer d'esòfag, especialment en el de cèl·lules escatoses i amb expressió de PD-L1, emergeix com una opció potencialment útil. La selecció dels pacients que se'n poden beneficiar més, així com els criteris d'eficiència, hauran de definir el paper d'aquests fàrmacs en el tractament sistèmic pal·liatiu del càncer d'esòfag.

Recomanació en malaltia metastàtica en segona línia o posteriors

Considereu com a primera opció oferir la inclusió en un assaig clínic sempre que estigui disponible.

Primera elecció: paclitaxel, docetaxel (evidència/recomanació IB).

Alternativa en pacients amb neurotoxicitat: irinotecan (evidència/recomanació IIB).

Taula 6. Estudis de càncer d'esòfag metastàtic en segona línia

Ref.	Autor Revista Any	Disseny	Tractaments (n)	Resultats
160	Kato K Lancet Oncol, 2019 ATTRACTION-3	Fase III, aleatoritzat obert, controlat > 1 línia, refractaris o intolerants a fluoropirimidines i platins.	E: nivolumab 240 mg / 14 dia (n = 210) C: paclitaxel SETM o docetaxel /21 dies (n = 209)	SG (OP) (m) (a 17,6 m seguiment) 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 metastàtic	Pembrolizumab 200 mg cada 21 dies (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 (als 6 m) = 16% 95% IC [10-23]
161	Kojima T J Clin Oncol, 2020 Keynote 181	Fase III, obert, avançat i metastàtic	E: pembrolizumab 200 mg cada 21 dies C: paclitaxel SETM o docetaxel cada 21 dies (n = 209)	OS (OP) (NOMÉS ÉS POSITIU EN CPS PDL-1 $\geq$ 10) CPS PDL-1 $\geq$ 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 Escatós 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 $\geq$ 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] Escatós 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, obert, aleatoritzat	E: camrelizumab 180 mg/ m ² dia 1, cada 14 dies (n = 229) C: docetaxel 75 mg/m ² cada 21 dies o irinotecan 180 mg/m ² cada 14 dies (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 Tractament amb RT

D'acord amb les recomanacions de la major part de guies europees i americanes, l'abordatge principal del càncer d'esòfag metastàtic inclou la utilització de quimioteràpia sistèmica sempre que la situació clínica del pacient ho permeti.^{27,69,163} En cas contrari, l'abordatge oncològic es fonamenta en el control de símptomes.

En el càncer d'esòfag metastàtic, la finalitat principal del tractament amb radioteràpia és pal·liar la simptomatologia derivada de la malaltia i millorar la qualitat de vida dels pacients. El símptoma principal que cal tractar és la disfàgia, que en els pacients inoperables és present en un 80-90% de casos. Es tracta de pacients amb una expectativa de vida d'entre 4 i 10 mesos i el tractament ha de ser curt, amb un efecte ràpid i mínimament invasiu.

Hi ha un esforç recent de la comunitat científica per demostrar que la irradiació també té un paper important en el tractament i que aporta un benefici tant pel que fa a control local com a supervivència.

Control de la disfàgia: stent versus radioteràpia

Hi ha dos assaigs aleatoritzats que aborden aquesta qüestió. El primer, SIREC Trial, és un assaig aleatoritzat fase III que recluta 209 pacients de nou centres holandesos afectats de carcinoma inoperable d'esòfag o d'unió esofagogastrica.¹⁶⁴ Es van aleatoritzar a col·locar-los un stent (108) o rebre una dosi única de braquiteràpia de 12 Gy (101). La disfàgia millora més ràpidament col·locant un stent però l'efecte és més durador amb la irradiació. La col·locació d'un stent s'associa a més complicacions (36-33% de 108 versus 21% de 101 amb $p: 0,02$). El cost és similar. No hi ha diferències en supervivència. Els autors es decanten per l'opció de la irradiació, excepte en el subgrup de pacients amb una esperança de vida molt curta (< 3 mesos).

El segon és un assaig aleatoritzat fase III que inclou 65 pacients afectats de carcinoma inoperable d'esòfag o d'unió gastroesofàgica.¹⁶⁵ Es van aleatoritzar a col·locació de stent ($n=28$) o rebre braquiteràpia HDR 7 Gy x 3 sessions en 2-4 setmanes ($n=24$). La qualitat de vida es va mesurar mitjançant qüestionaris estandarditzats a 1, 3, 6, 9 i 12 mesos. La disfàgia va millorar abans amb la col·locació d'un stent ($p < 0,05$), però les escales de qualitat de vida mostren un efecte deleteri amb el pas del temps. L'efecte de la irradiació és produeix més tard (a partir de tres mesos) però els pacients mantenen el guany en qualitat de vida. No hi ha diferències pel que fa a supervivència (120 dies en els dos grups).

S'han publicat tant una extensa revisió de l'abordatge de la disfàgia en el càncer d'esòfag com la Guia Clínica de la Societat Europea d'Endoscòpia Gastrointestinal.^{166,167} En totes dues es fa esment als dos assajos aleatoritzats ja citats i s'arriba a la conclusió que la irradiació assoleix un benefici més llarg en el temps i amb menys complicacions en el control de la disfàgia.

Diverses publicacions, tant prospectives com retrospectives, avaluen enfocaments amb stent, braquiteràpia, radioteràpia externa (l'esquema més utilitzat és 30 Gy en 10 fraccions) i combinacions entre ells.¹⁶⁸⁻¹⁷¹ Tot i no tractar-se d'assaigs aleatoritzats fase III, els tractaments d'irradiació assoleixen una millora més important i més duradora, mentre que la col·locació d'un stent obté benefici les dues primeres setmanes. S'insinua un benefici clínic pel que fa a supervivència en els malalts tractats amb un enfocament combinatiu.

