
ICO-ICS

PRAXI

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer gàstric i
de la unió gastroesofàgica

Actualització març de 2026

Actualització: març de 2026

Revisió interna: gener de 2026

Revisió externa: febrer de 2026

Edicions anteriors:

2a edició: 2019

ISBN: 979-13-990690-1-3

Creative Commons:



Es recomana referenciar aquesta guia de la següent manera:

Grup de treball ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer gàstric i de la unió gastroesofàgica. Barcelona 2026. Institut Català d'Oncologia.

Professionals a qui va dirigida la guia

Professionals de l'ICO i de l'ICS, oncòlegs mèdics, oncòlegs radioteràpics, facultatius de pal·liatius, professionals d'infermeria, farmacèutics, tant dels centres de referència com de la Xarxa Comarcal.

Previsió sobre l'actualització de la guia

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

ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer gastroesofàgic

Justificació i objectius

La Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és el resultat d'un acord estratègic entre dues entitats públiques: l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), amb l'objectiu de garantir una atenció clínica integral als pacients oncològics i millorar-ne la capacitat per fer front als reptes de la medicina de precisió en el tractament.

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

Actualment, el tractament oncològic està experimentant canvis significatius, amb la incorporació de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques. En aquest sentit, cal garantir el millor ús possible dels recursos disponibles, basant-se en l'evidència científica més sòlida. El gran repte actual és avaluar aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència, acompanyat d'un esforç constant d'anàlisi dels resultats obtinguts.

En aquest marc, un dels objectius clau de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica és assolir un lideratge clínic sòlid, sustentat en un model basat en el consens professional i en la capacitat de col·laboració entre els diferents centres. Les Guies de Pràctica Clínica (GPC) són una eina fonamental per tal de garantir una atenció basada en l'evidència i mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per aquest motiu, el seu desenvolupament, la seva implementació i l'avaluació de resultats es consideren essencials per a una pràctica clínica rigorosa basada en l'evidència. A més, les GPC són un component clau del diàleg terapèutic amb el pacient, ja que afavoreixen una presa de decisions compartida. En el nostre entorn, aquestes guies es coneixen com a guies terapèutiques de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica, també anomenades ICO-ICSPraxis.

El punt de partida de les guies conjuntes ICO-ICS són les ICOPraxis, les guies terapèutiques desenvolupades per l'ICO entre els anys 2007 i 2016. L'any 2007, la direcció de l'ICO va decidir iniciar l'elaboració de les GPC pròpies, a partir de les oncoguies catalanes existents. La particularitat de les ICOPraxis era la recerca del consens entre els professionals de l'ICO, amb el suport del màxim nivell d'evidència científica disponible. Dos dels seus principals objectius, i també una de les raons de la seva creació, eren reduir la variabilitat en el tractament dels pacients de l'ICO i, com a conseqüència, facilitar la comunicació dels resultats globals en la pràctica clínica habitual. Des de la seva creació, les ICOPraxis han estat una eina molt útil tant per a la gestió clínica com per a l'avaluació i la incorporació de noves tecnologies, així com per a la gestió del coneixement. L'any 2016, s'hi van incorporar els centres de l'ICS, i a partir de d'aleshores, les guies van passar a denominar-se ICO-ICSPraxis.

Des del 2021, altres hospitals de Catalunya s'han anat incorporant progressivament a l'elaboració de les guies, fet que ha reforçat el consens i ha enriquit els acords assolits. En algunes guies, la participació ha arribat a cobrir fins al 80 % de l'àrea d'atenció oncològica i hematològica de Catalunya.

Gràcies a la implicació de tot el personal professional de la institució i dels altres centres participants, s'han elaborat 18 guies i s'han dut a terme diverses actualitzacions, amb la participació de més de 400 professionals.

Les guies ICO-ICSPraxis han tingut una gran acollida i no només s'han consolidat com una eina fonamental dins de la institució, sinó que també s'han convertit en una peça clau per orientar els resultats en salut.

Descripció de la condició clínica objecte de la GPC

El càncer gàstric (CG) és actualment el desè tipus de càncer més prevalent a la Unió Europea (UE). Segons les estimacions disponibles, l'any 2022 es van diagnosticar aproximadament 136.000 casos en ambdós sexes, amb una taxa estimada d'incidència estandaritzada per edat d'11 i 5,7 casos per cada 100.000 habitants en homes i dones, respectivament.¹⁻⁵

Als països occidentals, la incidència global del CG ha disminuït de manera substancial en les darreres quatre dècades, mentre que la incidència de tumors de la unió gastroesofàgica ha augmentat considerablement durant aquest mateix període.⁶

Aquests canvis no tenen una explicació completament definida, però probablement estan relacionats amb els canvis en els hàbits alimentaris i amb el reflux gastroesofàgic patològic

A Espanya, segons dades d'incidència i mortalitat del projecte GLOBOCAN i de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) corresponents a l'any 2022, el CG se situa entre els deu tumors més freqüents. En concret, ocupa el novè lloc entre els càncers més diagnosticats en homes i el desè en dones. La incidència total estimada va ser de 6.868 nous casos de CG, amb 4.321 nous diagnòstics en homes i 2.547 en dones.

En l'àmbit estatal, hi ha àrees de major risc, com Burgos, per exemple, amb 65,3 casos en homes i 33,4 casos en dones per cada 100.000 habitants/any.

A Catalunya, durant el període **2013–2017**, la incidència va ser de **14,64 casos** per cada 100.000 habitants/any (taxa bruta) **en homes** i de **9,27 casos** per cada 100.000 habitants/any (taxa bruta) **en dones**. Aquesta xifra representa una reducció notable respecte al període **2008–2012 (17,20 en homes i 11,25 en dones)**, fet que confirma el **descens progressiu** d'aquest tipus de càncer a la regió.

A escala mundial també s'observen grans diferències, amb països com el Japó, Colòmbia, Costa Rica i Rússia que presenten una elevada incidència de CG. Al Japó és la primera causa de mort per malaltia maligna, amb una incidència de 60 casos per cada 100.000 habitants/any.

Pel que fa al pronòstic, la supervivència mitjana en malaltia avançada o metastàtica no supera els 11–13 mesos.⁷ En termes de mortalitat, s'estima que l'any 2022 el CG va ser la sisena causa de mort per càncer a la UE (5,3 % de totes les morts per càncer) i la setena a Espanya, amb 5.609 morts registrades el 2018 (5,25 %).¹ A Catalunya, la mortalitat és de 13,7 en homes i 8,5 en dones per cada 100.000 habitants.

Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de càncer gàstric o de la unió gastroesofàgica.

Equip de desenvolupament de la guia

Autors

Silvia Guerra Prió. Farmacèutica Especialista. Servei de Farmàcia. ICO-Girona.

Daniel Alejandro Acosta Eyzaguirre. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Irene Aragón Gracia. Farmacèutica Especialista. Servei de Farmàcia. ICO-L'Hospitalet.

Marc Bitlloch Obiols. Farmacèutic Especialista. Servei de Farmàcia, ICO-Badalona.

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

Marta Bonet Beltran. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Cristina Bugés Sánchez. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.

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

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

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

Paula Cerdà Serdà. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Andrés Cruz Sánchez. Farmacèutic Especialista. Servei de Farmàcia. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Marc Díez García. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-L'Hospitalet. Hospital Universitari Moisès Broggi.

Javier González Viguera. Oncòleg Radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO-L'Hospitalet.

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

Carlos Miguel Guirao Rubio. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO-Badalona.

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

Alberto Llorente Romeo. Farmacèutic Especialista. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus.

Rafael López Urdiales. Endocrinòleg. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Jennifer Milla Terarrosa. Metgessa pal·liativista. Servei de Cures Pal·liatives. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

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

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

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncòloga Radioteràpica. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Mireia Riba Solé. Farmacèutica Especialista. Servei de Farmàcia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Elisabet Romero Gangonells. Dietista-nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Tamara Saurí. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Jordi Trilla. Oncòleg Radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus.

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

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

Coordinació

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del projecte ICO-ICSPraxi. Farmacèutica Especialista. Servei de Farmàcia. ICO.

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

Suport editorial

Marta Fontanet Bassas. Suport tècnic i de gestió. Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Col·laboradors

Cristina Domínguez Gadea. Dietista-nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Grup de Diagnòstic per la imatge

Anna Albertí Sancho. Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. **Sergi Juanpere Martí.** Radiòleg. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. IDI Girona. **Andrea Portella Alegre.** Radiòloga. Servei de Radiologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. IDI Lleida. **Javier Robles Barba.** Especialista en medicina nuclear. Servei de Medicina Nuclear. IDI Metropolitana Sud. **Natalia Romero Martínez.** Radiòloga. Servei de Radiologia. IDI Metropolitana Sud.

Xarxa d'Atenció Farmacèutica

Membres:

Hospital de Palamós: Marta Mullera, Silvia Armengol i Núria Bosacoma. **Hospital de Figueres:** Virginia Gol i Ferran Bosacoma. **Corporació Blanes-Calella:** Julia García, P Pena i Eva Martínez. **IAS:** Dolors Malla i Rosa Sacrest. **ICO-Girona:** Jordi Rubió, David Gallardo, María López, Nuri Quer i Gemma Viñas. **Hospital d'Olot:** Irina Aguilar i Pilar Alemany. **Hospital Municipal de Badalona:** Nieves Muro i Begoña Pascua. **Hospital Esperit Sant:** E. Fernández i Míriam Maroto. **Hospital de Mataró:** M. Plensa, Laia Pérez i Laura Puntí. **ICO-Badalona:** Javier Grau, Marta Munné, Juan Manuel Sancho i Elisabeth Mompradé. **Hospital Garraf i Hospital Vilafranca:** M. Castany, Antoni Asensio, Yolanda Calafell, Gloria Alba i Marcel·la Camps. **Hospital d'Igualada:** Silvia Mendiola i Fermí Capdevila. **CSI:** Ferran Losa i Berta Gracia. **ICO Dir:** Maica Galán, Sandra Fontanals, Mercedes Martínez Villacampa i Elena Cabezudo. **Hospital de Martorell:** Mónica Estelrich, Eva Sánchez i Marta Martí. **Hospital Joan XXIII:** María Vuelta, Laura Canadell i Josep Sarrà. **Hospital de Tortosa:** Esther Julián. **Hospital Pius de Valls:** Josep Torrent. **Hospital Santa Tecla:** Laia Martínez i Adrià Riera. **El Vendrell:** Cristina Gómez. **Pla Director d'Oncologia:** Josep Alfons Espinàs. **CatSalut:** Míriam Vidal, Jordi Peláez, Ariadna Pérez, Josep Llop, Mònica Palacios i Miquel Cotaina. **ICO Corporatiu:** Agustí Albalat, Francesc Soler, Cristina Ibáñez, Javier Martínez, Olalla Montero i Montse Rey.

Revisors externs

Maria Alsina Maqueda. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari de Navarra. Navarra.

Miguel Ángel Berenguer Francés. Oncòleg Radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Hospital Vithas Consuelo. Genesis Care València. València.

Responsables de l'Àrea d'Evidència

Francesc Soler Rotllant. Direcció del Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Direcció del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia.

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

Responsables de Direcció

Joan Maria Brunet Vidal. Director general. Institut Català d'Oncologia.

Maica Galán Guzmán. Directora clínica. Xarxa ICO L'Hospitalet, Tarragona i Terres de l'Ebre. Institut Català d'Oncologia.

Xavier Grau Cat. Director clínic. Xarxa ICO-Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director clínic. Xarxa ICO-Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicte d'interessos

Els autors han fet una declaració de conflictes d'interessos.

No hi ha hagut cap finançament extern i les entitats que financen l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses a aquesta guia.

Fonts consultades	Enllaços
National Guideline Clearinghouse	National Guideline Clearinghouse
Guiesalut	Guíasalut
Guidelines International Network (GIN)	Guidelines International Network
GPC del NICE	GPC del NICE
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	The Scottish Intercollegiate Guidelines
Tripdatabase	Tripdatabase
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	National Comprehensive Cancer Network
Cancer Care Ontario	Cancer Care Ontario
ESMO	ESMO
ASCO	ASCO
Agency for Health Research and Quality (AHRQ)	Agency for Health Research and Quality

Bases de dades

- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>
- Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

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

Les diferents preguntes clíniques de la patologia es distribueixen entre els autors.

En general, es prefereix classificar els fonaments de les recomanacions en dues escales: una que descriu el nivell d'evidència científica i una altra, el grau de recomanació.

Nivells d'evidència segons l'ESMO⁸

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència com a mínim d'un assaig clínic de qualitat metodològica, aleatoritzat, controlat, amb poc potencial de biaix o de metaanàlisi d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats, petits o grans, però de baixa qualitat metodològica (potencialment esbiaixats), metaanàlisis d'aquests assaigs o 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 l'ESMO

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

Abreviacions

Abreviació	Descripció
5-FU	Fluorouracil
ACRG	Asian Cancer Research Group
ADC	Conjugats anticòs-fàrmac
AF	Àcid folínic
ASPEN	Societat Americana de Nutrició Enteral i Parenteral
BED	Dosi biològica equivalent
CAPOX	Capecitabina + oxaliplatí
CG	Càncer gàstric
CGm	Càncer gàstric metastàtic
CLDN18.2	Claudina 18.2
CPS	Puntuació positiva combinada
TPF	Docetaxel + cisplatí + 5-FU
dMMR	Deficiència del sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN
DR	Durada de la resposta
ECF	Epirubicina + cisplatí + 5-FU
ECX	Epirubicina + cisplatí + capecitabina
EMA	Agència Europea del Medicament
EOC	Epirubicina + oxaliplatí + capecitabina
EOF	Epirubicina + oxaliplatí + 5-FU
EOX	Epirubicina + oxaliplatí + capecitabina
ESPEN	Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabolisme
FGS	Fibrogastroscòpia
FISH	Hibridació fluorescent <i>in situ</i>
FLO	5-FU + leucovorina (àcid folínic) + oxaliplatí
FLOT	5-FU + leucovorina (àcid folínic) + oxaliplatí + docetaxel
FLP	Àcid folínic + cisplatí
FOLFIRI	5-FU + leucovorina (àcid folínic) + irinotecà
FOLFOX	5-FU + leucovorina + oxaliplatí
FP	5-FU + cisplatí
GIST	Tumor de l'estroma gastrointestinal
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
GPC	Guies de Pràctica Clínica
IC	Infusió contínua
ICI	Inhibidors de punts de control immunitari
IF	Irinotecà + 5-FU

Abreviacions

Abreviació	Descripció
IHQ	Immunohistoquímica
IMC	Índex de massa corporal
IQ	Intervenció quirúrgica
ITT	Intenció de tractar
LA	Localment avançat
LNR	Ràtio d'afectació ganglionar
MMR	Reparació d'errors d'aparellament de l'ADN
MSI	Inestabilitat de microsatèl·lits
MSI-H	Inestabilitat de microsatèl·lits alta
MSI-L	Inestabilitat de microsatèl·lits baixa
MST	<i>Malnutrition Screening Tool</i>
MTS	Millor tractament de suport
MUST	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
OMS	Organització Mundial de la Salut
OPA	Percentatge de concordança global
P	Panitumumab
PD-L1	Lligand 1 de mort programada
PET-TC	Tomografia computada per emissió de positrons
PLF	Cisplatí + leucovorina + 5-FU
QT	Quimioteràpia
QTRT	Quimioradioteràpia
RC	Resposta completa
RPc	Resposta patològica completa
RPm	Resposta patològica major
RT	Radioteràpia
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SG	Supervivència global
SLE	Supervivència lliure d'esdeveniments
SLM	Supervivència lliure de malaltia
SLP	Supervivència lliure de progressió
SLR	Supervivència lliure de recaiguda
SNS	Sistema Nacional de Salut
SOX	S-1 + oxaliplatí
SOXRT	SOX + QTRT
SP	Estat funcional

Abreviacions

Abreviació	Descripció
TAP	Positivitat de l'àrea tumoral
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TCMD	Tomografia computada multidetector
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TFOX	Docetaxel + 5-FU + oxaliplatí
TRG	Taxa de resposta global
TRO	Taxa de resposta objectiva
UE	Unió Europea
UGE	Unió gastroesofàgica
UGEm	Unió gastroesofàgica metastàtica
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
USE	Ultrasonografia endoscòpica
VEB	Virus d'Epstein-Barr
XP	Capecitabina + cisplatí
XPRT	Capecitabina + cisplatí, seguit de radioteràpia

Índex

A. Introducció	15
B. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer gàstric	19
B.1 Tractament neoadjuvant.....	19
B.2 Tractament adjuvant.....	26
B.2.1 Quimioteràpia i immunoteràpia adjuvant.....	26
B.2.2 Quimioradioteràpia adjuvant.....	27
B.3 Tractament del càncer gàstric avançat i metastàtic.....	34
B.3.1 Tractament de primera línia	34
B.4 Radioteràpia pal·liativa.....	75
B.4.1 Conceptes bàsics de la radioteràpia pal·liativa	75
B.4.2 Evidència científica	76
B.4.3 Escalada de dosis	77
B.4.4 Dosi única	78
C. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer de la unió gastroesofàgica	85
C.1 Quimioradioteràpia radical	85
C.2 Quimioradioteràpia neoadjuvant.....	88
C.3 Quimioteràpia perioperatòria	91
C.4 Quimioimmunoteràpia adjuvant	94
C.5 Malaltia avançada	95
D. Poblacions especials	96
D.1 Inestabilitat de microsatèl·lits i deficiència del sistema de reparació de l'ADN	96
E. Suport nutricional.....	99
E.1 Cribratge nutricional.....	99
E.2 Valoració nutricional	100
E.3 Intervenció nutricional	101
E.3.1 Tipus d'intervenció nutricional.....	102
E.3.2 Intervenció nutricional segons la intenció del tractament.....	104
F. Cures d'Infermeria.....	106
G. Cures Pal·liatives.....	108
G.1 Càrrega simptomàtica i tractaments	108
G.1.1 Obstrucció gàstrica	108
G.1.2 Hemorràgia digestiva	109
G.1.3 Ascites maligna	110
G.1.4 Dolor.....	110
G.1.5 Planificació anticipada de cures i situació de final de vida	110

Annex I. Esquemes de tractament.....	112
Annex II. Seguiment.....	115
Annex III. Estadificació segons la UICC-TNM 8a edició.....	116
Annex IV. Nutriscore	120
Annex V. Criteris GLIM.....	121
Annex VI. Suport nutricional en el CG i de la UGE.....	122
Annex VII. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats	123
Annex VIII. Tomografia computada multidetector i PET-TC.....	124
Bibliografia.....	126

A. Introducció

Generalitats sobre el diagnòstic i el tractament quirúrgic del càncer gàstric o de la unió gastroesofàgica

L'abordatge diagnòstic i terapèutic del càncer gàstric és multidisciplinari. El tractament del CG i de la UGE es basa en la cirurgia, la quimioteràpia (QT) i la radioteràpia (RT). A continuació, s'inclouen aspectes generals sobre el diagnòstic i el tractament quirúrgic d'aquesta patologia, tot i que no constitueixen l'objecte principal d'aquesta GPC.

L'adenocarcinoma constitueix més del 90 % dels casos de CG i de UGE. Altres tipus histològics menys freqüents són el limfoma, el tumor de l'estroma gastrointestinal (GIST, per les seves sigles en anglès), el tumor carcinoide i, amb menor freqüència, el carcinoma escatós, el carcinoma de cèl·lules petites i el leiomioma.

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

- 1) **Tipus intestinal:** està relacionat amb factors ambientals com *Helicobacter pylori*, i amb lesions precursors que inclouen gastritis crònica atrofica, metaplàsia intestinal, displàsia i carcinoma *in situ* i, finalment, carcinoma invasiu.
- 2) **Tipus difús:** predomina en les dones i és més freqüent en pacients joves. Presenta un comportament més agressiu i, a diferència del tipus intestinal, no sol desenvolupar-se sobre lesions precursors. Té una associació familiar i genètica, amb una forta correlació amb el grup sanguini A.

A més de la classificació de Lauren, s'han proposat altres classificacions histopatològiques més modernes per al CG. La més utilitzada actualment és la classificació de l'OMS (2010), que divideix el CG en cinc subtipus principals segons el patró histològic predominant: adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma papil·lar, adenocarcinoma mucinós, carcinoma poc cohesiu, carcinoma amb cèl·lules en anell de segell i altres carcinomes indiferenciats.¹⁰ D'aquests subtipus, els dos primers s'inclouen dins del subtipus intestinal, mentre que els dos últims corresponen al subtipus difús segons la classificació de Lauren, i la histologia mucinosa pot trobar-se tant en el tipus intestinal com en el difús.