No hi assajos aleatoritzats publicats que comparin irradiació externa amb braquiteràpia en la pal·liació de la disfàgia. De fet, la braquiteràpia està en desús actualment per a aquesta indicació. Cal destacar una publicació recent on es compara irradiació externa en esquema curt (5 fraccions de 4 Gy/sessió) amb la mateixa braquiteràpia emprada a l'assaig SIREC.^{164,172} Es tracta d'un estudi prospectiu multicèntric d'una única cohort de 124 malalts que rep la irradiació externa en esquema curt i es confronta amb la cohort del SIREC. S'objectiva un benefici clínic superior a la cohort d'irradiació externa tant en millora de la disfàgia com en temps fins a la millora. En el seguiment a 6 i 9 mesos, el benefici clínic es manté en les dues cohorts, sense que les diferències siguin estadísticament significatives. No hi ha diferències en supervivència (mitjana de 5 mesos a les dues cohorts) ni en indicació de tractament de rescat. S'objectiva toxicitat severa en el 3% de pacients tractats amb irradiació externa i el 13% de pacients tractats amb braquiteràpia. Els autors conclouen que, a falta d'assajos aleatoritzats ben dissenyats, la irradiació externa no és un tractament inferior a la braquiteràpia en la pal·liació de la disfàgia.

Guany en supervivència: enfocaments amb quimioteràpia i radioteràpia

Dosis de radioteràpia pal·liatives

Hi ha diversos assajos que aborden esquemes combinatius amb quimioteràpia sistèmica i radioteràpia sobre el tumor primari a dosis pal·liatives. L'objectiu és aclarir si es produeix un guany en supervivència.

Es van aleatoritzar 220 pacients a rebre radioquimioteràpia (n=111) o radioteràpia sola (n=109).¹⁷³ Esquemes de radioteràpia: 35 Gy en 15 fraccions (n = 115) o 30 Gy en 10 fraccions (n = 105). Quimioteràpia: CDDP i 5-FU D1-4. Millora en la disfàgia: radioteràpia sola: 35% vs RTQT: 45% (p: 0,13). Supervivència lliure de progressió de la disfàgia: grup CRT: 4,1 mesos vs grup RT sola: 3,4 mesos (p = 0,58). Mitjana de supervivència global: grup CRT 6,9 mesos vs grup RT sola: 6,7 mesos (p = 0,88). El grup CRT presenta més toxicitat gastrointestinal grau 3-4 (36% vs 16%; p: 0,0017). Els autors conclouen que el benefici de la radioquimioteràpia és modest i no significatiu. Aconsellen un tractament amb radioteràpia sola com a opció segura i ben tolerada per tractar la disfàgia.

Anàlisi retrospectiva de 132 malalts afectats de carcinoma esofagogastric estadi IV.¹⁷⁴ Tots són tractats amb quimioteràpia sistèmica d'inducció durant tres mesos (EOX, ECX, platí/FP, platí/FP i trastuzumab). Del subgrup de malalts que presenta resposta o malaltia estable, una part rep radioteràpia a dosis pal·liatives (20 Gy en 5 sessions o 30 Gy en 10 sessions) i una altra continua la quimioteràpia. S'objectiva un guany en SG i SLP en el grup que inclou radioteràpia seqüencial. La utilització de l'enfocament combinatiu és un predictor independent d'SG en l'anàlisi multivariant (independentment de la localització del tumor primari o el tipus de malaltia metastàtica). Crida l'atenció una tendència a la significància estadística (p = 0,08) dels malalts tractats amb dosis biològiques equivalents altes (>20 Gy en 5 fraccions). S'arriba a la conclusió que els resultats obtinguts s'han de tenir presents en futurs assajos aleatoritzats.

Amb relació a les dosis de radioteràpia pal·liatives, destaca la publicació on s'analitzen de forma retrospectiva tres esquemes de radioteràpia diferents: 20 Gy en 5 fraccions, 30 Gy en 10 fraccions i 39 Gy en 13 fraccions i el seu impacte en la supervivència.¹⁷⁵ Són 205 malalts estudiats entre els anys 2009 i 2015. S'objectiva una millora de la simptomatologia local (disfàgia, dolor o hemorràgia) en el 72,2% de malalts, sense diferències entre els tres esquemes de tractament (p = 0,45). La mitjana d'SG de tot el grup és de 6,2 mesos (4,6 mesos en el grup de 20 Gy, 5,2 mesos en el de 30 Gy i 9,7 mesos en el de

39 Gy). L'únic factor pronòstic que demostra influir en el temps a la indicació de tractament de rescat és l'esquema d'irradiació emprat. En comparació amb l'esquema de 20 Gy, resulten unes HR de 0,50 i 0,27 en els esquemes de 30 i 39 Gy. Els autors conclouen que els tres esquemes de tractament obtenen un benefici clínic similar, però que els esquemes més llargs s'associen a temps més llargs lliures de progressió clínica. D'aquesta manera s'arriba a la conclusió que l'esquema de tractament s'hauria de seleccionar en funció de l'esperança de vida del pacient.

Escalada de dosi

Una publicació recent aborda la irradiació del tumor primari a dosis radicals en el carcinoma esofagògàstic estadi IV. Es tracta d'un estudi observacional de cohorts que inclou malalts del Registre NCDB americà entre 2004 i 2012.¹⁷⁶ Són casos nous metastàtics tractats amb quimioteràpia sistèmica de primera línia. D'un total de 12.683 malalts, 7.274 reben quimioteràpia sola, 2.983 són tractats amb radioteràpia a dosis pal·liatives (< 50,40 Gy) i 2.426 a dosis radicals (de 50,40 Gy o superiors). Es mesuren les mitjanes de supervivència i el grup de QT i RT a altes dosis és el que presenta un benefici més gran: QT i RT a altes dosis 11,2 mesos vs QT sola 8,4 mesos vs QT i RT pal·liativa 7,6 mesos. Aquest benefici es manté amb el pas del temps (3, 6 i 12 mesos) i és independent del subtipus histològic. Els autors conclouen que la irradiació a dosis radicals del tumor primari confereix més control local de la malaltia i que aquest fet té una influència en el pronòstic d'aquests malalts metastàtics.

Un estudi prospectiu fase II aleatoritza els malalts a rebre quimioteràpia sola basada en platí i docetaxel vs radioquimioteràpia concomitant a dosis radicals sobre el tumor primari (50-60 Gy en 25-30 fraccions).¹⁷⁷ L'objectiu primari és la supervivència global. Es aleatoritzen un total de 60 pacients (30 a cada branca) i el resultat és: supervivència mitjana 9,3 vs 4,7 mesos a favor del grup de CRT concomitant ($p = 0,021$); supervivència lliure de progressió: 18,3 vs 10,2 mesos a favor del grup de CRT concomitant ($p = 0,001$); toxicitat: no hi ha diferències tret de neutropènia grau 3-4, més freqüent en el grup CRT: 33,3% vs 20%; $p < 0,05$.

També hi ha propostes on es considera la irradiació de les metàstasis. És el cas de l'anàlisi retrospectiva on s'inclouen carcinomes escatosos i adenocarcinomes esofàgics estadi IV de 3 o menys metàstasis.¹⁷⁸ Hi ha dos grups de malalts, un que rep quimioteràpia sola basada en platí i paclitaxel i l'altre radioquimioteràpia amb irradiació del tumor primari (50 Gy a 2 Gy/dia en 25 sessions) i de les metàstasis (45 Gy a 3 Gy/dia en 15 sessions). En total són 461 pacients, 196 dels quals reben CRT i 265 QT sola. La major part de casos són carcinomes escatosos (97%). El grup de tractament combinat presenta guany tant en supervivència lliure de progressió (8,7 vs 7,3 mesos, $p = 0,02$) com una tendència a millorar la supervivència global (16,8 vs 14,8 mesos, $p = 0,056$). Amb relació a la millora de la disfàgia, també resulta més beneficiat el grup del tractament combinat (78,5% vs 61,5%, $p = 0,014$). S'arriba a la conclusió que la irradiació tant del tumor primari com de les oligometàstasis es tradueix en un guany en supervivència modest però que s'ha de tenir present en futurs assajos.

En un assaig prospectiu fase II de malalts amb un màxim de 3 metàstasis (de fins a 3 cm) que tenen la malaltia primària controlada després de rebre un tractament radical es fa una aproximació a la irradiació estereotàctica de les metàstasis de pacients amb carcinoma escatós d'esòfag estadi IV. Els malalts reben primer la SBRT de les lesions metastàtiques (l'esquema preferit és 48 Gy en fraccions diàries de 8 Gy o 40 Gy en 5 fraccions).¹⁷⁹ En resulta una supervivència global de 24,6 mesos amb només un cas de toxicitat grau 3.

Conclusions

El tractament d'elecció del càncer esofàgic o d'unió esofagogastrica estadi IV continua sent la quimioteràpia.

La radioteràpia és el tractament d'elecció per pal·liar la simptomatologia local (disfàgia, dolor, hemorràgia). Amb relació a la disfàgia, considerem que és preferible la irradiació a la col·locació d'un stent, tret que el pronòstic del pacient sigui inferior a 3 mesos.

Les publicacions recents utilitzen majoritàriament la irradiació externa a dosis pal·liatives. De fet, l'enfocament amb irradiació externa no és un tractament inferior al braquiteràpic, és menys invasiu i s'associa a menys complicacions. Els esquemes de 20 Gy en 5 fraccions o 30 Gy en 10 fraccions són els d'elecció.

Tot i que no s'han publicat assajos aleatoritzats ben dissenyats, l'evidència actual indica que la irradiació del tumor primari té un paper important tant en control local com en la supervivència en pacients amb resposta inicial satisfactòria a la quimioteràpia. En aquest subgrup de malalts, publicacions recents defensen la conveniència d'emprar un abordatge amb dosis radicals (superiors o iguals a 50,40 Gy) sobre el tumor primari i fins i tot irradiar les oligometàstasis a dosis pal·liatives, però amb dosis biològiques equivalents altes. La nostra recomanació, a falta d'una evidència més clara, és individualitzar la indicació en aquest subgrup de malalts.

3. Suport nutricional en el pacient amb càncer d'esòfag

El càncer d'esòfag és un dels que té més repercussió en l'estat nutricional. La prevalença de desnutrició en els pacients pot ser molt variable, depenent de l'estadi de la malaltia en què es troben. L'estudi NUPAC, dissenyat per determinar la prevalença de desnutrició en el càncer, observa una prevalença de desnutrició del 57,7% en el càncer d'esòfag a Espanya.¹⁸⁰ Les conseqüències de la desnutrició en els pacients amb càncer són ben conegudes i van des d'un augment de la toxicitat en els tractaments, una qualitat de vida més dolenta i un impacte negatiu en la supervivència fins a un increment dels ingressos hospitalaris i els costos sanitaris.¹⁸¹

En la malnutrició del pacient de càncer es poden trobar diverses alteracions que interactuen entre si: la ingesta oral inadequada causada per la disfàgia, l'anorèxia o els efectes dels tractaments, factors que ocasionen pèrdua de pes, disminució de la massa muscular amb impacte negatiu en la capacitat funcional i la qualitat de vida i síndrome d'inflamació sistèmica amb afectació de les rutes metabòliques de proteïnes, greixos i carbohidrats.^{182,183}

També és conegut l'impacte negatiu de la síndrome d'anorèxia-caquèxia induïda pel tumor en la tolerància i la resposta als tractaments oncoespecífics. S'ha observat que l'estat de desnutrició pot produir canvis en la farmacocinètica i la farmacodinàmica dels fàrmacs i produir alteracions en l'absorció, la unió a proteïnes o l'eliminació renal o hepàtica d'aquests. D'altra banda, una pèrdua important de pes pot repercutir negativament en el PS de l'individu i determinar una reducció de dosis dels tractaments oncoespecífics planificats i, en conseqüència, una probable reducció de l'efecte antitumoral d'aquests.^{181,184}