Aquestes classificacions histopatològiques són àmpliament utilitzades, però no permeten identificar quins pacients es beneficiaran d'una teràpia o estratègia determinada. En aquest sentit, atès que el CG és una malaltia molt heterogènia des del punt de vista molecular, en els darrers anys s'han dut a terme esforços importants per a la seva classificació molecular.

Els treballs del grup *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), publicats l'any 2014, i del grup *Asian Cancer Research Group* (ACRG), publicats l'any 2015, constitueixen les contribucions més rellevants en aquest àmbit.¹¹⁻¹²

La classificació de TCGA divideix el CG en quatre subtipus moleculars: tumors positius per al virus d'Epstein-Barr (VEB), inestabilitat de microsatèl·lits (MSI, per les seves sigles en anglès), genòmicament estable (GS, per les seves sigles en anglès) i inestabilitat cromosòmica (CIN, per les seves sigles en anglès).

Aquests quatre subtipus estan representats a tot l'estómac, tot i que amb una freqüència variable. El grup més freqüent és el subtipus CIN, que representa fins al 50 % de les mostres. Aquest subtipus presenta una marcada aneuploidia, amplificacions focals freqüents de receptors tirosina cinasa i alteracions del cicle cel·lular com a característiques principals. En aquest subtipus es troben els pacients HER2 positius. Cal destacar que en l'estudi del TCGA sobre càncer d'esòfag s'ha observat que l'adenocarcinoma de l'esòfag distal i de la UGE presenta característiques moleculars similars a les del subtipus CIN del CG.¹³

Així doncs, des del punt de vista molecular, el càncer de la UGE es pot considerar equivalent al CG. No obstant això, des del punt de vista anatòmic i quirúrgic, la UGE representa una àrea independent, amb territoris específics de drenatge limfàtic. Per aquest motiu, el maneig i el tractament del càncer de la UGE localment avançat (LA) resecable difereixen parcialment dels del CG, tot i que són similars en el cas de la malaltia localment avançada irresecable o metastàtica.

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

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

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

Actualment, les guies de la *Union for International Cancer Control* (UICC) i la 8a edició del TNM15 recomanen que en els tumors Siewert I i II (tumors amb l'epicentre situat dins dels 2 cm proximals al càrdies) s'utilitzi el sistema d'estadificació del càncer d'esòfag, mentre que en els tumors Siewert III (tumors amb l'epicentre situat a més de 2 cm distals de la UGE) s'utilitzi el sistema d'estadificació del càncer gàstric.

El diagnòstic és anatomopatològic i es basa en la realització d'una fibrogastrososcòpia (FGS) amb presa de biòpsies. Per a l'estadificació es requereix una TCMD toracoabdominopèlvica. Cal realitzar una ecoendoscòpia (USE) quan pugui condicionar un canvi en l'estratègia terapèutica, especialment en estadis més precoços o quan hi hagi dubtes en la valoració mitjançant TCMD. L'estadificació tumoral s'estableix segons la classificació TNM (Tumor, Nòdul, Metàstasi).

Si el diagnòstic correspon a un tumor de la UGE Siewert I o II, i atès que el seu patró de disseminació i el seu tractament són similars als del càncer d'esòfag, l'estudi s'ha de completar amb una tomografia per emissió de positrons (PET-TC).

La laparoscòpia exerceix un paper important com a tècnica diagnòstica en el moment inicial de l'estadificació en tumors T3 i/o amb afectació adenopàtica significativa, ja que presenten una elevada probabilitat de carcinomatosi peritoneal deguda a la descamació de cèl·lules tumorals a la cavitat abdominal (30 %-60 % segons les sèries). Per aquest motiu, es recomana realitzar una laparoscòpia exploradora amb citologia de rentats peritoneals en tumors d'aquestes característiques o quan hi hagi dubtes en les proves radiològiques.

Abans de valorar qualsevol tractament oncoespecífic, cal realitzar una analítica amb hemograma i estudi de la funció renal i hepàtica, així com la determinació de marcadors tumorals (CEA, CA19.9 i, opcionalment, CA72.4).

La intervenció quirúrgica (IQ) del CG amb intenció curativa implica una resecció R0 que inclou l'exèresi en bloc del tumor amb marges lliures i una limfadenectomia completa. La tècnica d'elecció per a la reconstrucció del trànsit digestiu és la Y de Roux.

Els criteris de reseccabilitat o irreseccabilitat en el CG localment avançat candidat a IQ neoadjuvant són els següents:

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

Pel que fa als marges lliures de seguretat, segons l'última actualització europea de la guia ESMO 2022 per al tractament quirúrgic del càncer, en els tumors localment avançats ($T \geq 2$) es recomana una distància mínima entre el tumor i la línia de secció de 3 cm en histologia intestinal i de 5 cm en adenocarcinomes de tipus difús.¹⁵

D'acord amb aquestes modificacions, es recomana practicar una gastrectomia total en els casos següents:

1. Tumors localitzats a menys de 5 cm del càrdies.
2. Presència d'adenopaties patològiques al grup ganglionar 10, que obliguin a realitzar una esplenectomia per completar la limfadenectomia.

En la resta de situacions, es recomana practicar una gastrectomia subtotal.

Cal realitzar de manera sistemàtica l'anàlisi anatomopatològica perioperatòria del marge de secció per confirmar l'absència d'infiltració tumoral.

Pel que fa al tipus de limfadenectomia, es recomana una D2, que implica l'extirpació dels grups ganglionars perigàstrics i del tronc celíac i les seves tres branques: hepàtica, coronària i esplènica (corresponent en extensió fins al grup 12). Únicament en pacients d'edat avançada, obesitat important o comorbiditats greus s'ha de practicar una limfadenectomia D1 amb exèresi dels grups ganglionars perigàstrics.

Pel que fa a la UGE, la cirurgia depèn de l'extensió del tumor a l'esòfag o a l'estómac. Si es tracta d'una UGE Siewert I, el tractament quirúrgic correspon al del càncer d'esòfag (esofagectomia transtoràcica o transhiatal amb la corresponent limfadenectomia). Si es tracta de Siewert II o III, el tractament quirúrgic correspon al del CG (gastrectomia total).

Finalment, cal tenir en compte que diversos tractaments neoadjuvants i adjuvants s'han incorporat al tractament quirúrgic amb l'objectiu de millorar els resultats oncològics.

B. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer gàstric

El tractament dels pacients amb càncer gàstric ha d'incloure una valoració integral en el si d'un comitè multidisciplinari. En qualsevol escenari clínic, cal avaluar sempre la possible inclusió del pacient en un assaig clínic.

B.1 Tractament neoadjuvant

En la malaltia potencialment resecable s'han estudiat diferents estratègies de tractament sistèmic complementàries a la cirurgia, és a dir, tractament neoadjuvant, com la QT amb o sense RT en el context perioperatori.

Els avantatges esperats del tractament neoadjuvant inclouen la reducció del volum tumoral, fet que pot facilitar una cirurgia més eficaç, amb una major proporció de reseccions completes i la possibilitat d'aplicar tècniques quirúrgiques més conservadores, així com un millor control de la malaltia a distància que permeti reduir el risc d'aparició de metàstasis.

Actualment, els estudis disponibles en el context neoadjuvant mostren un percentatge més elevat de reseccions completes, fet que s'associa a un increment de la supervivència i a un augment del temps fins a la recaiguda. Pel que fa a la tolerància, els diferents estudis han observat que el tractament neoadjuvant és ben tolerat i no s'associa a un augment de la morbimortalitat operatòria.

Diversos estudis de fase III han demostrat que la QT pot incrementar la resecabilitat en pacients amb adenocarcinoma gàstric, fins i tot en aquells casos prèviament considerats irresecables, amb medianes de supervivència als dos i tres anys superiors a les observades en els controls històrics.¹⁶⁻¹⁸

En el context del tractament neoadjuvant, l'estudi MAGIC va ser el primer assaig de fase III que va explorar el benefici de la QT perioperatoria en l'adenocarcinoma gàstric i de la UGE.¹⁹ Un total de 503 pacients van ser aleatoritzats a rebre la combinació d'epirubicina, cisplatí i 5-FU (ECF) durant 3 cicles abans i després de la cirurgia, en comparació amb cirurgia sola. En el grup tractat amb QT perioperatoria es van observar millores estadísticament significatives en la taxa de reseccions curatives, la supervivència lliure de progressió (SLP) i la supervivència global (SG), sense increment de les complicacions quirúrgiques.

Un any més tard, el grup francès ACCORD, en l'estudi FFCO 9703, també va publicar els beneficis de la QT perioperatoria amb 5-FU i cisplatí enfront de la cirurgia sola, amb millores en la SLP i la SG en pacients amb malaltia gàstrica resecable.^{20,21}

L'any 2019 es van publicar els resultats de l'esquema que actualment s'ha establert com a estàndard: l'esquema FLOT (5-FU + leucovorina [àcid folínic] + oxaliplatí + docetaxel). La QT perioperatoria amb FLOT millora de manera significativa la SLP i la SG en pacients amb CG potencialment resecable en comparació amb el tractament estàndard previ amb ECF o epirubicina, cisplatí i capecitabina (ECX).

L'estudi FLOT4 és un assaig multicèntric, aleatoritzat i de fase III realitzat en pacients diagnosticats d'adenocarcinoma gàstric o de la UGE resecable (cT2-4/qualsevol N o qualsevol T/cN+).²² Es van reclutar un total de 716 pacients, que van ser aleatoritzats a rebre 3 cicles preoperatoris i 3 postoperatoris d'ECF/ECX (360 pacients) o 4 cicles preoperatoris i 4 postoperatoris de FLOT (356 pacients). El 91 % i el 37 % dels pacients tractats amb ECF/ECX, i el 90 % i el 46 % dels tractats

amb FLOT, van completar el tractament preoperatori i postoperatori previstos, respectivament. Després d'una mediana de seguiment de 43 mesos, la mediana de SG va ser de 35 mesos amb ECF/ECX i de 50 mesos amb FLOT (HR = 0,77; IC95%: 0,63–0,94; $p = 0,012$). La SG als 3 anys va ser del 48 % per a ECF/ECX i del 57 % per a FLOT. L'esquema FLOT també va millorar de manera significativa la SLP ($p = 0,004$), amb una mediana de 30 mesos enfront de 18 mesos amb ECF/ECX. Pel que fa a les complicacions perioperatories, van ser similars en ambdós braços. Es van observar més casos de nàusees i vòmits de grau 3–4 amb ECF/ECX i més casos de neutropènia de grau 3–4 amb l'esquema FLOT.

En el cas dels tumors T2N0, en l'estudi FLOT4 es reporta globalment un 14 % de tumors T2 i un 22 % de pacients N0, per la qual cosa no queda clarament definit el percentatge de pacients T2N0. En l'estudi MAGIC es van incloure pacients a partir de l'estadi II (T2N0 correspon a l'estadi IB).¹⁹ Es tracta d'un subgrup de pacients petit. En les guies europees publicades el 2024 es recomana la el tractament neoadjuvant en tumors T2N0; per tant, es recomana valorar-ne la indicació de manera individualitzada en un comitè multidisciplinari.¹⁵

L'any 2024 es van publicar els resultats de l'estudi TOPGEAR, un assaig aleatoritzat de fase III que va avaluar si la quimioradioteràpia (QTRT) preoperatoria millorava els resultats en pacients amb CG i de la UGE.²³ Un total de 574 pacients van ser aleatoritzats a rebre QTRT preoperatoria (ECF/ECX o FLOT més 45 Gy) o QT perioperatoria sola (ECF/ECX o FLOT). Tot i que un percentatge més elevat de pacients en el grup tractat amb QTRT preoperatoria va assolir una resposta patològica completa (RPC), en comparació amb el grup de QT perioperatoria, l'addició de QTRT preoperatoria a la QT perioperatoria no va millorar la SLP ni la SG en comparació amb la QT perioperatoria sola. La mediana de SG va ser de 46 mesos en el grup tractat amb QTRT preoperatoria i de 49 mesos en el grup tractat amb QT perioperatoria (HR = 1,05; IC95%: 0,83–1,31), i la mediana de SLP va ser de 31 i 32 mesos, respectivament. La taxa de supervivència als 5 anys va ser aproximadament del 45 % en ambdós grups. Per tant, a la llum d'aquestes dades, no es recomana de manera rutinària afegir RT a la QT perioperatoria.

Pel que fa al paper de la immunoteràpia en el tractament perioperatori, amb les dades actuals es preveu que en un futur pròxim els inhibidors de punts de control immunitari (ICI) s'incorporin a l'esquema FLOT.

L'estudi DANTE, un assaig de fase II/III, va demostrar que l'addició d'atezolizumab a la QT FLOT en pacients amb adenocarcinoma gastroesofàgic resecable augmentava la taxa de RPC i millorava la reducció tumoral.²⁴ En la fase II, que va incloure 295 pacients (146 tractats amb FLOT més atezolizumab i 149 tractats amb FLOT sol), es va observar una taxa de RPC significativament més elevada en el grup tractat amb FLOT més atezolizumab (24 % enfront del 15 %, $p = 0,032$), especialment en subgrups amb alta expressió de PD-L1 (CPS ≥ 10 : 33 % vs. 12 %) i tumors amb inestabilitat de microsatèl·lits (63 % vs. 27 %).

Així mateix, es va observar una taxa més elevada de reducció tumoral, amb una major freqüència d'estadis ypT0 (23 % enfront del 15 %, $p = 0,044$), ypN0 (68 % enfront del 54 %, $p = 0,012$) i ypT0–T2 (61 % enfront del 48 %, $p = 0,015$). La seguretat va ser comparable entre els grups, sense un augment significatiu de la morbiditat quirúrgica (45 % enfront del 42 %) ni de la mortalitat als 60 dies (3 % enfront del 2 %). Aquests resultats suggereixen que l'atezolizumab potencia la regressió tumoral

en aquest context, tot i que la fase III de l'estudi continua en curs per avaluar el possible benefici en supervivència.

L'estudi de fase III KEYNOTE-585 va comparar el tractament perioperatori amb pembrolizumab més QT (doblet basat en cisplatí o esquema FLOT després d'una esmena posterior del protocol) enfront de placebo més QT en pacients amb CG o de la UGE resecable.²⁵

En una anàlisi intermèdia presentada recentment de la cohort principal de l'assaig (804 pacients), que va rebre un doblat basat en cisplatí en combinació amb pembrolizumab o placebo, l'addició de pembrolizumab a la QT perioperatoria va millorar significativament la taxa de RPC en comparació amb l'estàndard de tractament, amb una diferència absoluta del 10,9 % (12,9 % enfront del 2,0 %; $p < 0,00001$). No obstant això, el benefici observat en la supervivència lliure d'esdeveniments (SLE) (44,4 enfront de 25,3 mesos; HR = 0,81; IC95%: 0,67–0,99; $p = 0,0198$) no va assolir el llindar establert de significació estadística ($p = 0,0178$) per a aquesta anàlisi intermèdia.

Existeix un tercer assaig en aquesta població, l'estudi MATTERHORN, un assaig clínic de fase III, doble cec i controlat amb placebo, en què es van incloure 948 pacients amb diagnòstic d'adenocarcinoma gàstric o de la UGE resecable en estadis II–IVA. Els pacients van ser aleatoritzats en una proporció 1:1 a rebre durvalumab o placebo en combinació amb l'esquema FLOT.²⁶⁻²⁷ El tractament va consistir en 8 cicles de FLOT (4 abans de la cirurgia i 4 després), combinats amb durvalumab o placebo cada 4 setmanes, seguits de 10 cicles addicionals de durvalumab o placebo en monoteràpia.

Els objectius primaris de l'estudi van ser la SLE, mentre que la SG i la RPC es van definir com a objectius secundaris.

L'estudi va ser positiu per al seu objectiu primari, i va demostrar una millora estadísticament significativa en la SLE als dos anys, del 67,4 % en el grup tractat amb durvalumab enfront del 58,5 % en el grup placebo (HR = 0,71; IC95%: 0,58–0,86; $p < 0,001$). A més, es va observar un augment significatiu en la taxa de RPC (19,2 % enfront del 7,2 % en els grups de durvalumab i placebo, respectivament; RR = 2,69; IC95%: 1,86–3,9).

La taxa de SG, amb una mediana de seguiment de 43 mesos, es va presentar a ESMO 2025, amb un 68,6 % de pacients vius en la branca de FLOT + durvalumab enfront del 61,9 % en la branca estàndard (HR = 0,78; IC95%: 0,63–0,96; $p = 0,021$).

Pel que fa a la tolerància i la seguretat, el perfil observat va ser consistent amb el de cada agent per separat, la qual cosa indica que la combinació no va incrementar de manera rellevant la toxicitat. Es va registrar una major incidència d'esdeveniments adversos (EA) immunomediats en el grup tractat amb durvalumab (23,2 %) en comparació amb el grup placebo (7,2 %), fet esperable atès el seu mecanisme d'acció.

Atesos els beneficis en supervivència observats en pacients HER2 positius amb l'addició de trastuzumab a la QT en malaltia metastàtica, es va dissenyar l'estudi de fase II INNOVATION, que avalua la QT perioperatoria sola o combinada amb trastuzumab, o amb trastuzumab més pertuzumab, en pacients amb CG o de la UGE HER2 positiu resecable (estadis IB–III).²⁸ L'estudi va incloure 172 pacients, assignats a tres grups: QT en monoteràpia ($n = 35$), QT més trastuzumab ($n = 67$) i QT més trastuzumab i pertuzumab ($n = 70$). Inicialment, la QT va consistir en cisplatí i capecitabina, tot i que posteriorment es va modificar a FLOT després de la publicació dels resultats de l'estudi FLOT4. Després de 4,3 anys de seguiment, els resultats presentats a ASCO-GI 2025 van

mostrar que l'addició de trastuzumab es va associar a una lleu millora en la SLP i la SG, tot i que sense assolir significació estadística, mentre que l'addició de pertuzumab es va associar a pitjors resultats. Per tant, aquesta combinació no es recomana.

Aquests resultats es poden contextualitzar amb els de l'estudi de fase II PETRARCA, que suggereixen que la combinació de trastuzumab i pertuzumab podria ser excessivament tòxica en el context del tractament perioperatori del CG. No obstant això, s'han comunicat resultats preliminars prometedors amb la combinació de FLOT més trastuzumab i pembrolizumab en aquest mateix context.²⁹

Alguns pacients poden presentar inestabilitat de microsatèl·lits alta (MSI-H), fet que implica consideracions específiques en el seu maneig, que es recullen a l'apartat D. *Poblacions especials*.

Recomanació

Es recomana, sempre que sigui possible, la inclusió del pacient en un assaig clínic com a primera opció.

Els pacients amb tumors T2N0 (estadi IB) s'han de valorar de manera individualitzada, tenint en compte la comorbiditat per indicar tractament neoadjuvant.

Els pacients amb tumors localment avançats segons les proves d'imatge o l'avaluació endoscòpica (cT3-T4 o N+) són candidats a quimioteràpia neoadjuvant:

- **Primera elecció:** FLOT x 4 cicles abans i després de la cirurgia (*nivell d'evidència IA*).
- **Alternativa en pacients no candidats a rebre un triplet de quimioteràpia a causa d'edat avançada o comorbiditats:** cisplatí + 5-FU (*nivell d'evidència IA*) o carboplatí + 5-FU en cicles de 21 dies (*nivell d'evidència IB*).

En pacients amb tumors MSI-H, cal considerar la cirurgia directa (*nivell d'evidència VB*), excepte en aquells casos en què sigui necessari un *downstaging* tumoral (reducció de l'estadi tumoral) per garantir una resecció R0, en els quals s'ha de valorar tractament amb FLOT (*nivell d'evidència VB*).