En aquest sentit, es consideren indicadors pronòstics independents de mortalitat una pèrdua de pes superior al 2,75% per mes, un PS baix, una PCR elevada > 5 mg/l o un estadi tumoral avançat.¹⁸⁵ Aquestes dades han estat corroborades per estudis posteriors i han demostrat que percentatges de pèrdua de pes més elevats i índexs de massa corporal més baixos donen lloc a una supervivència més reduïda.¹⁸⁶

El fet que l'estat nutricional estigui associat al resultat del tractament implica que el cribratge i l'avaluació de l'estat nutricional han de constituir una part important de l'atenció al pacient oncològic des de l'inici del tractament antineoplàstic.¹⁸⁷ L'objectiu de l'avaluació i la intervenció nutricional en el càncer d'esòfag és mantenir o restablir l'estat nutricional i minimitzar els efectes adversos dels tractaments antitumorals. Un suport nutricional precoç i intensiu, des del diagnòstic i durant el tractament, permet reduir la pèrdua de pes abans, durant i després del tractament. En aquest sentit, afavoreix el compliment de la teràpia sense condicionar una possible modificació o la continuïtat d'aquesta a causa de malnutrició, la qual cosa pot ser determinant per al temps de remissió, la resposta global i la supervivència.

3.1 Cribratge nutricional

Les guies de la Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabolisme i de la Societat Americana de Nutrició Enteral i Parenteral (ESPEN i ASPEN, respectivament) recomanen el cribratge nutricional de tots els pacients oncològics inicialment i de forma precoç. Si el resultat és negatiu s'ha de repetir regularment i si és positiu fer una avaluació completa i una intervenció nutricional.^{182,188}

L'experiència demostra que freqüentment el cribratge nutricional dels pacients, tant hospitalitzats com ambulatoris, no es duu a terme per falta de temps o per la dificultat de practicar-lo i interpretar-lo, cosa que comporta un retard en el diagnòstic i el tractament nutricional. En aquest sentit es recomana que els mètodes de cribratge nutricional en pacients oncològics siguin fàcils i ràpids, de manera que els puguin dur a terme professionals sanitaris no familiaritzats amb la nutrició i que incloguin aspectes clínics com l'índex de massa corporal, la pèrdua de pes no intencionada i els canvis en la ingesta alimentària. No hi ha consens sobre quin mètode de cribratge s'ha d'utilitzar. Cal utilitzar un mètode validat i freqüentment es recorre al Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), al Malnutrition Screening Tool (MST) i al NUTRISCORE per buscar una combinació de dades qualitatives i quantitatives que permeti obtenir una puntuació global del risc de malnutrició.¹⁸⁹ En els casos que han de rebre tractament amb QT/RT en les diferents modalitats s'aconsella utilitzar el NUTRISCORE (annex 3).

Els quatre punts que considera el formulari són:

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

La positivitat (puntuació ≥ 5) implica la necessitat d'una interconsulta amb el servei de nutrició per practicar una valoració nutricional completa.

3.2. Avaluació nutricional

La valoració de l'estat nutricional permet establir el tipus i grau de desnutrició existent. D'acord amb les guies ESPEN sobre nutrició del pacient de càncer, és altament recomanable dur a terme valoracions nutricionals periòdiques amb la intenció de practicar una intervenció nutricional precoç en aquells pacients oncològics que presentin un dèficit nutricional.¹⁸³ La valoració nutricional inicial requereix una revisió de la història mèdica i social del pacient, la medicació actual, l'històric de canvis de pes, la història dietètica i altres símptomes que puguin tenir un impacte en l'estat nutricional (disfàgia, odinofàgia, nàusees, vòmits, diarrea, mucositis, etc.). També ha d'incloure una valoració de les mesures antropomètriques i de la composició corporal i funcional. Les determinacions analítiques haurien de preveure paràmetres d'inflamació sistèmica com la PCR i l'albumina.

La valoració global subjectiva generada pel pacient (VGS-GP) es considera una eina nutricional àmpliament reconeguda i validada per al pacient oncològic. L'ha de dur a terme un membre de l'equip de nutrició.¹⁹⁰ L'estimació de la despesa energètica es pot fer mitjançant equacions predictives amb correccions segons el nivell d'activitat. La despesa energètica total també pot ser estimada al voltant de 25-30 kcal/kg/d. Les necessitats proteiques no estan ben determinades però se situen entre 1,2-1,5 g/kg/d i en algunes situacions poden arribar a 2 g/kg/d.

3.3. Intervenció nutricional

La intervenció nutricional es basa en l'algoritme d'intervenció nutricional (annex 4) que consta de tres punts:

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

El càncer d'esòfag es considera d'alt risc nutricional ateses les manifestacions pròpies de la malaltia (disfàgia, regurgitació, vòmits...) i la toxicitat del tractament oncoespecífic amb QT i RT (nàusees, vòmits, anorèxia, disfàgia, odinofàgia, diarrees...) que poden tenir un efecte negatiu en la ingesta. El primer pas en la intervenció nutricional és el consell dietètic per ajudar a controlar els símptomes i estimular la ingesta energètica i proteica amb aliments i líquids més ben tolerats sempre que la ingesta oral sigui viable. La nutrició artificial està indicada si el pacient és incapaç de mantenir una ingesta adequada malgrat el consell dietètic i la suplementació nutricional (ingesta < 60% de les necessitats durant 1-2 setmanes o ingesta pràcticament nul·la durant una setmana). En cas de necessitar nutrició artificial s'ha d'indicar com a primera opció la nutrició enteral, mentre que la nutrició parenteral s'ha de reservar per quan aquesta opció no és possible. Els malalts desnodrits o en dejunis prolongats s'han de sotmetre a una renutrició progressiva, independentment de la via utilitzada, per evitar la síndrome de realimentació.^{187,191,192}

Les guies ESPEN de nutrició i càncer recomanen amb un grau d'evidència elevat incrementar o mantenir el nivell d'activitat física tant amb exercici aeròbic com de resistència per optimitzar la massa muscular i la capacitat funcional i metabòlica.¹⁸²

3.3.1. Tipus d'intervenció nutricional

Consell dietètic

Fins a un 80% dels casos de càncer d'esòfag s'associen a una pèrdua de pes involuntària del 10-15% derivada de la reducció de la ingesta a causa de la disfàgia que presenten molt sovint aquests pacients. D'altra banda, hi ha altres factors com la síndrome caquèxia-anorèxia tumoral que poden incidir en els requeriments nutricionals dels pacients, motiu pel qual cal individualitzar i adaptar les recomanacions dietètiques a la situació i els hàbits nutricionals de cada pacient per millorar l'adherència al tractament. La clau del consell nutricional és transmetre al pacient els objectius i els motius de les recomanacions nutricionals i animar-lo perquè introdueixi els canvis necessaris per adaptar-se a la simptomatologia i a les necessitats nutricionals de la malaltia. S'han d'evitar els consells dietètics no basats en l'evidència científica ja que el benefici que poden produir no està demostrat i, en canvi, poden comportar restriccions innecessàries que potencïin la malnutrició i suposin un cost econòmic elevat. El benefici del consell dietètic és prolongat en el vessant nutricional i de qualitat de vida i s'ha demostrat en diversos estudis que inclouen pacients amb càncer de diferents localitzacions. Aquest efecte es podria extrapolar als pacients amb càncer d'esòfag.^{183,193,194}

Suplementació nutricional

Té com a finalitat complementar la dieta oral per cobrir la totalitat de les necessitats energètiques. Les recomanacions de les guies ESPEN indiquen que si la ingesta oral del pacient se situa entre el 50-75% de les seves necessitats és recomanable iniciar suplementos nutricionals per via oral.¹⁸³ Malgrat això, no s'ha establert una recomanació clara sobre quin tipus de suplementos són els més indicats per cobrir les necessitats nutricionals. Tanmateix, generalment es recomana l'ús de fórmules hipercalòriques normoproteiques o hiperproteiques de volum més reduït, segons les necessitats i la tolerància del pacient. Alguns estudis que avaluen els beneficis d'associar suplementos nutricionals orals al consell dietètic han mostrat millors resultats nutricionals (augment de pes, augment d'IMC o millors puntuacions en el test de valoració).¹⁹⁵

Nutrició enteral

La nutrició enteral està indicada en pacients amb incapacitat per cobrir almenys el 60% de les seves necessitats nutricionals per via oral i en els quals la via digestiva sigui funcional. En els pacients amb càncer d'esòfag la via d'accés al tub digestiu és una sonda nasoentèrica o una ostomia de nutrició, segons la clínica que presentin i l'opció terapèutica plantejada.

En els pacients en tractament radical (QT/RT) que no aconsegueixen cobrir les seves necessitats per via oral són candidats a la col·locació d'una sonda nasogàstrica. En alguns grups es planteja la possibilitat de col·locació d'una gastrostomia de forma profilàctica atesa l'elevada toxicitat del tractament en forma de mucositis i empitjorament de l'aportació energètica i proteica.¹⁹⁶

Els pacients als quals s'ha col·locat una jejunostomia d'alimentació en l'acte quirúrgic es recomana mantenir-la fins a assolir les necessitats nutricionals per via oral.

Durant el tractament adjuvant, l'alimentació oral es pot complementar amb nutrició enteral en cas que s'hagi col·locat una sonda al pacient en l'acte quirúrgic. L'elecció de la fórmula depèn de les necessitats del pacient i pot ser administrada en perfusió contínua o de forma cíclica.

Nutrició parenteral

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

3.3.2 Intervenció nutricional segons la intenció del tractament

Tractament radical amb QT/RT

En el càncer d'esòfag avançat, la disfàgia i el tractament radical amb QT i RT són la causa principal de deteriorament de l'estat nutricional dels pacients. La disfàgia, no solament com a conseqüència de la malaltia sinó també per la toxicitat associada als tractaments a curt i llarg termini, és la causa principal de desnutrició. Els que no cobreixen les necessitats nutricionals són candidats a col·locació d'una sonda nasogàstrica. Una opció controvertida per al suport nutricional en aquests pacients és la col·locació d'una gastrostomia profilàctica. La col·locació de gastrostomia en els pacients sotmesos a tractament de QT/RT radical pot suposar una millora en el compliment del tractament proposat així com de l'estat nutricional. En aquest sentit, un estudi en pacients amb càncer d'esòfag en tractament amb QT/RT radical als quals es col·locava una gastrostomia endoscòpica percutània va mostrar que el percentatge de pacients que completaven el tractament QT/RT proposat eren el 70% dels casos, comparat amb un 36% en el grup sense gastrostomia.¹⁹⁶

Tractament neoadjuvant

Durant el tractament neoadjuvant s'ha d'oferir consell dietètic i/o suplementació nutricional ajustats als símptomes i establir un control periòdic per facilitar la continuïtat del tractament. No està indicada la nutrició enteral de forma rutinària en els pacients que reben tractament neoadjuvant, però en cas que abans d'iniciar-lo presentin disfàgia greu cal valorar la col·locació d'una via d'accés al tub digestiu amb una ostomia o una sonda nasoentèrica. Els pacients en tractament QT/RT neoadjuvant que han de ser sotmesos a tractament quirúrgic, així com els que reben tractament quirúrgic directament, són candidats a seguir el programa de recuperació intensiva multimodal (RICA), que inclou una valoració nutricional preoperatòria (VGS + analítica preoperatòria amb albúmina), ingesta de solucions de carbohidrats i iniciar la nutrició de forma precoç.¹⁹⁷

Els pacients que han de ser sotmesos a cirurgia han de mantenir el suport nutricional iniciat i/o rebre una suplementació pre i postoperatòria amb una fórmula immunomoduladora enriquida amb àcids grassos $\omega 3$, arginina i nucleòtids, amb un grau de recomanació important i un alt nivell d'evidència en els malalts amb criteris de desnutrició, d'acord amb les guies clíniques de les societats europea i americana de nutrició (ESPEN i ASPEN).^{188,198}