Taula 1. Tractament perioperatori

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
27	Janjigian I, et al. <i>Future Oncol.</i> 2022 MATTERHORN	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo, multicèntric CG/UGE resecable	900	FLOT + durvalumab (2 cicles pre-CIR i 2 cicles post-CIR, seguit de 10 cicles de durvalumab sol) vs. FLOT + placebo (2 cicles pre-CIR i 2 cicles post-CIR, seguit de 10 cicles de placebo sol)	Objectiu primari					
					Taxa SLE a 2 anys	67,4 %	58,5 %	< 0,001	0,71 (0,58–0,86)	
					Objectiu secundari					
					Taxa SG a 2 anys	75,7 %	70,4 %	0,03 (NS)	Mesos 0–12 (0,99 [0,7–1,39]) Mesos 12 en endavant (0,67 [0,5–0,9])	
24	Lorenzen S, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2023 DANTE/IKF-s633	Fase II/III, aleatoritzat, multicèntric, obert CG/UGE resecable	295	FLOT + atezolizumab (4 cicles pre-CIR i 4 cicles post-CIR, seguit de 8 cicles d'atezolizumab sol (n = 146) vs. FLOT (4 cicles pre-CIR i 4 cicles post-CIR (n = 149)	Objectiu primari					De moment, es disposa dels resultats de l'estudi de fase II. La variable principal de l'estudi era la SLP. En convertir-se en estudi de fase III (amb n = 556, incloent-hi pacients de l'estudi de fase II) la variable principal va passar a ser SLM i mentre que la de fase II es va considerar exploratòria, amb variables de patologia quirúrgica.
					SLM	ND	ND			
					Objectius secundaris: estudi de fase II					
					% RO	96 %	95 %			
	% RPc	24 %	15 %	0,032						

Taula 1. Tractament perioperatori

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
25	Shitara K et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2024 KEYNOTE-585	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cec, controlat amb placebo CG/UGE LA resecable	804	QT + pembrolizumab (3 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR, seguit d'11 cicles de pembrolizumab sol) (n = 402) vs. QT + placebo (3 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR, seguit d'11 cicles de placebo sol) (n = 402)	Objectius primaris (cohort principal)					QT: doblet basat en platí. Després d'esmena, s'afegeix cohort nova: FLOT + pembrolizumab/ placebo (n = 203)
					% R _{Pc}	12,9 %	2 %	< 0,00001		
					SLM (mesos)	44,4	25,3	0,0198	0,81 (0,67–0,99)	
					SG (mesos)	60,7	58	0,174	0,90 (0,73–1,13)	
23	Leong T, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2024 TOPGEAR	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert CG/UGE resecable	574	QT (2-3 cicles + RT pre-CIR i 3-4 cicles post-CIR) (n = 286) vs. QT (3-4 cicles pre-CIR i 3-4 cicles post-CIR) (n = 288)	Objectiu primari					Abans del 2017, la QT era ECF o ECX. Després dels resultats de FLOT4 (2017), el protocol de l'assaig es va modificar per incloure FLOT. Dos terços de pacients de cada grup van rebre ECF o ECX i un terç va rebre FLOT.
					SG (mesos)	46	49	NS	1,05 (0,83–1,31)	
					Objectius secundaris					
					SLP (mesos)	31	32	NS	0,98 (0,79–1,22)	
				% R ₀	92 %	88 %				

Taula 1. Tractament perioperatori

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	HR (IC95%)		
28	Wagner AD, <i>et al.</i> Sessió de comunicacions orals (ASCO-GI 2025) EORTC-1203-GITC "INNOVATION"	Fase II, aleatoritzat, multicèntric, obert, CG/UGE resecable HER2 positiu	172	QT (pre-CIR i post-CIR) (n = 35) vs. QT + T (pre-CIR i post-CIR, seguit de T fins a completar 17 cicles) (n = 67) vs. QT + T + P (pre-CIR i post-CIR, seguit de T + P fins a completar 17 cicles) (n = 70)	Objectius primaris				Aleatorització 1:2:2 La QT va ser inicialment cisplatí + 5-FU / capecitabina 3 cicles pre-CIR i 3 cicles post-CIR. Després de l'estudi FLOT4, el protocol va ser modificat per a pacients europeus. La QT va canviar a 4 cicles de FLOT, amb FOLFOX o CAPOX com a alternativa per a pacients no elegibles per a FLOT. Els pacients d'Àsia van continuar amb la QT inicial.	
					% Rpm (després de l'esmena)	33,3 %	53,3 %	37,9 %		
					% Rpm (abans de l'esmena)	8,3 %	16,7 %	12,5 %		
					Objectius secundaris					
					SLP a 3 anys	63,6 %	64,7 %	50,4 %		QT vs. QT + T: 0,88 (IC90%: 0,51–1,53)
					SLP a 5 anys	51,9 %	61 %	47,9 %		QT vs. QT+T+P: 1,40 (IC90%: 0,82–2,37)
					SG a 3 anys	75,6 %	76,9 %	65,2 %		QT vs. QT + T: 0,89 (0,42–1,88)
					SG a 5 anys	60,5 %	67,5 %	62,6 %		QT vs. QT + T + P: 1,29 (0,62–2,66)

CAPOX: capecitabina + oxaliplatí; **CG:** càncer gàstric; **CIR:** cirurgia; **ECF:** epirubicina, cisplatí, 5-FU; **ECX:** epirubicina, cisplatí, capecitabina; **FLOT:** docetaxel, oxaliplatí, 5-FU/leucovorina; **FOLFOX:** leucovorina + 5-FU + oxaliplatí; **5-FU:** 5-fluorouracil; **LA:** localment avançat; **ND:** no disponible; **NS:** no significatiu; **P:** pertuzumab; **QT:** quimioteràpia; **RO:** resecció completa; **RPC:** resposta patològica completa; **RPm:** resposta patològica més gran; **RT:** radioteràpia; **SG:** supervivència global; **SLM:** supervivència lliure de malaltia; **SLP:** supervivència lliure de progressió; **T:** trastuzumab; **UGE:** càncer unió gastroesofàgica.

B.2 Tractament adjuvant

La cirurgia és el tractament d'elecció en el CG localitzat. No obstant això, malgrat els avenços en les tècniques quirúrgiques, aproximadament el 60 % dels pacients sotmesos a cirurgia presenten recaiguda.

Amb l'objectiu de millorar aquests resultats, s'ha investigat l'eficàcia del tractament complementari mitjançant QT, RT o la combinació d'ambdues (QTRT).

Un factor limitant del tractament adjuvant és la situació clínica del pacient després de la cirurgia. En pacients fràgils, a causa de l'edat, les comorbiditats o l'estat funcional (PS, per les seves sigles en anglès), pot no ser possible administrar tractament addicional després de la intervenció quirúrgica.

B.2.1 Quimioteràpia i immunoteràpia adjuvant

Els resultats de dos estudis asiàtics de fase III han demostrat el benefici de la QT adjuvant, i els seus resultats s'han extrapolat parcialment a altres poblacions.

L'estudi asiàtic CLASSIC va demostrar l'eficàcia del tractament adjuvant amb 8 cicles de CAPOX (combinació de capecitabina + oxaliplatí) enfront de l'observació després de gastrectomia amb limfadenectomia D2, i va mostrar un benefici significatiu en la SLP.^{16,18,30,31} La SG estimada als 5 anys va ser del 78 % (IC95%: 74–82) en els pacients tractats amb QT enfront del 69 % (IC95%: 64–73) en el grup d'observació.

L'estudi ACTS-GC va demostrar la superioritat de la fluoropirimidina oral S-1 (tegafur [profàrmac de 5-FU], gimeracil [5-cloro-2,4-dihidropirimidina] i oxonat de potassi) en pacients japonesos amb CG localment avançat sotmesos a limfadenectomia D2.³² L'estudi es va tancar prematurament perquè es van observar diferències significatives en la SG entre els grups d'estudi. Les dades de seguiment van mostrar una SG als 3 anys del 80,1 % en el grup amb S-1 enfront del 70,1 % en el grup tractat únicament amb cirurgia. Actualment, no existeixen estudis que comparin directament CAPOX enfront de S-1.

S'han publicat diverses metaanàlisis sobre l'efecte de la QT adjuvant en el CG, que mostren un benefici modest en la SG per als pacients que reben QT postoperatòria enfront de cirurgia sola, especialment en pacients amb afectació ganglionar i en aquells tractats amb esquemes basats en 5-FU.³³⁻³⁵

En la població occidental, excepte l'estudi liderat per l'oncòleg català Dr. Lluís Cirera, publicat al *Journal of Clinical Oncology* l'any 1999, que va mostrar superioritat de la QT adjuvant amb mitomicina i tegafur, no existeixen estudis recents ben dissenyats i amb prou potència estadística que demostrin un benefici clar en la supervivència.³⁶

Un estudi de cohort observacional multicèntric internacional presentat a ESMO 2024 (SPACE-FLOT) va suggerir que la resposta patològica al tractament neoadjuvant amb FLOT podria predir l'eficàcia terapèutica del FLOT adjuvant, i es va observar benefici principalment en els pacients amb resposta parcial.³⁷

D'altra banda, la immunoteràpia adjuvant després de QT neoadjuvant no ha demostrat benefici clínic.

Recentment s'han publicat els resultats de l'assaig de fase II VESTIGE, que va avaluar el paper de la immunoteràpia adjuvant en pacients amb adenocarcinoma gastroesofàgic operats després de QT preoperatòria amb alt risc de recurrència (ypN+ i/o R1).³⁸

Els pacients van ser aleatoritzats en una proporció 1:1 per rebre nivolumab (3 mg/kg cada 2 setmanes) més ipilimumab (1 mg/kg intravenós cada 6 setmanes) durant un any enfront de QT adjuvant (mateix esquema utilitzat en el tractament neoadjuvant). L'objectiu primari va ser la SLM, mentre que els objectius secundaris van incloure la SG, les taxes de recurrència i la seguretat.

L'assaig es va interrompre per futilitat dels resultats. Després d'una mediana de seguiment de 25,3 mesos, la mediana de la SLM va ser d'11,4 mesos (IC95%: 8,4–16,8) en el grup tractat amb nivolumab + ipilimumab enfront de 20,8 mesos (IC95%: 15,0–29,9) en el grup tractat amb QT, amb HR = 1,55 (IC95%: 1,07–2,25; $p = 0,99$).³⁸

L'assaig ATTRACTION-5 és un estudi de fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cec i controlat amb placebo, realitzat en 96 hospitals del Japó, Corea del Sud, Taiwan i la Xina.³⁹ Va incloure 755 pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE en estadi IIIA–C, sotmesos a gastrectomia amb limfadenectomia D2, amb disponibilitat de teixit tumoral per a l'anàlisi de PD-L1.

Els pacients van ser assignats aleatòriament (1:1) a rebre QT (S-1 o capecitabina + oxaliplatí) amb o sense nivolumab 360 mg cada 3 setmanes. L'objectiu primari va ser la supervivència lliure de recaiguda (SLR). Amb una mediana de seguiment de 49,1 mesos, la SLR als 3 anys va ser del 68,4 % (IC95%: 63,0–73,2) en el grup de nivolumab més QT i del 65,3 % (IC95%: 59,9–70,2) en el grup placebo més QT (HR = 0,90; IC95%: 0,69–1,18; $p = 0,44$).

Per tant, no s'ha demostrat benefici en afegir immunoteràpia (nivolumab o nivolumab + ipilimumab) a la QT adjuvant.

B.2.2 Quimioradioteràpia adjuvant

Si s'analitza l'evolució dels pacients amb CG, s'observa que aproximadament el 60 % presenten una recaiguda i, d'aquests, al voltant del 30 % corresponen a recaigudes exclusivament locoregionals, fins i tot després d'una cirurgia realitzada amb intenció curativa.⁴⁰

En l'assaig de fase III INT-0116 (SWOG 9008), publicat l'any 2001, es va avaluar l'impacte en la SG de la QTRT adjuvant administrada després de la cirurgia en pacients amb tumors gàstrics i de la UGE, en comparació amb cirurgia sola. Es van incloure 582 pacients amb CG o tumors de la UGE en estadis IB–IV. Els resultats van mostrar que tant la SG com la SLR eren superiors en els pacients que van rebre tractament combinat postoperatori.⁴¹

L'any 2012 es va publicar una reanàlisi d'aquest estudi amb un seguiment de 10 anys, que va confirmar la persistència del benefici del tractament quimioradioteràpic postoperatori en la millora de la SG, amb HR = 1,32 (IC95%: 1,10–1,60; $p = 0,0046$), així com en la SLR, amb HR = 1,51 (IC95%: 1,25–1,83; $p < 0,001$). Aquest benefici va ser més evident en els pacients amb tumors T3–4 i/o N+. No obstant això, cal destacar dos aspectes de l'estudi: només el 10 % dels pacients havien estat sotmesos a una limfadenectomia D2 i la millora en la supervivència no es va observar en els pacients amb tumors difusos poc diferenciats.⁴²

L'objectiu de l'estudi CALGB 80101 (Alliance) va ser avaluar un esquema de QT més eficaç que el 5-FU + LV utilitzat en l'INT-0116. Es va tractar d'un assaig de fase III amb 546 pacients en el qual es va comparar l'evolució dels pacients tractats amb 5-FU combinat amb RT amb la d'aquells tractats amb ECF també combinat amb RT. No es van observar diferències entre ambdós grups ni en la SG als 5 anys (HR = 0,98; IC95%: 0,78–1,24; $p = 0,69$) ni en la SLM als 5 anys (HR = 0,96; IC95%: 0,77–1,20; $p = 0,94$).⁴³

L'any 2012 es va publicar l'estudi ARTIST, que va ser el primer a avaluar l'efectivitat del tractament quimioradioteràpic postoperatori enfront del tractament quimioteràpic adjuvant en 458 pacients amb CG, tots ells tractats mitjançant cirurgia amb limfadenectomia D2. L'estratègia quimioteràpica va consistir en l'administració de 6 cicles de capecitabina + cisplatí (XP), mentre que l'estratègia quimioradioteràpica va consistir en l'administració de dos cicles de capecitabina + cisplatí, seguits de RT (45 Gy) concomitant amb capecitabina (XPRT) i, finalment, dos cicles addicionals d'XP.

No es van demostrar diferències significatives en la taxa de SLP als 3 anys entre ambdós grups (78,2 % amb XPRT enfront del 74,2 % amb XP; $p = 0,0862$). No obstant això, quan es va analitzar el subgrup de 396 pacients amb afectació ganglionar, la SLM als 3 anys va ser del 77,5 % en el grup XPRT i del 72,3 % en el grup XP ($p = 0,036$). Per tant, es pot concloure que afegir RT a l'esquema de QT tipus XP augmenta la taxa de SLM als 3 anys en els pacients N+ (HR = 0,69; IC95%: 0,47–0,99; $p = 0,0471$).⁴⁴

Posteriorment es va realitzar una reanàlisi d'aquest estudi en què es va avaluar l'impacte en l'evolució dels pacients amb N+ tenint en compte la ràtio de ganglis infiltrats. En els pacients amb ràtio N+ > 25 %, l'estratègia XPRT va prolongar significativament la SLM en comparació amb el tractament exclusiu amb QT tipus XP (HR = 0,53; IC95%: 0,31–0,90; $p = 0,02$). No obstant això, aquesta millora no va assolir significació estadística en termes de SG (HR = 0,58; IC95%: 0,34–1,00; $p = 0,052$).⁴⁵

L'any 2018 es va publicar un estudi retrospectiu que comparava el tractament quimioteràpic adjuvant amb el tractament quimioradioteràpic adjuvant. En aquest estudi es va tornar a posar en valor el paper del tractament combinat, especialment en els pacients amb una ràtio de ganglis infiltrats ≥ 10 % (considerant que la mitjana de ganglis analitzats era de 15).⁴⁶ El tractament QTRT millorava la supervivència en els pacients amb una ràtio d'afectació ganglionar (LNR, per les seves sigles en anglès) entre el 10 % i el 25 % (HR = 0,62; IC95%: 0,46–0,83) i de manera més marcada en els pacients amb > 25 % (HR = 0,67; IC95%: 0,56–0,80).

Seguint aquest argument, cal destacar l'estudi prospectiu observacional de Kim S *et al.*, publicat l'any 2005, en el qual es va analitzar l'evolució de 990 pacients amb CG tractats mitjançant cirurgia amb limfadenectomia D2.⁴⁷ Es van analitzar dues cohorts: una de 544 pacients tractats amb cirurgia seguida de QTRT adjuvant i una altra de 446 pacients tractats únicament amb cirurgia, sense tractament adjuvant. L'estudi va demostrar una reducció relativa del 20 % en la mortalitat en el grup de pacients tractats amb QTRT adjuvant. Aquest benefici també es va reflectir en un millor control local i en una major SLR (75,6 mesos enfront de 52,7 mesos; $p = 0,0160$).

L'estudi CRITICS, publicat l'abril de 2018, ha contribuït a situar el tractament QTRT amb més precisió en el marc de l'estratègia de QT perioperatoria.⁴⁸ Aquest assaig de fase III va demostrar que la QTRT adjuvant després de QT preoperatoria no millora la supervivència en comparació amb la QT adjuvant, amb una mediana de SG de 43 mesos enfront de 37 mesos ($p = 0,9$).

També s'han publicat tres metaanàlisis amb objectius i resultats diversos. L'any 2009, V. Valentini *et al.* van publicar una metaanàlisi en què es va demostrar que la RT postoperatòria millora la supervivència als 3 i 5 anys en comparació amb la cirurgia sola.⁴⁹ Qiang Dai *et al.* van publicar l'any 2015 una anàlisi per avaluar l'eficàcia del tractament QTRT adjuvant enfront de la QT adjuvant.⁵⁰ En aquesta anàlisi es va observar que el tractament combinat QTRT millora la SLM als 5 anys i el control local, tot i que aquesta millora no es tradueix en un benefici en SG.

Finalment, Fiorica F *et al.* van publicar l'any 2018 una metaanàlisi que va demostrar que el tractament QTRT adjuvant millora la taxa de SLM als 5 anys en comparació amb la QT adjuvant, i també presenta avantatges en la SG als 3 anys.⁵¹ Un altre escenari que es planteja en el tractament adjuvant del CG és l'actitud terapèutica en relació amb la cirurgia R1.

L'any 2010, Dikken JL *et al.* van publicar un estudi retrospectiu en què van avaluar la supervivència i el patró de recaiguda del conjunt de pacients inclosos en dos estudis de fase I/II i dels pacients reclutats en l'assaig de fase III *Dutch Gastric Cancer Group Trial*, que va aleatoritzar els pacients a limfadenectomia D1 enfront de limfadenectomia D2. L'anàlisi d'aquesta cohort de pacients va demostrar que el tractament QTRT redueix en un 16 % la recaiguda local en els pacients tractats amb limfadenectomia D1. El tractament combinat també redueix la recaiguda local (6 % enfront del 26 %) i millora la SG als 2 anys (66 % enfront del 29 %) en els pacients tractats amb cirurgia R1.⁵²

Posteriorment, l'estudi ARTIST-2, continuació de l'assaig ARTIST original, va comparar tres règims adjuvants (monoteràpia amb S-1, S-1 + oxaliplatí [SOX] i SOX + QTRT [SOXRT]) en pacients amb CG ressecat després de dissecció D2, en estadis II/III i amb ganglis positius.⁵³ Els resultats van mostrar que SOX (HR = 0,69; IC95%: 0,48–0,99; $p = 0,042$) millorava significativament la SLM enfront de S-1 en monoteràpia, mentre que aquest benefici no va assolir significació estadística en la comparació amb SOXRT (HR = 0,72; IC95%: 0,51–1,02; $p = 0,074$). Tampoc es van observar diferències significatives entre SOX i SOXRT (HR = 0,97; IC95%: 0,67–1,40; $p = 0,879$) en aquesta població, amb una ràtio mediana de ganglis positius del 13 % (sense subanàlisi per a ràtios > 25 %).

Tots els estudis que fan referència a l'estratègia terapèutica en R1 són retrospectius. Entre aquests destaquen dues anàlisis, de Gertler R *et al.* i Stiekema J *et al.*, en les quals s'observa que el tractament QTRT postoperatori després de cirurgia R1 millora la supervivència en comparació amb l'observació.⁵⁴⁻⁵⁵

Alguns pacients poden presentar MSI-H, fet que implica consideracions específiques en el seu maneig, que es recullen a l'apartat D. *Poblacions especials.*

Recomanació

Es recomana, sempre que sigui possible, la inclusió del pacient en un assaig clínic com a primera opció.

En pacients que no han rebut tractament neoadjuvant:

- **Reseccions R0 amb limfadenectomia D2:** es recomana QT adjuvant amb l'esquema capecitabina + oxaliplatí (CAPOX), segons l'estudi CLASSIC (*nivell d'evidència IA*).
- **Quan la limfadenectomia és D1:** es recomana QTRT adjuvant amb l'esquema McDonald modificat (*nivell d'evidència IC*), després de discussió en un comitè multidisciplinari.
- **Quan el marge quirúrgic és R1:** la decisió entre QT adjuvant o QTRT adjuvant s'ha de prendre de manera individualitzada en un comitè multidisciplinari.