Seguint aquestes recomanacions, els pacients han d'iniciar la nutrició enteral precoçment per jejunostomia o sonda nasoentèrica segons la pràctica de cada centre. En el postoperatori, tots els malalts es poden beneficiar del tractament amb fórmula immunomoduladora durant un període mínim de set dies.^{187,199}

Tractament adjuvant

El tractament adjuvant en el càncer d'esòfag es considera de forma individualitzada segons les característiques dels pacients. Per tant, el suport nutricional en aquesta fase depèn de si el pacient té col·locada una via d'accés al tub digestiu (jejunostomia) o no. En cas de mantenir una jejunostomia des de l'acte quirúrgic es pot utilitzar com a suport parcial o total de tractament nutricional. En cas de no disposar d'accés al tub digestiu s'ha d'administrar una suplementació nutricional per via oral.

Tractament pal·liatiu

En els pacients en tractament oncoespecífic pal·liatiu, la intervenció nutricional depèn del grau de tolerància alimentària. Habitualment es fa ús del consell dietètic i de la suplementació nutricional. Cal considerar les vies de nutrició artificial amb sonda nasoentèrica, gastrostomia o jejunostomia en el cas que el pacient ja disposi d'una via d'accés.

Als pacients amb CE de localització al terç mitjà o inferior que no són candidats a rebre tractament oncoespecífic si presenten disfàgia obstructiva greu i no presenten compromís de la via respiratòria se'ls pot oferir la col·locació d'una pròtesi esofàgica amb l'objectiu de mantenir la via oral. En els casos amb localització cervical o infiltració de la via respiratòria s'ha de valorar la col·locació d'una sonda nasogàstrica vs gastrostomia en funció de la supervivència estimada. En la fase terminal de la malaltia, si el símptoma principal és la disfàgia s'ha de valorar el tractament simptomàtic amb fàrmacs com ara corticoides i dieta amb textura modificada i adaptada a les necessitats individuals.

4. Cures i atenció de suport en el càncer d'esòfag

4.1. Cures d'infermeria en el càncer d'esòfag

La infermera clínica de càncer d'esòfag, com a part de l'equip multidisciplinari, té un paper fonamental en el tractament del pacient i és la persona de referència per a aquest i per a la seva família. Proporciona atenció integral i continuïtat en les cures durant tot el procés oncològic i el seu rol inclou suport assistencial i funcions de gestió. Per aquest motiu, el paper de la infermera és imprescindible en l'assistència a aquest tipus de pacients.

4.1.1 Rol assistencial

Tots els pacients candidats a tractament de QT i/o RT són citats a una primera visita amb la infermera, en la qual es porta a terme l'acollida, que inclou la presentació de la institució i de l'equip integrant de la unitat, així com l'explicació de les seves funcions. El pacient i la família són informats dels circuits i telèfons de suport on poden contactar davant l'aparició de símptomes o qualsevol dubte que els pugui sorgir.

A més, es fa una valoració integral del pacient i de la família, tenint en compte aspectes emocionals, sociofamiliars (valoració del suport social i/o familiar i de la qualitat d'aquest suport) i nutricionals. En cas necessari, el pacient és derivat a diferents serveis: psicooncologia, treball social, nutrició, deshabituació tabàquica, etc.

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

Visites de seguiment

Durant les visites de seguiment del pacient es monitoren els símptomes relacionats amb la toxicitat associada al tractament i s'assessora el pacient i la família perquè els pugui controlar i actuar correctament. Es fa el control i seguiment (presencial o telefònic) del pacient. Aquestes visites inclouen cures i atencions específiques de ferides quirúrgiques i ostomies d'alimentació (gastrostomia i jejunostomia), així com educació sanitària del pacient i la família sobre aquests aspectes, per fomentar la seva autonomia.

4.1.2. Rol de gestió

Les funcions de gestió durant el procés oncològic inclouen diferents activitats, entre les quals destaquen la gestió de casos del comitè, l'agilització del procés diagnòstic/estadificació (control de programació i proves i visites en els terminis previstos per tal d'evitar duplicitats i retard en el diagnòstic), la coordinació dels plans de cures, la gestió d'accessos venosos centrals i la connexió entre els diferents serveis de l'hospital i extrahospitalaris.

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

4.2. Atenció pal·liativa en càncer d'esòfag

Els pacients amb càncer es poden beneficiar d'una atenció pal·liativa, independentment del seu pronòstic i del moment evolutiu en què es troba la malaltia.²⁰⁰ Aquests pacients i les seves famílies experimenten grans canvis físics i psicosocials durant el tractament que produeixen un gran impacte negatiu en la seva qualitat de vida i, fins i tot, en la supervivència.²⁰¹

Diversos estudis de medicina pal·liativa i recomanacions de les principals guies de pràctica clínica en oncologia recomanen la integració **d'equips interdisciplinaris específics en cures pal·liatives** a l'atenció del pacient amb malaltia oncològica independentment de que està portant a terme el tractament oncoespecífic actiu. Aquests equips complementen i beneficien l'atenció estàndard oncològica.²⁰²

Alguns estudis, entre els quals es troba el de Temel et al., han reportat el benefici de la intervenció de cures pal·liatives de forma precoç en la millora de la qualitat de vida, el control de símptomes físics i psicològics així com l'augment de la supervivència respecte als pacients que reben atenció oncològica estàndard, però es requereixen més estudis per valorar l'efecte de la intervenció de cures pal·liatives en la supervivència.²⁰¹⁻²⁰⁴

El càncer d'esòfag és el vuitè càncer més comú a tot el món. Aproximadament el 50-60% dels pacients presenten malaltia avançada en el moment del diagnòstic en forma de malaltia localment avançada amb invasió d'estructures adjacents, malaltia ganglionar extensa o malaltia metastàtica, amb un nombre elevat de pacients que moriran durant els sis mesos següents al diagnòstic de la malaltia.^{205,206}

D'acord amb tot allò que s'ha esmentat més amunt, es proposa la derivació a un equip de cures pal·liatives si es compleix algun dels criteris següents:

- Pacient tributari de tractament de suport.
- Pacient amb malaltia metastàtica.
- Pacient amb malaltia no metastàtica segons la simptomatologia derivada de la neoplàsia o les seqüeles dels tractament rebuts.
- Necessitat de recurs sociosanitari: atenció domiciliària per un equip especialitzat en cures pal·liatives (PADES) o centre sociosanitari.

Control de símptomes en el pacient amb càncer d'esòfag

El pacient ha de ser atès mitjançant una **avaluació multidimensional** que inclou la dimensió física (cognitiva, corporal, estètica), emocional (afectiva, comunicativa), espiritual (ètica, espiritual/religiosa) i social (família, entorn social i cultural, recursos econòmics). En cadascuna d'aquestes dimensions hi ha diversos professionals implicats que treballaran de forma interdisciplinària amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida del pacient i l'atenció a la seva família.²⁰⁷

La finalitat d'aquesta intervenció és identificar les necessitats del pacient i la família, definir uns objectius terapèutics realistes per tal d'elaborar un pla terapèutic de forma consensuada amb el pacient, afavorir el procés d'informació sobre el diagnòstic i l'evolució de la malaltia així com facilitar la participació del pacient en la **presa de decisions compartides** davant les possibilitats terapèutiques tractades amb els diferents especialistes implicats en el procés d'atenció.¹⁷²

En aquesta avaluació es dedica especial atenció al control de símptomes físics derivats de la malaltia o dels tractaments rebuts. La disfàgia és una manifestació molt específica, freqüent i que afecta la qualitat de vida dels pacients amb aquest tipus de neoplàsia. L'abordatge multidisciplinari és essencial per a valorar quin dels diferents tractaments pal·liatius és el més adequat en cada cas (vegeu apartat "2.5.3. Tractament amb RDT").²⁰⁸

En l'abordatge dels símptomes i, concretament, els que requereixin un tractament invasiu, les decisions s'han de prendre tenint en compte el pronòstic de vida i atenent les preferències, valors i creences del pacient.²⁰⁹

5. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats

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

Indicadors de procés

1. Interval de sol·licitud de la primera visita a OM i/o OR < 7 dies.
2. Interval entre fi RT/QT i cirurgia.
3. Interval entre la primera visita i l'inici del tractament en malalts amb bon estat nutricional.
4. Percentatge de pacients amb valoració nutricional inicial.
5. Percentatge de pacients revisats en comitè abans d'iniciar el tractament i abans de la cirurgia.
6. Percentatge de pacients en TNM especificat.

Indicadors de resultat

1. Taxa de cirurgia R0.
2. Taxa de recaiguda locoregional o a distància.
3. Morbiditat i mortalitat postquirúrgica a 30 dies.
4. Supervivència a 1, 3 i 5 anys.
5. Percentatge de pacients que completen el tractament neoadjuvant.
6. Percentatge de pacients que completen el tractament radical.
7. Percentatge de pacients que segueixen l'algoritme terapèutic proposat a la ICO-ICSPraxi (> 90%).

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

Finalment, es considera que caldrà fer una revisió i actualització de les recomanacions de la present ICO-ICSPraxi cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària. S'hauran d'aplicar els mateixos criteris utilitzats per crear-la.

Professionals als quals va dirigida la guia

Professionals de l'ICO i del ICS, oncòlegs mèdics, oncòlegs radioteràpics, facultatius de pal·liatius, infermeres, farmacèutics, dietistes-nutricionistes i endocrinòlegs tant dels centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

Data d'edició o de l'última actualització

1a edició.

Data de revisió interna: gener de 2021.

Data de revisió externa: 26 abril de 2021

Data d'edició: octubre 2021

Previsió sobre l'actualització de la guia

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

6. Annexos

Annex 1. Seguiment

Mes	Visita/Exploració física	Perfil bioquímic oncològic 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

*Sol·liciteu una TSH en pacients tractats amb irradiació de l'esòfag cervical i toràcic superior.

Endoscòpia en malalts rescatables o amb sospita clínica d'estenosi posttractament.

PET:

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

Annex 2. Esquemes de tractament

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Esquema CF (neoadjuvència i tractament radical) RT	Cisplatí 75-80 mg/m ² EV Fluorouracil 4.000 mg/m ² EV IC 4-5 dies (1.000-800 mg/m ² /dia) 50,4 Gy en 28 fraccions d'1,8 Gy	Cada 3-4 setmanes
Esquema carbo-paclitaxel (neoadjuvència i tractament radical) RT	Carboplatí AUC 2 Paclitaxel 50 mg/m ² EV 41,4 Gy en 23 fraccions d'1,8 Gy	Setmanal
Esquema CF setmanal (neoadjuvència) RT	Cisplatí 30 mg/m ² /dia, dies 1, 8 i 15 5FU 30 mg/m ² (infusió contínua de l'1 al 21) RT hiperfraccionada 45 Gy en 30 fraccions d'1,5 Gy, 2 fraccions al dia amb un interval mínim de 6 h durant 3 setmanes	Cada 3 setmanes
FOLFOX (radical i metastàtic)	O 85 mg/m ² dia 1 FU 400 mg/m ² dia 1 FU 400 mg/m ² dia 1 FU 2.400 mg/m ² 46 h (En el tractament radical es combina amb RDT 50,4 Gy en 28 fraccions d'1,8 Gy)	Cada 2 setmanes
Esquema CF malaltia metastàtica	Cisplatí 75-80 mg/m ² EV Fluorouracil 4.000 mg/m ² EV IC 4-5 dies (1.000-800 mg/m ² /dia)	Cada 3 setmanes
Esquema CBDCA-5-FU malaltia metastàtica	Carboplatí 5 AUC Fluorouracil 4.000 mg/m ² EV IC 4-5 dies (1.000-800 mg/m ² /dia)	Cada 3 setmanes
Docetaxel malaltia metastàtica	Docetaxel 75 mg/m ²	Cada 3 setmanes
Irinotecan malaltia metastàtica	Docetaxel 150 mg/m ²	Cada 2 setmanes

Annex 3. NUTRISCORE

Apliqueu el nou mètode de cribatge al pacient (0-9 punts).