En pacients que han rebut tractament neoadjuvant i no han presentat progressió a la QT, es recomana QT adjuvant amb el mateix esquema utilitzat en el tractament neoadjuvant.

- En tumors MSI-H, la QT adjuvant no està recomanada (*nivell d'evidència IVD*).

Taula 2. Tractament adjuvant

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
39	Yoon-Koo Kang <i>et al.</i> <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2024 ATTRACTION-5	Fase III, aleatoritzat, multicèntric Estadi IIIA-C gàstric o UGE amb gastrectomia D2	755	S-1 o CAPOX +/- nivolumab	Objectiu primari					Mediana de seguiment: 49,1 mesos. Estudi negatiu.
					SLP a 3 anys	68 % (63–73,2)	65,3 % (59,9–70,2)	0,44	0,9 (0,69–1,18)	
31	Noh SH, <i>et al.</i> <i>Lancet Oncology</i> 2014 CLASSIC 5 anys de seguiment	Fase III, aleatoritzat, multicèntric Estadis II-III B CG amb gastrectomia D2	1.035	CAPOX 6 mesos vs. Observació	Objectius primaris					Mediana de seguiment: 64,2 mesos.
					SLP 3 anys (CLASSIC)	75 % (71–79)	60 % (56–65)	< 0,0001	0,58 (0,47–0,72)	
					SLP estimada a 5 anys	68 % (63–73)	53 % (47–58)			
					Objectius secundaris					
SG 3 anys (CLASSIC)	80 %	73 %	0,0015	0,66 (0,51–0,85)						
SG estimada 5 anys	78 % (74–82)	69 % (64–73)								
42	Smalley SR, <i>et al.</i> <i>JCO</i> 2012 Actualització INT0116 SWOG	Fase III, aleatoritzat, multicèntric CG i UGE Estadis Ib-IV	559	QT (5-FU + LV) + RT post-IQ vs. IQ	Objectiu primari					Seguiment superior a 10 anys. 9,6 % cirurgia D2.
					SG mediana (m)	35	27	0,00046	1,32 (1,1–1,6)	
					Objectiu secundari					
SLR mediana (m)	27	19	< 0,001	1,51 (1,25–1,83)						

Taula 2. Tractament adjuvant

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
43	Fuchs CS, <i>et al.</i> <i>JCO</i> 2017 CALGB 80101 Alliance	Fase III, aleatoritzat CG i UGE estadis Ib-IV		QTRT post-IQ 5-FU + LV abans i després combinat amb 5-FU+RT vs. ECF abans i després + RT	Objectiu primari					Estudi negatiu. Mediana de seguiment: 6,5 anys.
					SG estimada a 5 anys	44 %	44 %	0,69	0,98 (0,78–1,24)	
					Objectiu secundari					
					SLP estimada a 5 anys	39 %	37 %	0,96	0,94 (0,77–1,2)	
44	Llegeix J, <i>et al.</i> <i>Journal of Gastric Cancer</i> 2016 ARTIST	Fase III, aleatoritzat CG amb gastrectomia D2	458	XP + Capecitabina + RT (XP/XRT/XP) vs. Capecitabina + cisplatí (XP)	Objectius primaris					Mediana de seguiment: 53,2 mesos. No es va analitzar la variable secundària SG.
					SLP a 3 anys estimada					
					SLP a 3 anys estimada subgrup amb ganglis afectats	78,2 %	74,2 %	0,0862		

Taula 2. Tractament adjuvant

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
48	Cats A, et al. <i>Lancet oncology</i> 2018 CRITICS	Fase III, aleatoritzat i multicèntric CG estadis Ib-IV	788	QT pre-IQ + QTRT post-IQ vs. QT peri-IQ	Objectiu primari					Mediana de seguiment: 61,4 mesos.
					Mediana SG (m)	37 (30–48)	43 (31–57)	0,90	1,01 (0,84–1,22)	
					Objectiu secundari					
					Mediana SLE (m)	25 (19–39)	28 (20–42)	0,92	0,99 (0,82–1,19)	
38	Lordick F, et al. <i>Ann Oncol</i> 2025 VESTIGE	Fase II, aleatoritzat i multicèntric CG i UGE amb QT preoperatòria amb alt risc de recurrència ipN+ i/o R1	195	nivolumab + ipilimumab vs. QT (mateixa que a la preoperatòria)	Objectiu primari					Estudi negatiu.
					SLP mediana (m)	11,4 (8,4–16,8)	20,8 (15,29,9)	0,02	1,55 (1,07–2,25)	
					Objectiu secundari					
					SG mediana (m)	27,6 (25,4–NA)	38 (25,8–NA)	0,235	1,32 (0,83–2,10)	

CAPOX: oxaliplatí, capecitabina; **CG:** càncer gàstric; **CIR:** cirurgia; **ECF:** epirubicina, cisplatí, 5-FU; **ECX:** epirubicina, cisplatí, capecitabina; **FLOT:** 5-FU + leucovorina (àcid folínic) + oxaliplatí + docetaxel; **FOLFOX:** leucovorina + 5-FU + oxaliplatí; **5-FU:** 5-fluorouracil; **ND:** no disponible; **NS:** no significatiu; **P:** pertuzumab; **QT:** quimioteràpia; **RO:** resecció completa; **RPC:** resposta patològica completa; **RPm:** resposta patològica més gran; **RT:** radioteràpia; **SG:** supervivència global; **SLE:** supervivència lliure d'esdeveniments; **SLP:** supervivència lliure de progressió; **T:** trastuzumab; **UGE:** càncer unió gastroesofàgica.

B.3 Tractament del càncer gàstric avançat i metastàtic

B.3.1 Tractament de primera línia

La majoria dels pacients amb CG són diagnosticats en fases avançades de la malaltia o quan el tumor és irreseccable. Molts dels pacients diagnosticats de CG avançat presenten un deteriorament significatiu de l'estat general, sovint associat a comorbiditats, fet que pot plantejar dubtes sobre el possible benefici d'un tractament amb QT.

Diversos estudis aleatoritzats prospectius de fase III han avaluat l'impacte de la QT en comparació amb el millor tractament simptomàtic de suport (MTS). En aquest sentit, s'ha demostrat que la QT aporta un benefici en termes de SG, SLP i qualitat de vida, per la qual cosa el tractament s'ha d'iniciar en el moment del diagnòstic de la malaltia avançada.⁵⁶⁻⁵⁸ La metaanàlisi de Wagner *et al.* va demostrar que la QT augmenta significativament la SG en comparació amb el MTS (HR = 0,30; IC95%: 0,24–0,55), fet que es tradueix, en termes absoluts, en una mediana de SG d'aproximadament 9 mesos.⁵⁹ No obstant això, cal tenir en compte que aquesta metaanàlisi no incloïa tractaments de segona i tercera línia, que actualment se sap que també aporten un benefici en termes de SG i qualitat de vida.

Actualment s'accepta com a estàndard de tractament en primera línia, ateses les dades d'eficàcia i el perfil de toxicitat, la combinació d'un agent basat en platí i una fluoropirimidina com a base del tractament amb QT.⁶⁰

L'elecció de l'esquema depèn del perfil del pacient, el seu estat funcional i les comorbiditats. En qualsevol cas, és imprescindible disposar de la determinació de HER2, PD-L1, el sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN (MMR, per les seves sigles en anglès)/MSI i claudina 18.2, que han demostrat ser biomarcadors predictius de resposta en el CG i de la UGE.

B.3.1.1 HER2+

El receptor transmembrana erbB-2 (receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà, HER2) és un membre de la família de receptors tirosina-cinasa del factor de creixement epidèrmic i constitueix el primer biomarcador aprovat per al tractament del CG o de la UGE avançat o metastàtic des de l'any 2010.

En el CG avançat o metastàtic, la sobreexpressió i/o amplifacació de HER2 s'observa en el 10–40 % dels casos, i existeix una bona concordança entre la sobreexpressió detectada mitjançant immunohistoquímica (IHQ) i l'amplifacació determinada mitjançant hibridació fluorescent *in situ* (FISH). L'expressió de HER2 varia en funció de la localització tumoral i del subtipus histològic, i és notablement superior en els tumors de la UGE i en el subtipus intestinal en comparació amb els carcinomes gàstrics difusos.

La sobreexpressió de HER2 constitueix un factor pronòstic independent, i es correlaciona amb una menor SG i amb una major sensibilitat al tractament amb trastuzumab.⁵⁶⁻⁵⁷ En paral·lel, han sorgit nous conceptes relacionats amb diferents nivells d'expressió de HER2, com la categoria HER2-low, la rellevància clínica de la qual en CG es troba actualment en investigació.

La incorporació de trastuzumab en primera línia de tractament del CG metastàtic es va establir a partir de l'estudi ToGA, un assaig de fase III, obert, que va comparar cisplatí més 5-FU o capecitabina, amb o sense l'addició de trastuzumab.⁶¹ Dels 3.807 pacients avaluats, el 22 % van resultar HER2 positius, fet que va permetre l'aleatorització de 594 pacients. L'estudi va demostrar un benefici significatiu en la SG en el braç tractat amb trastuzumab, amb una mediana de 13,8 mesos enfront d'11,1 mesos en el grup control (HR = 0,74; IC95%: 0,60–0,91; $p = 0,0046$).

A més, també es va observar una millora significativa en la taxa de resposta (47 % enfront del 35 %; $p = 0,0017$), en la durada de la resposta (DR) (6,9 enfront de 4,8 mesos; HR = 0,54; IC95%: 0,40–0,73; $p < 0,0001$) i en la SLP (6,7 enfront de 5,5 mesos; HR = 0,71; IC95%: 0,59–0,85; $p = 0,0002$). Tot plegat amb un perfil de toxicitat acceptable, sense diferències significatives en esdeveniments adversos (EA) de grau 3–4 entre els grups, excepte un lleu augment de la incidència de diarrea en el grup tractat amb trastuzumab (9 % enfront del 4 %).

Existeix un dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica del CatSalut de l'any 2011 en què se'n recomana l'ús segons criteris clínics.⁶²

Una anàlisi exploratòria *post hoc* va mostrar que el benefici en la SG era més pronunciat en els pacients amb alta expressió de HER2 (IHQ 2+ i FISH+ o IHQ 3+), amb una mediana de supervivència de 16,0 mesos enfront d'11,8 mesos en els pacients amb baixa expressió (HR = 0,65; IC95%: 0,51–0,83). De manera similar, l'anàlisi de la SLP mitjançant regressió de Cox va demostrar diferències estadísticament significatives favorables al subgrup IHQ 3+/FISH+, amb una mediana de 7,6 mesos enfront de 5,5 mesos en els subgrups IHQ 0/FISH+, IHQ 1+/FISH+ i IHQ 2+/FISH+ ($p = 0,0008$; $p = 0,0008$ i $p = 0,0002$, respectivament).

En pacients no candidats a cisplatí, o amb contraindicació per al seu ús i/o intolerància a la via oral, els esquemes CAPOX + trastuzumab o FOLFOX (leucovorina + 5-FU + oxaliplatí) + trastuzumab constitueixen alternatives vàlides, tal com s'ha demostrat en diversos estudis de fase II.^{63–66}

Després dels resultats positius de l'estudi ToGA, es van investigar diferents estratègies terapèutiques en primera línia, com la inhibició dual de HER2 mitjançant trastuzumab i pertuzumab (estudi JACOB) o l'addició de lapatinib al doblet de platí i fluoropirimidina (estudi LOGIC). No obstant això, ambdós assaigs de fase III van mostrar resultats negatius. Aquestes discrepàncies respecte dels resultats obtinguts en el càncer de mama HER2 positiu metastàtic podrien explicar-se, en part, per l'heterogeneïtat de l'expressió de HER2 en el CG en comparació amb el càncer de mama.^{67–68}

B.3.1.1.1 Coexistència de HER2 i PD-L1 al càncer gàstric: implicacions terapèutiques

La immunoteràpia s'ha incorporat amb excel·lents resultats al tractament de molts tipus de tumors i, en els darrers anys, també ha arribat al CG.^{69–70}

En el CG, l'expressió de PD-L1, avaluada mitjançant la puntuació positiva combinada (CPS, per les seves sigles en anglès) o mitjançant la puntuació de positivitats de l'àrea tumoral (TAP, per les seves sigles en anglès), ha emergit com un factor addicional que influeix en la resposta al tractament i en la supervivència d'aquests pacients. La coexistència d'ambdós biomarcadors ha plantejat interrogants sobre les estratègies terapèutiques més eficaces i ha estat objecte d'investigació en diversos assaigs clínics, tal com es comenta a continuació.

L'assaig clínic AIO-INTEGA (NCT03409848) és un estudi de fase II, multicèntric i aleatoritzat, dissenyat per avaluar l'eficàcia de nivolumab i trastuzumab en primera línia en combinació amb ipilimumab (grup ipilimumab) o en combinació amb mFOLFOX6 (grup FOLFOX) en pacients amb adenocarcinoma gastroesofàgic avançat HER2 positiu. L'objectiu primari de l'estudi va ser millorar la taxa de SG als 12 mesos del 55 % (règim ToGA) al 70 % en cada braç. L'eficàcia d'ambdós règims es va analitzar de manera independent. Es van aleatoritzar 88 pacients.

En el grup FOLFOX, la SG va ser de 21,8 mesos i la taxa de SG als 12 mesos va ser del 70 %, resultats que van mostrar una millora significativa en comparació amb el control històric de l'assaig ToGA. En el grup ipilimumab, la SG va ser de 16,4 mesos i la taxa de SG als 12 mesos va ser del 57 %, resultats similars als del règim ToGA, sense significació estadística.⁶⁹

Amb una mediana de seguiment més llarga (18,8 mesos) de l'assaig AIO-INTEGA, la mediana de la SG va ser de 22,1 mesos en el braç FOLFOX i de 23,3 mesos en el braç amb ipilimumab. Calen més estudis per analitzar de manera més exhaustiva els resultats en funció del nivell de CPS i per identificar amb més precisió el subgrup de pacients que podria beneficiar-se de la combinació de nivolumab, trastuzumab i ipilimumab.⁶⁹

Un altre estudi de gran rellevància ha estat l'assaig clínic KEYNOTE-811 (NCT03615326). Es tracta d'un estudi de fase III, multicèntric, aleatoritzat i doble cec, que va avaluar la combinació de trastuzumab i QT (5-FU + cisplatí o CAPOX) amb pembrolizumab, enfront de trastuzumab i QT amb placebo, en pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE HER2 positiu no tractat prèviament. Els pacients van rebre tractament fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable o retirada per part del pacient o de l'investigador, amb un màxim de 35 cicles.

Els dos objectius primaris d'aquest assaig van ser la SLP i la SG, mentre que la taxa de resposta global (TRG), la DR i la seguretat es van definir com a objectius secundaris. Es van aleatoritzar 698 pacients. Els resultats finals van mostrar una mediana de SG de 20,0 mesos en el grup de pembrolizumab enfront de 16,8 mesos en el grup placebo, amb una reducció relativa del risc de mort del 20 % (HR = 0,80; IC95%: 0,67–0,94; $p = 0,004$).

La SLP també va ser superior en el grup tractat amb pembrolizumab (mediana de 10,0 enfront de 8,1 mesos; HR = 0,73; IC95%: 0,61–0,87). La taxa de resposta objectiva (TRO) va ser del 72,6 % en el braç experimental (17 % de respostes completes [RC]), en comparació amb el 60,1 % en el braç control (11,8 % de RC). Les respostes al règim que incloïa pembrolizumab també van ser més duradores, amb una taxa de DR als 3 anys del 24 % enfront del 15 % en el grup control (mediana de DR: 11,3 enfront de 9,5 mesos). Aquests beneficis van ser més pronunciats en pacients amb tumors que expressaven PD-L1 amb CPS ≥ 1 , que és el subgrup en el qual existeix indicació terapèutica.⁷⁰

No obstant això, actualment aquesta combinació es troba exclosa del finançament en el Sistema Nacional de Salut (SNS).

En el congrés ASCO GI 2026 es van presentar els resultats de l'estudi de fase III HERIZON-GEA-01, en el qual es va comparar el tractament estàndard de QT (cisplatí + 5-FU o CAPOX) combinat amb trastuzumab en primera línia de càncer gastroesofàgic HER2+ enfront de dues branques experimentals que incorporaven zanidatamab (anticòs biespecífic contra HER2) a la QT, \pm tislelizumab.

L'estudi va presentar com a objectius primaris la SLP i la SG.

La mediana de SLP va ser de 8,1 mesos en el braç control, enfront de 12,4 mesos en el braç de zanidatamab + QT (HR = 0,65; IC95%: 0,52–0,81; $p < 0,0001$) i de 12,4 mesos en el braç de triple teràpia amb tislelizumab (HR = 0,63; IC95%: 0,51–0,78; $p < 0,0001$).

La mediana de SG va ser de 19,2 mesos en el braç control, enfront de 24,4 mesos en el braç de zanidatamab + QT (HR = 0,80; IC95%: 0,64–1,01; $p = 0,0564$) i de 26,4 mesos en el braç de triple teràpia amb tislelizumab (HR = 0,72; IC95%: 0,57–0,90; $p = 0,0043$).⁷¹

B.3.1.1.2 HER2-low en càncer gàstric

Recentment s'ha definit la categoria HER2-low (expressió baixa de HER2), que inclou tumors amb expressió immunohistoquímica (IHQ) 1+ o 2+ sense amplificació del gen HER2 (FISH negatiu). Tot i que en el càncer de mama el HER2-low ha emergit com una entitat biològicament rellevant i amb opcions terapèutiques específiques, en el CG la seva rellevància clínica encara no està clarament establerta.

Actualment no existeix una indicació aprovada per a teràpies anti-HER2 en pacients amb CG metastàtic HER2-low, i el seu maneig es basa en els mateixos principis terapèutics que els tumors HER2 negatius. No obstant això, s'estan desenvolupant nous agents, com els conjugats anticòs-fàrmac (ADC, per les seves sigles en anglès), que podrien oferir oportunitats terapèutiques futures per a aquest subgrup de pacients.

Taula 3. Estudis en primera línia de tractament del càncer gàstric avançat o metastàtic HER2+

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
61	Bang, YJ <i>Lancet</i> 2010 ToGA	Fase III Aleatoritzat 1:1, obert ECOG 0 – 2	594	Trastuzumab + QT (cisplatí + capecitabina/5-FU) vs. QT (cisplatí + capecitabina/5-FU) c/3 setm. x 6 cicles	Objectius primaris					La combinació de trastuzumab + QT és el tractament estàndard per a pacients amb CG o UGE avançat HER2 positiu.
					SG mediana (m)	13,8	11,1	0,0046	0,74 (0,60–0,91)	
					SG subgrup IHQ 2+ amb FISH positiva o IHQ 3+ (m)	16	11,8		0,65 (0,51–0,83)	
					Objectius secundaris					
					SLP mediana (m)	6,7	5,5	0,0002		
				TRG	47,3 %	34,5 %	0,0017			
63	RyuMH <i>Eur J Cancer</i> 2015	Fase II, prospectiu, braç únic ECOG 0–1	55	Trastuzumab + CAPOX	Objectiu primari					La combinació de trastuzumab + CAPOX és ben tolerada i efectiva en el CGA.
					TRO	67 % (IC95%: 54–80 %)				
					Objectius secundaris					
					SLP mediana (m)	9,8 (IC95%: 7,0–12,6)				
				SG mediana (m)	21 (IC95%: 6,4–35,7)					
64	Soularue et al. <i>Bull Cancer</i> 2015	Fase II, retrospectiu ECOG 0–1	34	Trastuzumab + CAPOX/FOLFOX	Objectiu primari					Les combinacions de trastuzumab amb CAPOX o FOLFOX són efectives i ben tolerades en el CGA.
					SG mediana (m)	17,3 (IC95%: 13,5–32,3)				
					Objectius secundaris					
					SLP mediana (m)	9 (IC95%: 5,6–12,0)				
				TRG	47 % (IC95%: 29–65)					

Taula 3. Estudis en primera línia de tractament del càncer gàstric avançat o metastàtic HER2+

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
67	Hecht JR JCO 2015 LOGIC	Fase III, prospectiu, aleatoritzat ECOG 0-2	545	Lapatinib + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	Objectiu primari					Diferència a SG no significativa.
					SG mediana (m)	12,2 (10,6–14,2)	10,5 (9–11,3)	0,34	0,91 (0,73–1,12)	
					Objectius secundaris					
					SLP mediana (m)	6 (5,6–7)	5,4 (4,4–5,7)	0,0381	0,82 (0,68–1)	
				TRG	53 % (46,4–58,8)	39 % (32,9–45,3)	0,0031			
65	J. Gong BMC Cancer 2016	Fase II, prospectiu, de braç únic ECOG 0–2	51	Trastuzumab + CAPOX	Objectiu primari					La combinació de trastuzumab i CAPOX va ser ben tolerada i efectiva en el CGA.
					TRO	66,7 %				
					Objectius secundaris					
					SLP mediana (m)	9,2 (IC95%: 6,5–11,6)				
				SG mediana (m)	19,5 (IC95%: 15,5–26,0)					
68	Taverner et al. Lancet Oncol 2018 JACOB	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo	780	Pertuzumab + trastuzumab + cisplatí + 5-FU /capecitabina vs. Placebo + trastuzumab + cisplatí + 5-FU /capecitabina	Objectiu secundari					Afegir pertuzumab al tractament no augmenta la SG en el CG avançat.
					SG	17,5 m	14,2 m	0,057	0,84 (0,71–1,00)	

Taula 3. Estudis en primera línia de tractament del càncer gàstric avançat o metastàtic HER2+

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	
66	Rivera F, et al. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2019 HERX	Fase II, prospectiu, braç únic ECOG 0-2	45	Trastuzumab + CAPOX	Objectiu primari			La combinació de trastuzumab amb CAPOX va ser ben tolerada i efectiva en el CGA.
					TRO	46,7 % (IC95%: 31,9-62,0)		
					Objectius secundaris			
					SLP mediana (m)	7,1 (IC95%: 5,5-8,7)		
					SG mediana (m)	13,8 (IC95%: 10,1-17,4)		
72	Li N, et al. <i>Med J.</i> 2024	Fase II, aleatoritzat, doble cec	53	Braç A: HLX22 (anticòs anti-HER2) 25 mg/kg + HLX02 (trastuzumab biosimilar) + XELOX Braç B: HLX22 (anticòs anti-HER2) 15 mg/kg + HLX02 (trastuzumab biosimilar) + XELOX Braç C: placebo + HLX02 + XELOX	Objectius primaris			L'addició d'un segon anti-HER2 en desenvolupament (HLX22) al trastuzumab biosimilar + QT va ser ben tolerada i va mostrar benefici en termes de millora de la SLP. Seran necessaris més estudis.
					SLP	Braç A vs. braç C: 15,1 vs. 8,2 m HR = 0,5 (IC95% 0,17-1,27)	Braç B vs. C: NA vs. 8,2 m HR = 0,1 (IC95%: 0,04-0,52)	
					TRO	A vs. B vs. C: 77,8 % vs. 82,4 % vs. 88,9 %		
69	Stein A, et al. <i>JAMA Oncol.</i> 2022 AIO INTEGA	Fase II, aleatoritzat 1:1 Dos braços experimentals + braç control històric ECOG 0-2	97	Braç IPI: IPI (x 4 dosis) + nivolumab + trastuzumab vs. Braç FOLFOX: nivolumab + trastuzumab + FOLFOX Comparador històric: trastuzumab + FP. En els dos braços experimentals, l'ús de nivolumab es va limitar a 12 m.	Objectius primaris			L'addició de NIVO a trastuzumab i FOLFOX va mostrar una eficàcia favorable en comparació amb les dades històriques de l'estudi ToGA.
					Taxa SG 12 m	57 % (IC95%: 41-71)	70 % (IC95%: 54-81)	
					SG (m)	16,4 (IC95%: 8,3-25,9)	21,8 (IC95%: 12,7-30,8)	
					SLP (m)	3,2 (IC95%: 2,0-6,5)	10,7 (IC95%: 6,6-13,1)	

Taula 3. Estudis en primera línia de tractament del càncer gàstric avançat o metastàtic HER2+

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions		
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)			
70	Janjigian YY <i>The Lancet</i> 2023 KEYNOTE-811 Janjigian YY <i>Nature</i> 2021	Fase III, aleatoritzat 1:1 Doble cec, controlat amb placebo ECOG 0-1	698	Pembrolizumab 200 mg vs. Placebo + trastuzumab + QT estàndard (cisplatí + 5-FU o CAPOX) cada 3 setmanes durant un màxim de 35 cicles o fins a progressió de la malaltia	Objectius primaris					<p>Els resultats i l'anàlisi d'eficàcia en què es basa la indicació autoritzada procedeixen de la 2a anàlisi intermèdia de les dades.</p> <p>L'addició de pembrolizumab a trastuzumab + QT va millorar de manera significativa la SLP en tota la població estudiada.</p> <p>En el subgrup de pacients amb PD-L1 CPS ≥ 1 es va observar un benefici estadísticament significatiu en ambdues variables.</p> <p>No es va demostrar superioritat d'IF vs. CF en la SLP ni la SG; la no inferioritat en SLP va ser marginal. Per això, IF es pot considerar una alternativa sense platí en el tractament de primera línia.</p>		
					SLP mediana (m)	2a anàlisi provisional: 10,0 (IC95% 8,6–11,7) En població amb PD-L1 ≥ 1: 10,8 (8,5–12,5) 3r anàlisi provisional: 10,0 (8,6–12,2) En població amb PD-L1 ≥ 1: 10,8 (8,5–12,5)	2a anàlisi provisional: 8,1 (7,0–8,5) En població amb PD-L1 ≥ 1: 7,2 (6,8–8,4) 3r anàlisi provisional: 8,1 (7,1–8,6) En població amb PD-L1 ≥ 1: 7,2 (6,8–8,4)	0,0002	0,72 (0,60–0,87)			
					SG mediana (m)	2a anàlisi provisional: 20,0 (17,8–23,2) En població amb PD-L1 ≥ 1: 20,5 (IC95% 18,2–24,3) 3r anàlisi provisional: 20,0 (17,8–22,1) En població amb PD-L1 ≥ 1: 20,0 (17,9–22,7)	2a anàlisi provisional: 16,9 (15,0–19,8) En població amb PD-L1 ≥ 1: 15,6 (IC95% 13,5–18,6) 3r anàlisi provisional: 16,8 (15,0–18,7) En població amb PD-L1 ≥ 1: 15,7 (13,5–18,5)	0,084	0,87 (0,72–1,06)			
								0,0001	0,71 (0,59–0,86)			
								0,0143	0,81 (0,67–0,98)			
					Objectius secundaris							
					TRO (3r anàlisi provisional)	72,6 % (IC95%: 67,6–77,2)	60,1 % (IC95%: 54,7–65,2)	< 0,0001				
THP mediana (m)	5,0 (IC95% 3,8–5,8)	4,2 (IC95%: 3,7–5,5)	0,088	1,23 (0,97–1,57)								

CAPOX: capecitabina + oxaliplatí; **CG:** càncer gàstric; **CGA:** càncer gàstric avançat; **FOLFOX:** leucovorina + 5-FU + oxaliplatí; **FP:** fluoropirimidina + platí; **5-FU:** 5-fluorouracil; ICI: inhibidors dels punts de control immunitari; **m:** mesos; **NA:** no aconseguida; **NS:** no significatiu; **QT:** quimioteràpia; **RC:** resposta completa; **SG:** supervivència global; **THP:** temps fins a la progressió; **TRG:** taxa de resposta global; **TRO:** taxa de resposta objectiva; **UGE:** unió gastroesofàgica.

B.3.1.2 HER2–

Tal com s'ha comentat en apartats previs, la combinació d'un agent basat en platí i una fluoropirimidina està acceptada com a base del tractament de primera línia en pacients amb CG metastàtic o irreseccable. Amb l'objectiu d'augmentar les taxes de resposta i la supervivència en aquesta població, s'han publicat diversos estudis que avaluen l'addició d'altres tractaments.

Aquesta guia se centra en la descripció dels següents estudis occidentals:

En l'estudi REAL-2, dissenyat com un assaig de fase III de no inferioritat, es va comparar capecitabina enfront de 5-FU i oxaliplatí enfront de cisplatí. L'esquema de referència va ser ECF, sobre la base d'estudis previs. L'estudi va aleatoritzar 1.002 pacients per rebre quatre esquemes de tractament: ECF, ECX, EOX (epirubicina, oxaliplatí i capecitabina) i EOF (epirubicina, oxaliplatí i 5-FU).⁷³⁻⁷⁴ L'objectiu primari va ser demostrar la no inferioritat en SG dels triplets que contenien capecitabina enfront dels que contenien 5-FU, així com dels triplets amb oxaliplatí enfront dels que contenien cisplatí. Aquest objectiu es va assolir en ambdues comparacions.

No es van observar diferències estadísticament significatives en la SLP ni en la taxa de resposta; tanmateix, l'esquema EOX va demostrar una millora significativa en la SG en comparació amb ECF (11,2 mesos enfront de 9,9 mesos; $p < 0,02$). Es van observar diferències en el perfil de toxicitat entre els diferents esquemes, tot i que, en general, tots van ser ben tolerats.

L'estudi de fase III de no inferioritat ML17032 va comparar l'ús de doblats amb cisplatí i 5-FU enfront de cisplatí i capecitabina. Es van aleatoritzar 316 pacients per rebre XP o FP (5-FU + cisplatí). L'objectiu primari va ser la SLP. La mediana de SLP va ser de 5,6 mesos per a XP i de 5,0 mesos per a FP. La mediana de SG també va ser comparable (10,5 mesos enfront de 9,3 mesos, respectivament), tot i que es va observar una major taxa de resposta en el braç amb capecitabina (41 % enfront del 29 %). Els perfils de toxicitat van ser similars en ambdós grups, excepte l'eritema palmoplantar, més freqüent en el braç XP.⁷⁵

Okines *et al.* van desenvolupar una metaanàlisi dels estudis REAL-2 i ML17032 per avaluar les combinacions amb capecitabina enfront de 5-FU en el tractament del càncer gastroesofàgic avançat.⁷⁶ Es van incloure tots els pacients aleatoritzats en ambdós estudis ($n = 1.318$). Es van calcular les HR de SG i SLP mitjançant regressió de Cox multivariant i les TRO mitjançant regressió logística.

La SG va ser superior en els pacients tractats amb combinacions amb capecitabina en comparació amb els tractats amb 5-FU (HR = 0,87; IC95%: 0,77–0,98; $p = 0,02$). Un estat funcional deteriorat, l'edat < 60 anys i la malaltia metastàtica es van identificar com a factors predictius independents de pitjor supervivència. No es van observar diferències en la SLP entre els grups. Els pacients avaluables tractats amb combinacions amb capecitabina van presentar una major probabilitat de resposta objectiva que els tractats amb 5-FU (HR = 1,38; IC95%: 1,10–1,73; $p = 0,006$).

L'estudi multicèntric internacional de fase II/III V325 va comparar l'esquema TPF (docetaxel, cisplatí i 5-FU) enfront de FP en 445 pacients.⁷⁷ Es van observar diferències significatives en la variable principal d'eficàcia, la SLP, així com en la SG i en la taxa de resposta, a favor de l'esquema TPF. Tanmateix, en termes de toxicitat, TPF va presentar un perfil més desfavorable, amb una major incidència de neutropènia de grau 3–4 (29 % enfront del 12 %).

Pel que fa a les combinacions amb irinotecà, l'estudi de fase III V306 va comparar la combinació d'irinotecà amb 5-FU i àcid folínic (AF) enfront de l'esquema FP en 333 pacients.⁷⁸ No es van observar diferències estadísticament significatives en la SLP ni en la SG; tanmateix, en comparació amb IF (irinotecà + 5-FU), l'esquema FP es va associar a una major incidència de morts relacionades amb el tractament, així com a una major freqüència de suspensions per toxicitat, neutropènia greu, trombocitopènia i estomatitis. Per contra, la diarrea de grau 3–4 va ser més freqüent en el grup tractat amb IF.⁷⁹ D'altra banda, l'estudi de Guimbaud *et al.* va demostrar la no inferioritat del règim FOLFIRI (5-FU + àcid folínic [leucovorina] + irinotecà) enfront d'ECF, amb un perfil de toxicitat més favorable.

Pel que fa a les combinacions amb oxaliplatí, l'estudi alemany de fase III AIO, liderat per Al-Batran *et al.*, va avaluar la substitució de cisplatí per oxaliplatí.⁸⁰ Es van aleatoritzar 220 pacients per rebre 5-FU en infusió contínua (IC) de 24 hores, àcid folínic i oxaliplatí (FLO) cada dues setmanes, o bé 5-FU en IC de 24 hores, AF i cisplatí (FLP) cada dues setmanes durant 6 setmanes, seguit de 2 setmanes de descans.

L'estudi no va assolir el seu objectiu primari de demostrar una millora en la SLP amb l'esquema FLO enfront de FLP, ni tampoc va evidenciar diferències en la SG (objectiu secundari). Ambdós esquemes van ser, en general, ben tolerats; no obstant això, FLO es va associar a una major incidència de neuropatia de grau 3–4 i elevació de transaminases, mentre que FLP es va associar a una major toxicitat hematològica, nàusees i vòmits, esdeveniments tromboembòlics i alopecia.

En l'anàlisi de subgrups, en pacients majors de 65 anys, l'esquema FLO va mostrar una millor taxa de resposta (41,3 % enfront del 16,7 %), així com una major SLP (6,0 enfront de 3,1 mesos) i SG (13,9 enfront de 7,2 mesos).

Existeix evidència que dona suport a l'ús de dosis ajustades de CAPOX en població oncogeriàtrica, sense detriment de la qualitat de vida ni del control de la malaltia.⁸¹

L'estudi FLAGS va comparar S-1 enfront de 5-FU en IC, ambdós en combinació amb cisplatí (cisplatí + S-1 enfront de FP), utilitzant dosis reduïdes a causa de toxicitats limitants de dosi (principalment diarrea de grau 3–4) observades en assaigs de fase I japonesos previs.⁷⁹ L'estudi va incloure 1.053 pacients i va tenir com a objectiu primari la SG. Els resultats van mostrar que no existien diferències estadísticament significatives en la SG entre ambdós braços de tractament, ni tampoc en la SLP. Pel que fa a la seguretat, els pacients tractats amb cisplatí + S-1 van presentar una menor incidència de neutropènia de grau 3–4, estomatitis, hipopotassèmia i morts relacionades amb el tractament, en comparació amb el braç tractat amb FP.⁸²

En resum, la QT augmenta significativament la supervivència en comparació amb el MTS. No obstant això, s'ha demostrat que la QT en combinació ofereix millors resultats que la monoteràpia amb 5-FU. La combinació més acceptada, tant per la seva eficàcia com pel seu perfil de toxicitat, és un doblet basat en un agent platinat i una fluoropirimidina.

Els tractaments que avaluen la QT en combinació en forma de triplets, com el règim TPF de l'estudi V325, o els esquemes basats en epirubicina, cisplatí o oxaliplatí i 5-FU, no es recomanen de manera general a causa de l'increment de toxicitat que comporten, malgrat el modest benefici en supervivència observat. Aquests esquemes queden reservats per a pacients amb CG metastàtic en primera línia de tractament que requereixin una resposta tumoral ràpida, sempre que presentin un estat funcional 0–1 i una baixa càrrega de comorbiditat, i es poden considerar com a alternativa als esquemes de doblet esmentats prèviament.

L'estudi PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX és un assaig francès de fase III que va comparar el triplet TFOX (5-FU + oxaliplatí + docetaxel) enfront de FOLFOX.⁸³ Amb una $n = 507$, l'objectiu primari va ser la SLP; tanmateix, no es va poder calcular el HR, ja que el risc no va ser constant al llarg del temps ($p = 0,013$), fet que impedeix l'aplicació del model de regressió de Cox. Per aquest motiu, es va estimar la mediana de SLP als 12 mesos, que va ser de 7,52 mesos (IC95%: 7,06–7,97) en el grup TFOX enfront de 6,62 mesos (IC95%: 6,16–7,09) en el grup FOLFOX ($p = 0,0072$).

La SG va mostrar un increment absolut en la mediana de 2,4 mesos (15,1 enfront de 12,7 mesos), que va ser estadísticament significatiu (HR = 0,82; IC95%: 0,68–0,99; $p = 0,048$). La TRO va ser del 62,3 % per a TFOX i del 53,4 % per a FOLFOX.

Els EA de grau 3–4 van ser més freqüents en el grup tractat amb el triplet, i els més rellevants van ser la diarrea (15 % enfront del 7 %), la neuropatia perifèrica (23 % enfront del 20 %), la neutropènia (27 % enfront del 18 %) i l'astènia (16 % enfront del 8 %) en els grups TFOX i FOLFOX, respectivament.

El CG presenta sobreexpressió i/o amplifacació de proteïnes i/o gens implicats en els processos de transducció de senyal, fet que el converteix en un candidat potencial per a teràpies dirigides contra dianes cel·lulars. No obstant això, malgrat els múltiples esforços realitzats en els darrers anys, molts dels fàrmacs avaluats en assaigs clínics dirigits a pacients HER2 negatius no han demostrat un benefici en termes de supervivència.

Fàrmacs dirigits sense benefici demostrat en càncer gàstric HER2 negatiu:

Anti-EGFR

- **Estudi EXPAND:** en l'estudi de fase III EXPAND, es van aleatoritzar 904 pacients per rebre cisplatí + capecitabina amb o sense cetuximab.⁸⁴ La SLP va ser de 4,4 mesos enfront de 5,6 mesos (HR = 1,09; IC95%: 0,92–1,29; $p = 0,32$) i la SG de 9,4 mesos enfront de 10,7 mesos (HR = 1,00; IC95%: 0,87–1,17; $p = 0,95$), per al grup tractat amb cetuximab enfront del grup tractat amb QT. La TRO va ser similar (30 % enfront del 29 %), tot i que la tolerabilitat va ser pitjor en el grup tractat amb cetuximab, amb una major proporció d'EA de grau 3–4 (83 % enfront del 77 %). Les reaccions cutànies de grau 3–4, incloent-hi el rash acneïforme, van ser més freqüents en el grup tractat amb cetuximab.
- **Estudi REAL-3:** en l'estudi de fase III REAL-3, es van aleatoritzar 553 pacients per rebre EOC (epirubicina, oxaliplatí i capecitabina) modificat amb o sense panitumumab (P).⁸⁵ La SG va ser d'11,3 mesos en el grup tractat amb EOC enfront de 8,8 mesos en el grup tractat amb EOC modificat + panitumumab (EOCm + P) (HR = 1,37; IC95%: 1,07–1,76; $p = 0,013$). La SLP tampoc va millorar amb l'addició de panitumumab (7,4 enfront de 6,0 mesos), ni la TRO (42 % enfront del 46 % per a EOC i EOCm + P, respectivament). Tanmateix, l'esquema amb panitumumab es va associar a una major incidència d'EA de grau 3–4, incloent-hi diarrea (17 % enfront de l'11 %), rash (11 % enfront de l'1 %), mucositis (5 % enfront del 0 %) i hipomagnesèmia (5 % enfront del 0 %).

Fàrmacs dirigits anti-VEGF

- **Estudi AVAGAST:** en l'estudi de fase III AVAGAST, es va comparar bevacizumab en combinació amb cisplatí i una fluoropirimidina (5-FU en IC o capecitabina) enfront de la mateixa QT més placebo en 774 pacients.⁸⁶ La SG, objectiu primari, va ser de 12,1 mesos enfront de 10,1 mesos (HR = 0,87; IC95%: 0,73–1,03; $p = 0,100$) en el grup tractat amb bevacizumab enfront del placebo. Tot i que altres paràmetres d'eficàcia, com la SLP i la TRO, van ser superiors en el grup de bevacizumab, l'estudi es considera negatiu en no assolir el seu objectiu primari de SG. No es van identificar nous senyals de seguretat associats a bevacizumab.
- **Estudi AVATAR:** l'estudi de fase III AVATAR, multicèntric i realitzat en població xinesa, va incloure 202 pacients tractats amb cisplatí i capecitabina amb o sense bevacizumab.⁸⁷ Tampoc es van observar diferències estadísticament significatives en la SG, objectiu primari, ni en la SLP. La mediana de SG va ser de 10,5 mesos enfront d'11,4 mesos (HR = 1,11; IC95%: 0,79–1,56; $p = 0,556$) en el grup de bevacizumab enfront del placebo, i la mediana de SLP va ser de 6,3 enfront de 6,0 mesos ($p = 0,47$). La TRO també va ser similar (41 % enfront del 34 %; $p = 0,35$).
- **Estudi RAINFALL:** estudi de fase III, multicèntric, que va incloure 645 pacients i va avaluar l'addició de ramucirumab a la QT pal·liativa de primera línia (cisplatí + 5-FU o capecitabina) en CG HER2-.⁸⁸ L'estudi va assolir el seu objectiu primari de SLP, amb una mediana de 5,4 mesos en el grup control enfront de 5,7 mesos en el grup experimental (HR = 0,75; IC95%: 0,60–0,93; $p = 0,01$), sense observar-se diferències en la SG entre ambdós braços.