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

- No 0
- No n'estic segur 2

Sí. Quants quilos ha perdut?

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

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

- No 0
- Sí 1

Localització/Neoplàsia	Risc nutricional	Puntuació
Cap i coll, tracte digestiu superior, esòfag, gàstric, pàncrees, intestinal, limfomes que comprometen el tub digestiu	Alt*	+2
Pulmó, abdomen i pelvis, hepàtic, biliar, renal, ovari, endometri	Mitjà	+1
Mama, sistema nerviós central, bufeta, pròstata, colorectal, leucèmies, altres limfomes, altres	Baix	+0

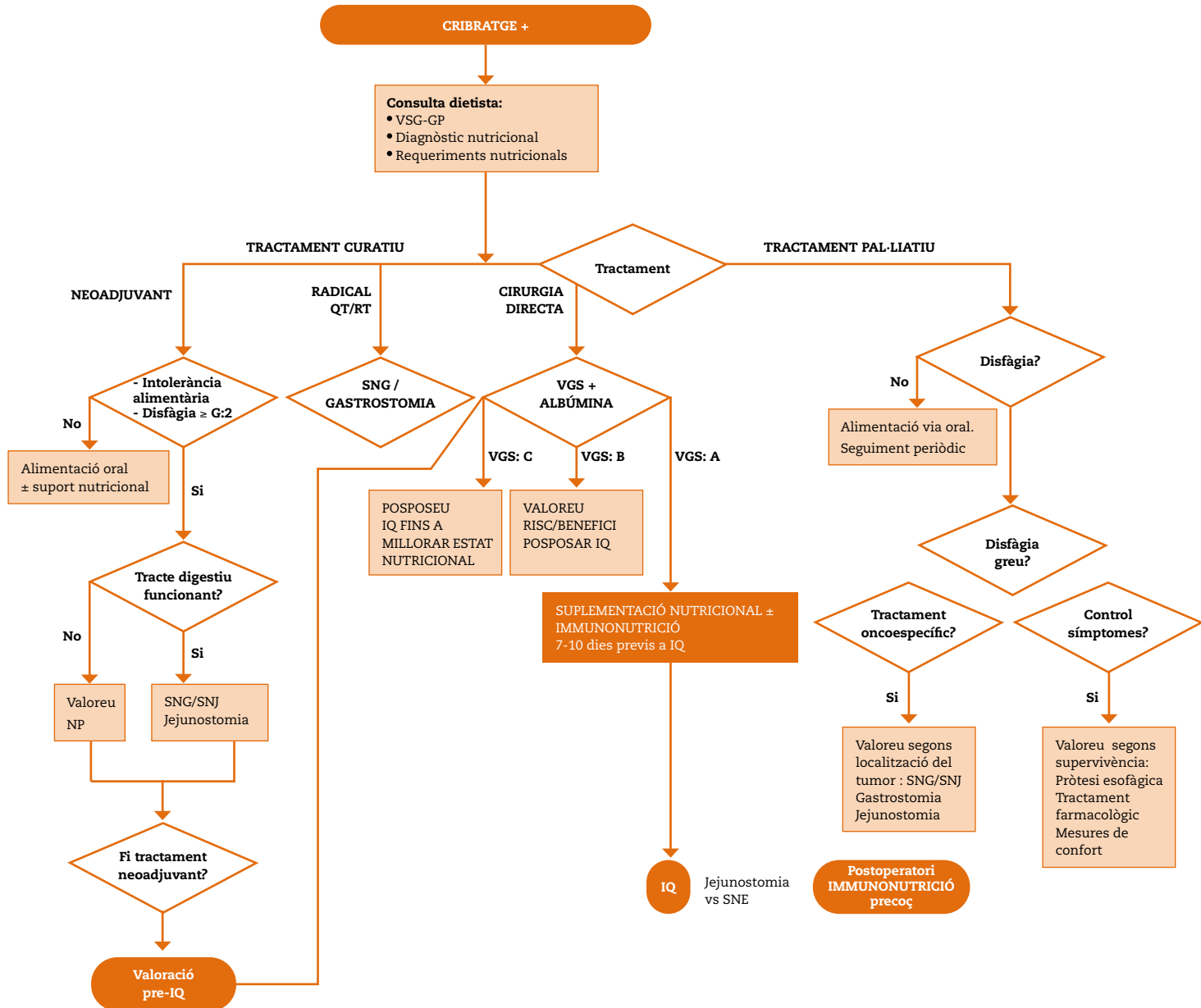
Tractament	SÍ (+2)	NO (+0)
El pacient està rebent radioteràpia i quimioteràpia concomitant		
El pacient està rebent radioteràpia hiperfraccionada		
Trasplantament de progenitors hematopoètics		
	SÍ (+1)	NO (+0)
El pacient està rebent quimioteràpia		
El pacient només està rebent radioteràpia		
	SÍ (+0)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

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

Resultat del test ____ punts

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

ANNEX 4. Suport nutricional en el càncer d'esòfag



Bibliografia

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, Aragonés N, Pollán 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. *springermedizin.de*. Accessed April 20, 2021. <https://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 PSN, 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/dote/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. Omluo JMT, van Heijl M, Bergman JJGHM, 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 esofagogástrica. *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, Champion 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, Gebiski 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-cnrcr2820730702>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. Ténrière 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, JI 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-Mollevis 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 cisplatin 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 MCCM, Geijssen 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, Braithen 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 (ATTRACTION-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 càncer.
- 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*Biophysics*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*Biophysics*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: 978-84-123506-3-0