Inhibidors de MET:

- **Rilotumumab** és un anticòs monoclonal completament humà dirigit contra el factor de creixement dels hepatòcits (HGF, per les seves sigles en anglès), al qual s'uneix de manera selectiva, neutralitzant-lo i bloquejant-ne la unió al receptor MET, fet que inhibeix la via de senyalització HGF/MET. En l'estudi RILOMET-1 de fase III, es va avaluar rilotumumab en combinació amb ECX enfront d'ECX en 609 pacients.⁸⁹ No es va observar benefici en la SG, objectiu primari, que va ser de 8,8 mesos en el braç de rilotumumab enfront de 10,7 mesos en el braç control (HR = 1,34; IC95%: 1,10–1,63; $p = 0,003$). La SLP (5,6 enfront de 6,0 mesos; $p = 0,016$) i la taxa de resposta (30 % enfront del 45 %) també van ser inferiors en el grup tractat amb rilotumumab. L'estudi es va interrompre de manera precoç després d'observar-se un major nombre de morts en el grup de rilotumumab, segons un comitè independent de monitoratge de dades.
- **Onartuzumab** és un anticòs monoclonal dirigit contra el receptor HGF/MET, l'activitat del qual es va investigar en l'estudi de fase III aleatoritzat METGASTRIC.⁹⁰ Aquest assaig va avaluar onartuzumab en combinació amb FOLFOX enfront de FOLFOX. L'addició d'onartuzumab a FOLFOX no va millorar els resultats clínics ni en la població amb MET 2+/3+ ni en la població global. La SG va ser d'11,0 enfront d'11,3 mesos (HR = 0,82; IC95%: 0,59–1,15; $p = 0,24$); la SLP, de 6,7 enfront de 6,8 mesos ($p = 0,43$); i la RR del 46 % enfront del 40,6 % ($p = 0,25$) en la branca amb onartuzumab enfront de la branca placebo.

Taula 4a. HER2-

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)
77	Van Cutsem E, et al <i>J Clin Oncol.</i> 2006	Fase II/III, aleatoritzat, multinacional (V325) de pacients amb CG avançat no tractats prèviament	445	Experimental: docetaxel 75 mg/m ² + cisplati 75 mg/m ² (dia 1) + 5-FU 750 mg/m ² /dia (dies 1 a 5) cada 3 setm. Control: cisplati 100 mg/m ² (dia 1) + 5-FU 1.000 mg/m ² /dia (dies 1 a 5) cada 4 setm.	Objectiu primari				
					SLP mediana (m)	5,6 (4,9-5,9)	3,7 (3,4-4,5)	< 0,001	1,47 (1,19-1,82)
					Objectius secundaris				
					SG mediana (m)	9,2 (8,4-10,6)	8,6 (7,2-9,5)	0,02	1,29 (1,0-1,6)
				TRO	37 % (30,3-43,4)	25% (19,9-31,7)	0,01		
75	Kang I-K, et al. <i>Annals of Oncology</i> 2009	Fase III, obert, multicèntric i aleatoritzat en pacients amb adenocarcinoma gàstric avançat (estadis IIIA-IV), l'objectiu primari del qual era confirmar la no inferioritat de XP vs. FP referent a la SLP Els pacients no havien rebut cap QT prèvia diferent dels règims neoadjuvants o adjuvants; cap RT de les lesions diana	316	Esquema XP: cisplati 80 mg/m ² IV de 2 h, dia 1 + capecitabina 1.000 mg/m ² via oral 2 vegades al dia (dies 1-14) cada 3 setm. Esquema FP: cisplati 80 mg/m ² IV de 2 h/dia 1 + 5-FU 800 mg/m ² /dia en IC, dies 1-5 cada 3 setm.	Objectiu primari				
					SLP mediana (m)	5,6 (IC95%: 4,8-6,9)	5,0 (IC95%: 3,9-5,7)	< 0,001	0,80 (0,63-1,03)
					Objectius secundaris				
					SG mediana (m)	10,5 (IC95%: 9,3-11,2)	9,3 (IC95%: 7,4-10,6)	0,008	0,85 (0,64-1,13)

Taula 4a. HER2-

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)
84	Lordick F, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2013	Fase III, obert i aleatoritzat 1:1 Pacients adults amb adenocarcinoma irreseccable (M0) o metastàtic (M1) LA de l'estómac o de la UGE	904	Experimental: QT de 1a línia ± cetuximab (cisplatí + capecitabina ± cetuximab) Control: cisplatí + capecitabina	Objectiu primari				
					SLP mediana (m)	4,4 (4,2-5,5)	5,6 (5,1-5,7)	0,32	1,09 (0,92-1,29)
					Objectius secundaris				
					SG mediana (m)	9,4 (8,3-10,6)	10,7 (9,4-11,3)	0,95	1,00 (0,87-1,17)
85	Waddell T et al. <i>Lancet Oncol</i> 2013 REAL 3	Fase III, aleatoritzat, obert en què es van incloure pacients amb adenocarcinoma gastroesofàgic no tractat, metastàtic o LA Pacients adults amb malaltia mesurable per TC o RM i PS 0-2	553	EOC: epirubicina 50 mg/m ² + oxaliplatí 130 mg/m ² (dia 1) + capecitabina 1.250 mg/m ² /dia (dies 1-21) EOC + panitumumab (EOCm + mP): epirubicina 50 mg/m ² + oxaliplatí 100 mg/m ² (dia 1) + capecitabina 1.000 mg/m ² /dia (dies 1-21) + panitumumab 9 mg/kg (dia 1)	Objectiu primari				
					SG mediana (m)	8,8 (7,7-9,8)	11,3 (9,6-13,0)	0,013	1,37 (1,07-1,76)
					Objectiu secundari				
					SLP mediana (m)	6,0 (5,5-6,5)	7,4 (6,3-8,5)	0,068	1,22 (0,98v1,52)
73	David Cunningham <i>N Engl J Med</i> REAL-2	Fase III, multicèntric i aleatoritzat, obert, factorial 2x2, que compara 4 combinacions basades en epirubicina per al tractament de 1L de l'adenocarcinoma gastroesofàgic LA irreseccable o metastàtic. Avalua la no inferioritat de capecitabina vs. 5-FU i d'oxaliplatí vs. cisplatí en SG	1.002	ECF/ECX (epirubicina + cisplatí + 5-FU o capecitabina) EOF/EOX (epirubicina + oxaliplatí + 5-FU o capecitabina)	Objectiu primari				
					SG (m)	ECX 9,9 EOF 9,3 EOX 11,2	ECF 9,9	ECX 0,39 EOF 0,61 EOX 0,02	ECX 0,92 (0,76-1,11) EOF 0,96 (0,79-1,15) EOX 0,80 (0,66-0,97)

Taula 4a. HER2-

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
86	Ohtsu A et al. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011 AVAGAST	Fase III, aleatoritzat, doble cec, que compara l'eficàcia de bevacizumab + QT vs. placebo + QT en 1L en pacients amb CG LA irresecable o metastàtic	774	bevacizumab 7,5 mg/kg + cisplatí 80 mg/m ² (dia 1) + capecitabina 1.000 mg/m ² 2 vegades/dia cada 3 setmanes vs. Placebo + cisplatí 80 mg/m ² (dia 1) + capecitabina 1.000 mg/m ² 2 vegades/dia x 14 dies cada 3 setmanes	Objectiu primari					
					SG (m)	12,1 (11,1–13,8)	10,1 (9–11,3)	0,100	0,87 (0,73–1,03)	
					Objectius secundaris					
					SLP (m)	6,7 (5,9–7,1)	5,3 (4,4–5,6)	0,0037	0,80 (0,68–0,93)	
87	Shen L, et al. <i>Gastric Cancer</i> . 2015 AVATAR	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo	202	bevacizumab + capecitabina + cisplatí vs. placebo + capecitabina + cisplatí	Objectiu primari					14 hospitals a la Xina.
					SG (m)	10,5 (8,9–14,1)	11,4 (8,6–16)	0,5567	1,11 (0,79–1,56)	
					Objectius secundaris					
					SLP (m)	6,3 (5,7–7,4)	6,0 (4,9–7,4)	0,47	0,89 (0,66–1,21)	
					TR	41 %	34 %	0,35		
89	Catenacci DVT, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2017 RILOMET-1	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo en 1L en adenocarcinoma gàstric o gastroesofàgic avançat MET+, LA irresecable o metastàtic de la UGE, ECOG 0-1, tumors MET-positius i malaltia avaluable.	609	rilotumumab 15 mg/kg + (epirubicina 50 mg/m ² IV + cisplatí 60 mg/m ² IV + capecitabina 625 mg/m ² oral 2 vegades/dia) cada 21 dies, 10 cicles vs. placebo + (epirubicina 50 mg/m ² IV; cisplatí 60 mg/m ² IV; capecitabina 625 mg/m ² oral 2 vegades/dia) cada 21 dies, 10 cicles	Objectiu primari					
					SG mediana (m)	8,8 (7,7–10,2)	10,7 (9,6–12,4)	0,003	1,34 (1,10–1,63)	
					Objectius secundaris					
					SLP (m)	5,6 (5,3–5,9)	6,0 (5,7–7,2)	0,016	1,26 (1,04–1,51)	
					TRO	29,8 % (24,3–35,7)	44,6 % (38,5–50,8)			

Taula 4a. HER2-

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)
90	Shah MA, et al. JAMA Oncol. 2017 METGASTRIC	Fase III, aleatoritzat, doble cec i multicèntric Pacients adults amb adenocarcinoma d'estómac o de la UGE amb malaltia metastàtica no susceptible de tractament curatiu S'hi van incloure pacients HER2 negatiu i MET positiu	562	Es van aleatoritzar 1:1 per rebre mFOLFOX6 amb onartuzumab o sense (10 mg/kg).	Objectiu primari				
					SG (m)	11,0	11,3	0,24	0,82 (0,59–1,15)
					Objectius secundaris				
					SLP (m)	6,7	6,8	0,43	
					TR	46 %	40,6 %	0,25	
78	M. Dank Annals of Oncology 2008	Fase III, aleatoritzat, multicèntric Pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE avançat o localment recurrent, amb QTRT pal·liativa no rebuda prèviament	333	Experimental: irinotecà 80 mg/m ² IV (30 min) + àcid folínic 500 mg/m ² IV (2 h) + 5-FU 2.000 mg/m ² en IC 22 h, setmanal (6 setmanes tractament + 1 setmana descans) Control: cisplatí 100 mg/m ² IV (1–3 h, dia 1) + 5-FU 1.000 mg/m ² /dia en IC 24 h (dies 1–5), cada 4 setmanes	Objectiu primari				
					THP mediana (m)	5,0 (IC95%: 3,8–5,8)	4,2 (IC95%: 3,7–5,5)	0,088	1,23 (0,97–1,57)
					Objectius secundaris				
					SG mediana (m)	9,0 (IC95%: 8,3–10,2)	8,7 (IC95%: 7,8–9,8)	0,53	1,08 (0,86–1,35)
					TRO	31,8 %	25,8 %	0,23	
TTF mediana (m)	4,0 (IC95%: 3,6–4,8)	3,4 (IC95%: 2,5–3,8)	0,018	1,43 (1,14–1,78)					

Taula 4a. HER2-

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
79	Guimbaud et al., <i>J Clin Oncol</i> 2014	Fase III, prospectiu, multicèntric i aleatoritzat (1:1) en pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE LA o metastàtic. Es va permetre <i>encreuament</i> predefinit en segona línia entre FOLFIRI i ECX.	416	Experimental (FOLFIRI): irinotecà 180 mg/m ² IV (90 min) + leucovorina 400 mg/m ² IV (2 h) + 5-FU 400 mg/m ² en bolus + 5-FU 2.400 mg/m ² en IC durant 46 h, cada 2 setm. Control (ECX): epirubicina 50 mg/m ² IV dia 1 + cisplatí 60 mg/m ² IV dia 1 + capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h (dies 2–15), cada 3 setm.	Objectiu primari					
					TTF mediana (m)	5,08 (IC95%: 4,53–5,68)	4,24 (IC95%: 3,48–4,65)	0,008	0,77 (0,63–0,93)	
					Objectius secundaris					
					SLP mediana (m)	5,75 (IC95%: 5,19–6,74)	5,29 (IC95%: 4,53–6,31)	0,96	0,99 (0,81–1,21)	
					SG mediana (m)	9,72 (IC95%: 8,54–11,27)	9,49 (IC95%: 8,77–11,14)	0,95	1,01 (0,82–1,24)	
		TRO	37,8 %	39,2 %	0,79					
83	PRODIGEIX 51-FFCD- GASTFOX	Fase III, obert, multicèntric i aleatoritzat, realitzat en 96 centres de França. Pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE HER2 negatiu, confirmat histològicament, LA irreseccable o metastàtic, sense tractament previ, i amb estat funcional ECOG 0–1.	507	Experimental TFOX: docetaxel 50 mg/m ² + leucovorina 400 mg/m ² + oxaliplatí 85 mg/m ² + 5-FU 2.400 mg/m ² a IC (n = 254) Control (FOLFOX): leucovorina 400 mg/m ² + oxaliplatí 85 mg/m ² + 5-FU 400 mg/m ² en bolus + 5-FU 2.400 mg/m ² en IC (n = 253)	Objectiu primari					TFOX vs. FOLFOX Major toxicitat grau 3-4, incloent-hi diarrea (15 % vs. 7 %), neuropatia perifèrica (32 % vs. 20 %) i neutropènia (27 % vs. 18 %)
					SLP mediana restringida a 12 m	7,52 (IC95%: 7,06–7,97)	6,62 (IC95%: 6,16–7,09)	0,0072		
					Objectius secundaris					
					SG mediana (m)	15,08 (IC95%: 13,7–16,7)	12,65 (IC95%: 10,9–14)	0,048	0,82 (0,68–0,99)	
							TRO	62,3 % (IC95%: 56–68,3)	53,4 % (IC95%: 47–59,8)	

1L: primera línia; **5-FU:** 5-fluorouracil; **CG:** càncer gàstric; **ECX:** epirubicina + cisplatí + capecitabina; **Exptal:** experimental; **FOLFIRI:** irinotecà + àcid folínic + 5-fluorouracil; **HER2:** receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà; **IC:** infusió contínua; **IV:** intravenós; **LA:** localment avançat; **m:** mesos; **MET:** metastasi; **QTRT:** quimioradioteràpia; **setm.:** setmanes; **SG:** supervivència global; **SLP:** supervivència lliure de progressió; **THP:** temps fins a la progressió; **TRO:** taxa de resposta objectiva; **TTF:** temps fins al fracàs del tractament; **UGE:** unió gastroesofàgica.

B.3.1.2.1 HER2 negatiu, PD-L1 CPS ≥ 5

La immunoteràpia s'ha incorporat amb resultats excel·lents al tractament de múltiples tumors (melanoma, càncer de pulmó, entre d'altres) i, en els darrers anys, ha demostrat un benefici en eficàcia en el càncer gastroesofàgic.

La interacció entre el sistema immunitari i la cèl·lula tumoral està ben establerta. Abans de disposar de resultats definitius, els subtipus moleculars de CG que semblaven més sensibles a la immunoteràpia eren aquells amb MSI i els tumors associats al VEB, a causa de les seves característiques biològiques. La utilitat clínica del CPS es va posar de manifest després de la publicació dels resultats de l'estudi KEYNOTE-059.⁹¹

La TAP quantifica l'expressió de PD-L1 en cèl·lules tumorals i immunes mitjançant la fórmula següent:

$$\text{TAP (\%)} = \left[\frac{\text{Àrea de cèl·lules PD-L1 positives (tumorals + immunes)}}{\text{àrea total de tumor viable}} \right] \times 100$$

En una anàlisi *post hoc* de l'estudi RATIONALE-305 (n = 997), es va avaluar la correlació entre la TAP i el CPS, i es va observar una prevalença comparable de PD-L1 positiu en els diferents punts de tall (1 %, 5 % i 10 %) entre els grups definits per ambdós mètodes.⁹²

Els resultats de la SG i de la SLP segons les puntuacions TAP i CPS van ser similars, i van demostrar un benefici comparable en els subgrups PD-L1 positius amb llindars de l'1 %, 5 % i 10 %. Es va observar una alta concordança entre ambdós sistemes (ICC = 0,81; IC95%: 0,79–0,83) i percentatges de concordança global (OPA, per les seves sigles en anglès) del 95 %, 82 % i 85 % per als punts de tall de l'1 %, 5 % i 10 %, respectivament.

Aquests resultats indiquen que la TAP i el CPS presenten una concordança substancial i un valor predictiu equivalent, i que ambdues metodologies són vàlides per avaluar l'expressió de PD-L1 en pacients amb CG i UGE

Es va dur a terme un estudi addicional per avaluar la reproductibilitat de la puntuació TAP entre patòlegs.⁹³ Les anàlisis, realitzades tant intraobservador com interobservador, van mostrar una alta precisió, amb acords positius, negatius i globals superiors al 85 %. Així mateix, la TAP va mostrar una elevada concordança amb el CPS en els punts de tall de l'1 % i el 5 %, amb valors superiors al 85 %. El mètode TAP va demostrar ser senzill, reproductible i altament concordant amb el CPS.

En el treball de Klempner *et al.* també es va demostrar concordança entre les tècniques TAP i CPS.⁹⁴

A l'adenocarcinoma gàstric i de la UGE HER2 negatiu, tres inhibidors del punt de control han demostrat eficàcia en primera línia en combinació amb QT en assajos de fase III aleatoritzats i estan aprovats per l'Agència Europea del Medicament (EMA, per les sigles en anglès): nivolumab, pembrolizumab i. Tots ells són anticossos dirigits davant de PD-1 i estan aprovats i finançats a Espanya per a aquesta indicació.

En l'adenocarcinoma gàstric i de la UGE HER2 negatiu, tres inhibidors del punt de control immunitari han demostrat eficàcia en primera línia en combinació amb QT en assaigs de fase III aleatoritzats i estan aprovats per l'Agència Europea del Medicament (EMA, per les seves sigles en anglès): nivolumab, pembrolizumab i tislelizumab. Tots ells són anticossos dirigits contra PD-1 i estan aprovats i finançats a Espanya per a aquesta indicació.

A continuació, es presenta l'evidència clínica que ha conduït a aquestes aprovacions.

Nivolumab

L'assaig que va donar lloc a l'aprovació de nivolumab és el CheckMate 649, un assaig de fase III, multicèntric, aleatoritzat i obert, en el qual es van incloure pacients amb adenocarcinoma gàstric, de la UGE o esofàgic avançat o metastàtic, HER2 negatiu i sense tractament previ per a la malaltia avançada.⁹⁵

Els objectius primaris de l'estudi van ser la SG i la SLP, avaluada per un comitè central independent, en pacients amb PD-L1 CPS \geq 5.

El protocol es va modificar durant el seu desenvolupament per centrar l'anàlisi dels objectius coprimaris (SG i SLP) en la població amb CPS \geq 5, després d'observar-se un major benefici en aquest subgrup en l'estudi CheckMate 032.⁹⁶

Els objectius secundaris van incloure la TRO, la DR, la seguretat, la tolerabilitat i la qualitat de vida. L'estudi va complir ambdós objectius primaris i tots els objectius secundaris avaluats formalment.

En pacients amb PD-L1 CPS \geq 5, nivolumab més QT va demostrar una SG superior en comparació amb QT sola, amb un HR = 0,71 (IC98%: 0,59–0,86; $p < 0,0001$). La mediana de SG va ser de 14,4 mesos en el grup de nivolumab més QT enfront d'11,1 mesos en el grup de QT.

Així mateix, en aquest subgrup es va observar una millora significativa en la SLP, amb un HR = 0,68 (IC98%: 0,56–0,81; $p < 0,0001$). La mediana de la SLP va ser de 7,7 mesos amb la combinació enfront de 6,0 mesos amb QT. La TRO va ser del 60 % (IC95%: 55–64) en el grup de nivolumab més QT i del 45 % (IC95%: 40–50) en el grup de QT.

En una anàlisi de subgrups no preespecificada, es van incloure 44 pacients amb MSI-H, ben equilibrats entre ambdós braços. En aquesta anàlisi, no es va assolir la mediana de SG en el grup de nivolumab més QT, mentre que va ser de 12,3 mesos en el grup de QT, amb un HR = 0,37 (IC95%: 0,16–0,87).

No obstant això, aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela, ja que l'anàlisi no estava preespecificada, la mida de la mostra és reduïda i no es va observar una interacció significativa entre subgrups ($p = 0,1805$), per la qual cosa es consideren exploratoris. Els EA relacionats amb el tractament de grau 3–4 es van produir en el 47 % dels pacients en el grup de nivolumab més QT i en el 36 % en el grup de QT. La majoria dels EA relacionats amb el tractament de possible origen immunomeditat van ser de grau 1–2, i els de grau 3–4 van ser \leq 5 %.

Sobre la base d'aquests resultats, nivolumab va ser aprovat per l'EMA a l'octubre de 2021, en combinació amb QT basada en fluoropirimidina i platí, com a tractament de primera línia en pacients adults amb adenocarcinoma gàstric, de la UGE o esofàgic avançat o metastàtic, HER2 negatiu i amb PD-L1 CPS \geq 5.

Actualment, a Espanya està aprovat i finançat en aquesta mateixa indicació.

Posteriorment a aquesta aprovació, s'han comunicat resultats positius amb altres ICI en primera línia, utilitzant el mateix biomarcador, tot i que amb diferents punts de tall o metodologies d'avaluació.

Pembrolizumab

L'estudi KEYNOTE-859 és un assaig de fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo. Es van incloure pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE localment avançat o metastàtic, HER2 negatiu, sense tractament previ per a malaltia avançada i amb un ECOG 0-1.⁹⁷

Els pacients es van aleatoritzar (1:1) per rebre pembrolizumab (200 mg) o placebo per via intravenosa cada 3 setmanes, en ambdós casos en combinació amb QT basada en fluoropirimidina i platí (cisplatí 80 mg/m² dia 1 cada 3 setmanes + 5-FU 800 mg/m²/dia dies 1-5 cada 3 setmanes, o CAPOX: capecitabina 1.000 mg/m² cada 12 hores dies 1-14 de cada cicle + oxaliplatí 130 mg/m² dia 1 de cada cicle de 3 setmanes).

L'objectiu primari va ser la SG, avaluada en la població per intenció de tractar (ITT) i en els subgrups definits per PD-L1 (CPS \geq 1 i CPS \geq 10). Els objectius secundaris van incloure la SLP, la TRO, la DR i la seguretat. Amb una mediana de seguiment de 31 mesos, es va observar un benefici en la SG en la població ITT, amb una mediana de 12,9 mesos en el grup de pembrolizumab enfront d'11,5 mesos en el grup placebo (HR = 0,78; IC95%: 0,70-0,87; $p < 0,0001$). Segons l'expressió de PD-L1, la mediana de la SG va ser de 13,0 mesos enfront d'11,4 mesos en el subgrup de CPS \geq 1 (HR = 0,74; IC95%: 0,65-0,84; $p < 0,0001$) i de 15,7 mesos enfront d'11,8 mesos en el subgrup de CPS \geq 10 (HR = 0,65; IC95%: 0,53-0,79; $p < 0,0001$).

La mediana de la SLP en la població ITT va ser de 6,9 mesos (IC95%: 6,3-7,2) en el grup de pembrolizumab + QT enfront de 5,6 mesos (IC95%: 5,5-5,7) en el grup de placebo + QT (HR = 0,76; IC95%: 0,67-0,85; $p < 0,0001$).

La TRO en la població ITT va ser del 51 % en el grup de pembrolizumab (RC 9 %, RP 42 %) enfront del 42 % en el grup placebo (RC 6 %, RP 36 %) (diferència absoluta del 9,3 %; IC95%: 4,4-14,1; $p < 0,0001$).

La mediana de la DR en la població ITT va ser de 8,0 mesos enfront de 5,7 mesos.

Pel que fa a la seguretat, els EA de grau 3-5 més freqüents van ser l'anèmia (12 % en el grup de pembrolizumab enfront del 10 % en el grup placebo) i la disminució del recompte de neutròfils (10 % enfront del 8 %). Els EA greus relacionats amb el tractament es van produir en el 23 % dels pacients tractats amb pembrolizumab i en el 19 % del grup placebo. Les morts relacionades amb el tractament es van produir en l'1 % i el 2 %, respectivament.

Els EA immunomediats van ser més freqüents en el grup de pembrolizumab (27 % enfront del 9 %), amb esdeveniments de grau 3-5 en el 8 % enfront del 2 %. Els més freqüents van ser l'hipotiroïdisme, l'hipertiroïdisme i la colitis.

Sobre la base d'aquests resultats, pembrolizumab en combinació amb QT va ser aprovat per l'EMA el desembre de 2023 com a tractament de primera línia en pacients adults amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE localment avançat, irreseccable o metastàtic, HER2 negatiu i amb PD-L1 CPS \geq 1.

A Espanya, pembrolizumab està finançat amb restricció a aquesta indicació, limitant-se el seu ús a pacients amb PD-L1 CPS \geq 10.

Tislelizumab

L'aprovació de la combinació en primera línia de CG ve donada per l'estudi RATIONALE-305, un assaig de fase III, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, que va avaluar l'eficàcia i la seguretat de tislelizumab a dosis de 200 mg IV cada 3 setmanes en combinació amb QT (5-FU + cisplatí o CAPOX) com a tractament de primera línia en pacients amb CG o de la UGE avançat, irreseccable o metastàtic, enfront de la combinació amb placebo.⁹⁸

Es van incloure pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE localment avançat irreseccable o metastàtic, HER2 negatiu, independentment de l'estat d'expressió de PD-L1, que no havien rebut tractament sistèmic previ per a la malaltia avançada i amb un ECOG 0-1.

L'objectiu primari de l'estudi va ser la SG en pacients amb PD-L1 TAP $\geq 5\%$ i en la població ITT. Els objectius secundaris van incloure la SLP, la TRO, la taxa de control de la malaltia i la taxa de benefici clínic.

Pel que fa a la SG en pacients amb una puntuació de PD-L1 TAP $\geq 5\%$, la mediana va ser de 17,2 mesos en el grup de tislelizumab més QT enfront de 12,6 mesos en el grup de placebo més QT (HR = 0,74; IC95%: 0,59-0,94; $p = 0,006$).

Així mateix, la mediana de SG en tots els pacients aleatoritzats (població ITT, anàlisi final) va ser de 15,0 mesos en el grup de tislelizumab més QT enfront de 12,9 mesos en el grup de placebo més QT (HR = 0,80; IC95%: 0,70-0,92; $p = 0,001$). La taxa de SG als 18 mesos va ser del 42 % enfront del 33 % i als 24 mesos del 33 % enfront del 23 %, respectivament.

La mediana de la SLP en pacients amb PD-L1 TAP $\geq 5\%$ va ser superior en el braç de tislelizumab més QT enfront del de placebo més QT (7,2 enfront de 5,9 mesos; HR = 0,67; IC95%: 0,55-0,83; $p < 0,001$).

Pel que fa a la TRO en pacients amb PD-L1 TAP $\geq 5\%$, aquesta va ser més elevada en el grup experimental, tot i que sense assolir significació estadística.

Els EA relacionats amb el tractament es van notificar en el 97 % dels pacients en el braç de tislelizumab més QT i en el 96 % en el braç de placebo més QT. Els EA de grau 3 o superior es van produir en el 54 % enfront del 50 %, respectivament. Els EA de grau 3-4 més freqüents van ser la disminució del recompte de neutròfils (12 % en ambdós braços), la disminució del recompte de plaquetes (11 % vs. 12 %), la neutropènia (7 % vs. 7 %) i l'anèmia (5 % vs. 7 %).

Els EA relacionats amb el tractament van comportar la interrupció del tractament en el 16 % dels pacients en el braç de tislelizumab més QT enfront del 8 % en el braç de placebo més QT.

Els EA immunomediats es van produir en 154 pacients (31 %) en el braç de tislelizumab més QT enfront de 58 pacients (12 %) en el braç de placebo més QT, amb EA de grau ≤ 3 en el 8 % enfront del 2 %, respectivament.

Sobre la base d'aquests resultats, tislelizumab va ser aprovat per l'EMA el novembre de 2024 en combinació amb QT per al tractament de primera línia en pacients adults amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE localment avançat irreseccable o metastàtic, HER2 negatiu i amb PD-L1 TAP $\geq 5\%$.

A Espanya, aquest fàrmac està actualment aprovat i finançat en aquesta mateixa indicació.

Com a conclusió, els tres inhibidors de PD-1 (pembrolizumab, tislelizumab i nivolumab) han demostrat benefici en la SG en combinació amb QT en l'adenocarcinoma gàstric i de la UGE HER2 negatiu en primera línia, amb perfils de toxicitat manejables. Les comparacions indirectes publicades suggereixen que l'eficàcia dels tres és similar.⁹⁹ Les aprovacions estan condicionades a l'expressió de PD-L1 (CPS o TAP), amb diferències en els punts de tall requerits per a cada fàrmac.

B.3.1.3 Tumors MSI-H/dMMR

Per al maneig dels pacients que presenten inestabilitat de microsatèl·lits alta o deficiència del sistema de reparació d'errors d'aparellament (dMMR, per les seves sigles en anglès), *vegeu l'apartat D. Poblacions especials.*

B.3. 1.4 CLDN18.2

La claudina 18.2 (CLDN18.2) és una isoforma específica de la claudina 18, una proteïna de les unions estretes (*tight junctions*), que s'expressa de manera fisiològica en les cèl·lules epitelials de l'estómac, a la mucosa gàstrica, on contribueix a mantenir la integritat epitelial.¹⁰⁰

En el CG, especialment en l'adenocarcinoma gàstric, la CLDN18.2 pot estar sobreexpressada a la membrana de les cèl·lules tumorals. Això la converteix en una diana terapèutica atractiva, ja que la seva expressió anòmala a la superfície de les cèl·lules tumorals gàstriques en facilita l'accessibilitat als anticossos.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Zolbetuximab és un anticòs monoclonal IgG1 dirigit contra CLDN18.2. El seu mecanisme d'acció consisteix en la unió específica a aquesta proteïna, fet que desencadena citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos i activació del complement, i produeix la destrucció de les cèl·lules tumorals que l'expressen.^{101,103,104}

Diversos estudis han avaluat l'eficàcia i la seguretat de zolbetuximab en monoteràpia i en combinació amb QT en pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE avançat, HER2 negatiu i amb expressió positiva de CLDN18.2.

En l'estudi MONO, un assaig de fase IIa que va avaluar zolbetuximab en monoteràpia, es va observar una TRO del 14 % en pacients amb alta expressió de CLDN18.2 (> 70 %).¹⁰⁵

L'estudi FAST, un assaig de fase IIb aleatoritzat, va avaluar l'addició de zolbetuximab a QT de primera línia (esquema EOX) en adenocarcinomes gàstrics o de la UGE irresecables o metastàtics, HER2 negatiu i CLDN18.2 positiu (> 40 % d'expressió moderada/intensa a la membrana de les cèl·lules tumorals), i va demostrar un benefici significatiu en la TRO, la SLP i la SG en la població amb alta expressió de CLDN18.2 (≥ 70 %).¹⁰⁶

Dos assaigs de fase III han donat lloc a l'aprovació per part de l'EMA de zolbetuximab en combinació amb QT basada en fluoropirimidines i platí per al tractament de l'adenocarcinoma gàstric o de la UGE localment avançat irresecable o metastàtic, HER2 negatiu i amb tumors positius per a CLDN18.2 (> 75 % d'expressió moderada/intensa a la membrana de les cèl·lules tumorals).¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

El primer és l'assaig **SPOTLIGHT** de fase III, aleatoritzat, multicèntric i doble cec, que va avaluar zolbetuximab en combinació amb mFOLFOX6 enfront de placebo més mFOLFOX6. Els pacients que van completar 4 cicles de 42 dies de tractament sense progressió van continuar amb zolbetuximab o

placebo, amb o sense 5-FU i leucovorina, a criteri de l'investigador. Els pacients es van aleatoritzar (1:1) i estratificar segons la regió geogràfica (Àsia vs. no Àsia), el nombre de localitzacions metastàtiques (0–2 vs. > 3) i la gastrectomia prèvia. L'objectiu primari va ser la SLP. Els objectius secundaris van ser la SG, el temps fins al deteriorament, la TRO, la DR, la seguretat i la tolerabilitat, i la qualitat de vida (QLQ-C30 i QLQ-OG25).

La mediana de la SLP va ser de 10,61 mesos en el grup de zolbetuximab enfront de 8,67 mesos en el grup placebo (HR = 0,75; IC95%: 0,60–0,94; $p = 0,0066$). La mediana de la SG va ser de 18,23 mesos amb zolbetuximab enfront de 15,54 mesos amb placebo (HR = 0,75; IC95%: 0,60–0,94; $p = 0,0053$). El benefici en la SLP i la SG amb zolbetuximab enfront de placebo es va mantenir en la majoria dels subgrups preespecificats.

No es van observar diferències significatives en la TRO, que va ser del 48 % en ambdós grups. La mediana de la DR va ser de 9 mesos enfront de 8,05 mesos en els braços de zolbetuximab i placebo, respectivament.

Es van observar EA de grau ≥ 3 en el 87 % dels pacients en el braç de zolbetuximab enfront del 78 % en el braç de placebo. Els més freqüents van ser nàusees (16 % vs. 6 %), vòmits (16 % vs. 6 %) i disminució de la gana (6 % vs. 3 %), que van aparèixer amb més freqüència durant el primer cicle de tractament i van disminuir en els següents. Els EA van comportar la discontinuació del tractament en el 14 % enfront del 2 % en els braços de zolbetuximab i placebo, respectivament.¹⁰⁷

El segon és **l'assaig GLOW** (en aquesta mateixa població). És un assaig de fase III, aleatoritzat, multicèntric i doble cec, que va avaluar zolbetuximab en combinació amb CAPOX enfront de placebo més CAPOX cada 21 dies. Els pacients que van completar 8 cicles de tractament sense progressió van continuar amb zolbetuximab o placebo, amb o sense capecitabina. Els pacients es van aleatoritzar (1:1) i estratificar segons la regió geogràfica (Àsia vs. no Àsia), el nombre d'òrgans metastàtics (0–2 vs. > 3) i la gastrectomia prèvia (sí vs. no).

L'objectiu primari va ser la SLP. Els objectius secundaris van incloure la SG, el temps fins al deteriorament, la TRO, la DR, la seguretat, la tolerabilitat i la qualitat de vida (QLQ-C30 i QLQ-OG25).

La mediana de la SLP va ser de 8,21 mesos en el grup de zolbetuximab enfront de 6,8 mesos en el grup placebo (HR = 0,68; IC95%: 0,54–0,86; $p = 0,0007$). La mediana de SG va ser de 14,39 mesos enfront de 12,16 mesos (HR = 0,77; IC95%: 0,61–0,96; $p = 0,0118$). El benefici en la SLP i la SG amb zolbetuximab enfront de placebo es va mantenir en la majoria dels subgrups preespecificats. No es van observar diferències significatives en la TRO (42,5 % enfront del 40,3 % per a zolbetuximab i placebo, respectivament), ni en la mediana de la DR (6,14 mesos enfront de 6,08 mesos).

Es van observar EA de grau ≥ 3 en el 72,8 % dels pacients en el braç de zolbetuximab enfront del 69,9 % en el braç de placebo. Els més freqüents van ser vòmits (12,2 % vs. 3,6 %), anèmia (10,6 % vs. 11,2 %), neutropènia (10,2 % vs. 9,6 %) i nàusees (8,7 % vs. 2,4 %), que van ser més freqüents durant el primer cicle de tractament i van disminuir posteriorment.¹⁰⁸

A partir dels resultats d'aquests dos assaigs de fase III, l'EMA va aprovar el setembre de 2024 l'ús de zolbetuximab en combinació amb QT basada en fluoropirimidines i platí per al tractament de primera línia en pacients adults amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE localment avançat irreseccable o metastàtic, HER2 negatiu i amb tumors positius per a CLDN18.2 (≥ 75 % de les cèl·lules tumorals amb tinció moderada/intensa a la membrana).¹⁰⁹ Actualment està exclòs del finançament pel SNS.

Taula 4b. HER2- i PD-L1 positiu o CLDN18.2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)
91	Fuchs CS et al. JAMA Oncol. 2018 KEYNOTE-059	Fase II, obert, d'un sol braç, multicèntric Pacients amb CG i de la UGE avançat prèviament tractat, PD-L1+	259	pembrolizumab 200 mg IV cada 3 setmanes fins a la progressió de la malaltia, decisió de l'investigador o del pacient, o toxicitat inacceptable.	Objectius primaris				
					TRO	11,6 % (8,0–16,1)			
					PD-L1+ (148 [57,1 %])	15,5 % (10,1–22,4)			
					PD-L1- (109 [42,1 %])	6,4 % (2,6–12,8)			
					Objectius secundaris				
Mediana (m; interval) de DR									
PD-L1+	16,3 (1,6–17,3)								
PD-L1-	6,9 (2,4–7,0)								
95	Janjigian YY et al. Lancet 2021 CheckMate 649	Fase III multicèntric, aleatoritzat i obert Adults amb adenocarcinoma gàstric, de la UGE o esofàgic no tractat prèviament, irreseccable i no HER2-positiu, independentment de l'expressió de PD-L1.	2.687	nivolumab 360 mg cada 3 setmanes o 240 mg cada 2 setm. + QT (CAPOX cada 3 setm. o FOLFOX cada 2 setm.) vs. nivolumab + ipilimumab vs. QT sola	Objectius primaris				
					SG PD-L1 CPS ≥ 5 (m)	14,4 (IC95%: 13,1–16,2)	11,10 (IC95%: 10,0–12,1)	< 0,0001	0,71 (IC98%: 0,59–0,86)
					SLP PD-L1 CPS ≥ 5 (m)	7,7 (IC95%: 7,0–9,2)	6,0 (IC95%: 5,6–6,9)	< 0,0001	0,68 (IC98%: 0,56–0,81)
					Objectius secundaris				
					SG PD-L1 CPS ≥ 1 m	14 (IC95%: 12,6–15,0)	11,3 (IC95%: 10,6–12,3)		0,77 (0,64–0,92)
SLP PD-L1 ≥ 1 m	7,5 (IC95%: 7,0–8,4)	6,9 (IC95%: 6,1–7,0)		0,74 (0,65–0,85)					

Taula 4b. HER2- i PD -L1 positiu o CLDN18.2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	HR (IC95%)
97	Rha SY et al. <i>Lancet Oncol</i> 2023 KEYNOTE-859	Fase III, multicèntric, aleatoritzat i doble cec, controlat amb placebo Pacients adults amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE HER2 negatiu, LA irreseccable o metastàtic, en 1L, amb expressió de PD-L1 (CPS ≥ 1)	1.579	pembrolizumab 200 mg IV cada 3 setmanes + QT (5-FU 800 mg/m ² /dia IV, dies 1-5 + cisplatí 80 mg/m ² IV dia 1, fins a 6 cicles; o capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h, dies 1-14 + oxaliplatí 130 mg/m ² (dia 1) fins a màx. 6 cicles) (n = 790) Placebo + QT fins a progressió o toxicitat inacceptable, un màxim de 2 anys (n = 789)	Objectius primaris			
					SG PD-L1 CPS ≥ 1 (m)	13,0 (11,6-14,2)	11,4 (10,5-12,0)	0,74 (0,65-0,84)
					SG PD-L1 CPS ≥ 10 (m)	15,7 (13,8-19,3)	11,8 (10,3-12,7)	0,65 (0,53-0,79)
					Objectius secundaris			
					SLP PD-L1 CPS ≥ 1 (m)	6,9 (6,0-7,2)	5,6 (5,4-5,7)	0,72 (0,63-0,82)
					SLP PD-L1 CPS ≥ 10 (m)	8,1 (6,8-8,5)	5,6 (5,4-6,7)	0,62 (0,51-0,76)
					TRO PD-L1 CPS ≥ 1	52,1 %	42,6 %	
					TRO PD-L1 CPS ≥ 10	60,6 %	43,0 %	
					DR PD-L1 CPS ≥ 1 (m)	8,3	5,6	
					DR PD-L1 CPS ≥ 10 (m)	10,9	5,8	
110	Chao et al. <i>JAMA Oncol.</i> 2021 KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 i KEYNOTE-062	Anàlisi post hoc de 1.614 pacients, dels quals 84 amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE avançat MSI-H	1.614	pembrolizumab (MSI-H) vs. pembrolizumab (no MSI-H)	Objectius primaris			
					TRO KEYNOTE-059	57,1 % (18,4-90,1)	11,6 % (8,0-16,1)	
					TRO KEYNOTE-061	46,7 % (21,3-73,4)	11,1 % (7,8-15,3)	
					TRO KEYNOTE-062	57,1 % (28,9-82,3)	14,8 % (10,7-19,8)	

Taula 4b. HER2- i PD-L1 positiu o CLDN18.2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)
98	Qiu MZ et al. BMJ. 2024 RATIONALE-305	Fase III, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo Adenocarcinoma gàstric o de la UGE LA irreseccable o metastàtic. HER2 negatiu. No haver rebut teràpia sistèmica per a la malaltia avançada. ECOG 0-1	997	tislelizumab 200 mg + QT d'elecció (capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h dies 1-14 + oxaliplatí 130 mg/m ² dia 1 o 5-FU 800 mg/m ² dies 1-5 + cisplatí 80 mg/m ² dia 1) vs. placebo + QT d'elecció (mateix esquema) (capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h dies 1-14 + oxaliplatí 130 mg/m ² dia 1 o 5-FU 800 mg/m ² dies 1-5 + cisplatí 80 mg/m ² dia 1)	Objectius primaris				
					SG PD-L1 TAP ≥ 5 % (m)	16,4	11,8	0,006	0,71 (0,58-0,86)
					SG ITT (m)	15	12,9	0,001	0,80 (0,70-0,92)
					Objectius secundaris				
					SLP PD-L1 TAP SCORE ≥ 5 % (m)	7,2	5,9	0,001	0,67 (0,55-0,83)
				SLP ITT (m)	6,9	6,2		0,78 (0,67-0,90)	
111	Shitara K, et al. JAMA Oncol 2020 KEYNOTE-062	Fase III, aleatoritzat, controlat i parcialment cec Pacients amb CG avançat o de la UGE no tractat PD-L1 ≥1.	763	pembrolizumab vs. pembrolizumab + QT vs. QT sola	Objectiu primari				
					SG (m)	12,5	11,1	0,05	0,85 (0,70-1,03)
					Objectiu secundari				
				SLP (m)		6,4	0,04	0,84 (0,70-1,02)	

Taula 4b. HER2- i PD -L1 positiu o CLDN18.2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions	
					Paràmetres d'eficàcia	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	HR (IC95%)		
96	Janjigian YY, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2018 CheckMate-032	Fase I/II, obert, de dues etapes i de cohorts múltiples Pacients amb adenocarcinoma gàstric, de la UGE o esofàgic LA o metastàtic refractari a la QT, HER2 negatiu i sense tractament previ per a la malaltia avançada. PD-L1 ≥ 5. ECOG 0-1	160	Grup A: nivolumab (n = 59) vs. Grup B: nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (n = 49) vs. Grup C: nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (n = 52)	Objectiu primari					Els pacients amb tumors HER2 positius eren elegibles si havien rebut tractament previ amb trastuzumab.	
					TRO	12 % NIVO3	24 % NIVO1 + IPI3	8 % NIVO3 + IPI1			
					Objectius secundaris						
					SG (m)	6,2 (3,4-12,4) NIVO3	6,9 (3,7-11,5) NIVO1 + IPI3	4,8 (3,0-8,4) NIVO3 + IPI1			
					SLP (m)	1,4 (1,2-1,5) NIVO3	1,4 (1,2-3,8) NIVO1 + IPI3	1,6 (1,4-2,6) NIVO3 + IPI1			
DR (m)	7,1 (3,0-13,2) NIVO3	7,9 (2,8-NE) NIVO1+ IPI3	NA (2,5-NE) NIVO3 + IPI1								
107	Shitara K, et al. <i>Lancet</i> . 2023 SPOTLIGHT	Fase III, aleatoritzat, multicèntric. Adenocarcinoma gàstric o de la UGE LA irresecable o metastàtic. HER2 negatiu, claudina 18.2 positiu	565	zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. placebo + mFOLFOX6	Objectiu primari						
					SLP (m)	10,61	8,67	0,0066	0,75 (0,60-0,94)		
					Objectiu secundari						
SG (m)	18,23	15,54	0,0053	0,75 (0,60-0,94)							

Taula 4b. HER2- i PD -L1 positiu o CLDN18.2

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)
108	Shah MA et al. <i>Nat Med.</i> 2023 GLOW	Fase III, aleatoritzat, multicèntric, doble cec Adenocarcinoma gàstric o de la UGE LA irreseccable o metastàtic HER2 negatiu Claudina 18.2 positiu	507	zolbetuximab + CAPOX vs. placebo + CAPOX	Objectiu primari				
					SLP (m)	8,21	6,8	0,0007	0,687 (0,544–0,866)
					Objectiu secundari				
					SG (m)	14,39	12,16	0,0118	0,771 (0,615–0,965)

1L: primera línia; **5-FU:** 5-fluorouracil; **CAPOX:** capecitabina + oxaliplàti; **CG:** càncer gàstric; **CPS:** puntuació positiva combinada; **DR:** durada de la resposta; **ECX:** epirubicina + cisplàti + capecitabina; **ECOG:** estat funcional de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; **FOLFOX:** leucovorina + 5-fluorouracil + oxaliplàti; **HER2:** receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà; **IC:** infusió contínua; **ITT:** intenció de tractar; **IV:** intravenós; **LA:** localment avançat; **m:** mesos; **MET:** metàstasi; **MSI-H:** inestabilitat de microsatèl·lits alta; **QT:** quimioteràpia; **TR:** taxa de resposta; **SG:** supervivència global; **SLP:** supervivència lliure de progressió; **TAP:** positivitat de l'àrea tumoral; **TRO:** taxa de resposta objectiva; **TTF:** temps fins al fracàs del tractament; **UGE:** unió gastroesofàgica.

Recomanacions. Primera línia en malaltia avançada o metastàtica

Es recomana, sempre que sigui possible, la inclusió del pacient en un assaig clínic com a primera opció.

En pacients amb malaltia avançada o metastàtica:

- Tumors amb sobreexpressió de HER2 (IHK 3+ o IHQ 2+ / FISH+):

Primera opció, independentment de l'estat de PD-L1:

- Cisplatí + 5-FU + trastuzumab o cisplatí + capecitabina + trastuzumab (nivell d'evidència IA).
- En pacients no candidats a cisplatí, o amb contraindicació per al seu ús, CAPOX + trastuzumab o FOLFOX + trastuzumab constitueixen alternatives vàlides (nivell d'evidència IIIB).
- Els pacients HER2 positiu no candidats a trastuzumab s'han de valorar de manera individualitzada en comitè multidisciplinari.

- Tumors sense sobreexpressió de HER2:

• Si PD-L1 CPS/TAP < 5:

- Com a primera opció, es recomana:
 - Un doblet basat en platí i fluoropirimidina (cisplatí + 5-FU o capecitabina) (nivell d'evidència IA) o
 - FOLFOX/CAPOX (nivell d'evidència IIIB).
- En pacients amb bon estat funcional, es poden considerar triplets com TPF o TFOX (nivell d'evidència IA).
- Com a alternativa en pacients amb neuropatia perifèrica: carboplatí + 5-FU (nivell d'evidència IIB).

• Si PD-L1 CPS/TAP ≥ 5 i < 10:

- Com a primera opció, es recomana immunoquimioteràpia amb els esquemes següents:
 - nivolumab + QT (FOLFOX o CAPOX) (nivell d'evidència IA) o
 - tislelizumab + QT (cisplatí + 5-FU o CAPOX) (nivell d'evidència IA) o FOLFOX (nivell d'evidència IIA).
- En aquesta població, ambdues opcions es consideren alternatives terapèutiques equivalents.

• Si PD-L1 CPS/TAP ≥ 10:

- Com a primera opció, es recomana immunoquimioteràpia amb els esquemes següents:
 - nivolumab + QT (FOLFOX o CAPOX) (nivell d'evidència IA).
 - tislelizumab + QT (cisplatí + 5-FU o CAPOX) (nivell d'evidència IA) o FOLFOX (nivell d'evidència IIA).
 - pembrolizumab + QT (cisplatí + 5-FU o CAPOX) (nivell d'evidència IA) o FOLFOX (nivell d'evidència IIA).
- En aquesta població, aquestes opcions es consideren alternatives terapèutiques equivalents.

B.3.2 Tractament de segona línia i posteriors

La segona línia de tractament del CG s'associa a una SG d'aproximadament 5–6 mesos, en comparació amb els 2 mesos observats amb el MTS.¹¹²⁻¹¹⁴

Fins a l'any 2011, l'evidència disponible procedia principalment de l'estudi del grup alemany AIO, un assaig de fase III multicèntric que va comparar irinotecà enfront del MTS en pacients amb CG metastàtic (CGm), de la unió gastroesofàgica metastàtica (UGEm) o localment avançat, que havien progressat durant o en els 6 mesos posteriors a la primera línia de QT i amb un ECOG-PS 0–2.¹¹³ L'estudi es va tancar de manera precoç després d'aproximadament 4 anys a causa del baix reclutament (40 pacients). Es va observar una millora dels símptomes relacionats amb el tumor en el 50 % dels pacients tractats enfront del 7 % en el grup control. El risc de mort es va reduir significativament en el braç d'irinotecà (HR = 0,48; IC95%: 0,25–0,92; $p = 0,012$), amb una mediana de SG de 4,0 mesos enfront de 2,4 mesos.

Actualment es disposa de més evidència amb la publicació de l'estudi COUGAR-02 l'any 2014, en una població occidental, i l'estudi de Kang en una població asiàtica. L'estudi COUGAR-02 és un assaig de fase III en què 168 pacients amb ECOG-PS 0–2 es van aleatoritzar per rebre docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 21 dies enfront del MTS. L'objectiu primari va ser la SG.¹¹²

El tractament amb docetaxel es va associar a una major incidència de neutropènia de grau 3–4, infecció i neutropènia febril (7 % enfront del 0 %). Amb una mediana de seguiment de 12 mesos, la mediana de la SG va ser de 5,2 mesos en el grup de docetaxel enfront de 3,6 mesos en el grup control (HR = 0,67; IC95%: 0,49–0,92; $p = 0,01$), amb un benefici estadísticament significatiu en la disfàgia i el control del dolor abdominal.

L'estudi de Kang *et al.*, publicat el 2012, va aleatoritzar 199 pacients per rebre docetaxel a dosis de 60 mg/m² cada 21 dies o irinotecà 150 mg/m² cada 14 dies, a criteri de l'investigador, enfront del MTS.¹¹⁴ L'objectiu primari va ser la SG, amb una mediana de 5,3 mesos en els pacients tractats amb QT enfront de 3,8 mesos en el grup control (HR = 0,65; IC95%: 0,48–0,89; $p = 0,007$). No es van observar diferències en la SG entre els pacients tractats amb docetaxel i els tractats amb irinotecà (5,2 mesos enfront de 6,5 mesos; $p = 0,116$).¹¹⁵ En el mateix sentit, l'estudi WJOG4007 va comparar irinotecà i paclitaxel, sense diferències en la SG ni en la TRO, tot i que amb un millor perfil de seguretat per a paclitaxel.¹¹⁵

Una metaanàlisi que va incloure 410 pacients va mostrar una reducció del risc de mort amb l'administració d'irinotecà o docetaxel (HR = 0,64; IC95%: 0,52–0,79).¹¹⁶

L'esquema FOLFIRI en segona línia és una opció terapèutica en pacients en què no s'hagi utilitzat prèviament. La seva eficàcia es va avaluar en un assaig de fase II que va incloure 40 pacients amb CG recurrent o metastàtic, i va mostrar una TRO del 29 % i una SG mediana de 6,4 mesos.¹¹⁷ En un altre assaig de fase II, amb 59 pacients, es van obtenir resultats similars, amb una TRO del 20 % i una SG de 6,7 mesos.¹¹⁸

Seguint els resultats de la primera línia de tractament, s'han avaluat diferents fàrmacs diana en assaigs clínics amb l'objectiu de millorar la SG. No obstant això, fins ara, els resultats han estat negatius en la població HER2 negativa, com en el cas dels anti-EGFR (estudi COG) i els inhibidors de mTOR (estudi GRANITE).^{119,120}

Els pacients amb tumors HER2 positius que progressen a la primera línia de tractament amb trastuzumab s'han de considerar una entitat clínica diferenciada, tal com recullen les guies terapèutiques europees actuals. Tot i que els assaigs clínics previs amb estratègies anti-HER2 en aquest context van ser negatius, com l'estudi TYTAN (paclitaxel ± lapatinib) i els estudis amb trastuzumab emtansina, els resultats més recents amb trastuzumab deruxtecan (T-DXd) han mostrat resultats més prometedors.

L'eficàcia i la seguretat de T-DXd en l'adenocarcinoma gàstric o de la UGE avançat o metastàtic es van avaluar en l'assaig de fase II DESTINY-Gastric01, que va incloure 188 pacients amb malaltia progressiva després de com a mínim dues línies prèvies de tractament, incloent-hi trastuzumab.¹²¹ Els pacients es van aleatoritzar (2:1) per rebre T-DXd o QT a elecció de l'investigador (paclitaxel o irinotecà). La TRO confirmada va ser del 40,5 % en el grup de T-DXd enfront de l'11 % en el grup de QT. La SG (12,5 enfront de 8,4 mesos; $p = 0,0097$), la mediana de SLP (5,6 enfront de 3,5 mesos) i la DR (11,3 enfront de 3,9 mesos) també van ser superiors en el grup de T-DXd.

L'assaig DESTINY-Gastric02 de fase II, multicèntric i d'un sol braç, va avaluar T-DXd en pacients de països occidentals amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE irreseccable o metastàtic HER2 positiu que havien progressat durant o després de la primera línia de tractament.¹²² La TRO va ser del 47,1 % en pacients amb tumors IHQ 3+. La mediana de DR va ser de 8,1 mesos, amb una mediana de la SLP i de la SG de 5,6 i 12,1 mesos, respectivament.

Els EA de grau ≥ 3 més freqüents van ser similars als observats en DESTINY-Gastric01, incloent-hi anèmia, neutropènia i nàusees. Es va observar malaltia pulmonar intersticial (EPI)/pneumonitis en vuit pacients, dels quals dos van presentar esdeveniments de grau 5, per la qual cosa cal prestar especial atenció a la selecció de pacients amb comorbiditat pulmonar.

Els resultats d'aquests estudis han permès l'aprovació de T-DXd per part de la FDA i l'EMA per al tractament de pacients amb CG o de la UGE HER2 positiu en progressió a trastuzumab. No obstant això, en el moment de la publicació d'aquesta guia, aquesta indicació es troba exclosa del finançament públic pel SNS.

Actualment, es disposa d'evidència addicional sobre l'ús de T-DXd en segona línia en el CG HER2+ després de la publicació dels resultats de l'assaig DESTINY-Gastric04.¹²³

Es tracta d'un estudi de fase III aleatoritzat que compara T-DXd a dosis de 6,4 mg/kg enfront de paclitaxel més ramucirumab, considerat l'estàndard global en segona línia, en pacients amb CG o de la UGE HER2 positiu que mantenen l'expressió de HER2 en una biòpsia recent després de la progressió a una primera línia basada en trastuzumab.

S'hi van incloure 498 pacients i l'objectiu primari de l'estudi va ser la SG, demostrant una millora estadísticament significativa a favor del grup experimental amb T-DXd (14,7 enfront d'11,4 mesos en els pacients tractats amb paclitaxel més ramucirumab), amb una reducció relativa del risc de mort del 30 % (HR = 0,70; IC95%: 0,55–0,90; $p = 0,004$). També es va observar, en els objectius secundaris, una millora estadísticament significativa en la SLP (HR = 0,74; IC95%: 0,59–0,92) i en la TRO confirmada (44,3 % dels pacients en el grup T-DXd enfront del 29,1 % en el grup de ramucirumab més paclitaxel).

La incidència d'EA relacionats amb el tractament de qualsevol grau va ser del 93,0 % amb T-DXd i del 91,4 % amb ramucirumab més paclitaxel, i de grau ≥ 3 en el 50,0 % i el 54,1 %, respectivament. La toxicitat en forma de pneumonitis es va reportar en el 13,9 % dels pacients tractats amb trastuzumab deruxtecan (grau 1–2 en 33 pacients i grau 3 en 1 pacient) i en l'1,3 % dels tractats amb ramucirumab més paclitaxel (grau 3 en 2 pacients i grau 5 en 1 pacient).

En la segona línia de tractament, independentment de l'estat de HER2, es disposa d'evidència de teràpia dirigida anti-VEGF. Ramucirumab compta amb indicació per part de la FDA i de l'EMA, i és el primer fàrmac amb indicació en segona línia de tractament de l'adenocarcinoma gàstric o de la UGE avançat dirigit contra aquesta diana.

Ramucirumab s'ha aprovat en monoteràpia i en combinació amb paclitaxel en pacients que hagin rebut en primera línia un règim basat en platí i/o fluoropirimidina, sobre la base de dos estudis de fase III, aleatoritzats i doble cec (RAINBOW i REGARD), en què l'objectiu primari va ser la SG.^{124,125}

L'eficàcia de ramucirumab en monoteràpia per al tractament de pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE avançat que han progressat a una primera línia de QT amb platí o fluoropirimidines es basa en l'estudi REGARD. En aquest estudi, 375 pacients amb ECOG 0–1 es van aleatoritzar per rebre ramucirumab 8 mg/kg cada 2 setmanes enfront del MTS, ja que en el moment del seu disseny no es disposava d'un estàndard de tractament en segona línia en CG avançat.

Ramucirumab en monoteràpia va demostrar una diferència absoluta estadísticament significativa d'1,3 mesos en la mediana de SG (5,2 enfront de 3,9 mesos), amb (HR = 0,77; IC95%: 0,60–0,99; $p = 0,047$).

L'eficàcia de ramucirumab en combinació amb paclitaxel en pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE avançat que han progressat a una primera línia de QT amb platí i fluoropirimidines es fonamenta en l'estudi RAINBOW. En aquest estudi, es van aleatoritzar 665 pacients amb ECOG 0–1 per rebre ramucirumab 8 mg/kg els dies 1 i 15 + paclitaxel 80 mg/m² els dies 1, 8 i 15 de cada 28 dies, enfront de placebo els dies 1 i 15 + paclitaxel 80 mg/m² els dies 1, 8 i 15 de cada 28 dies.

Ramucirumab en combinació amb paclitaxel va demostrar una diferència absoluta estadísticament significativa en la mediana de SG de 2,2 mesos (9,6 en el braç experimental enfront de 7,4 mesos en el braç control), amb (HR = 0,80; IC95%: 0,67–0,96; $p = 0,016$).

Pel que fa a la qualitat de vida, els resultats obtinguts van ser similars en ambdós braços de tractament, amb una lleugera tendència a millors resultats a favor de ramucirumab més paclitaxel.

Cal destacar que en cap dels assaigs clínics s'han avaluat biomarcadors potencials predictors de resposta, com VEGFR2, VEGF o HER2, que permetin identificar els pacients amb més probabilitat de benefici del tractament amb ramucirumab.

La Comissió Farmacoterapèutica de Medicació Hospitalària del Servei Català de la Salut considera ramucirumab en monoteràpia i en combinació amb paclitaxel com a fàrmacs d'ús excepcional en el tractament del CG o de la UGE avançat amb progressió després de QT prèvia amb platí i fluoropirimidina. La consideració d'ús excepcional de ramucirumab en combinació amb paclitaxel es fonamenta en criteris d'eficiència.¹²⁶

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

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

L'any 2016 es van publicar els resultats d'apatinib, que confirmen l'eficàcia de la teràpia antiangiogènica en la malaltia metastàtica avançada.¹²⁷ Apatinib és un inhibidor de VEGFR-2 que s'ha avaluat en un estudi de fase III aleatoritzat enfront de placebo. S'hi van incloure 267 pacients que havien rebut almenys dues línies de tractament, i es va objectivar un augment significatiu en la SG de 6,5 mesos amb apatinib enfront de 4,7 mesos amb placebo (HR = 0,70; IC95%: 0,53–0,93; $p = 0,015$) i en la SLP de 2,6 mesos enfront d'1,8 mesos, respectivament (HR = 0,44; IC95%: 0,33–0,59; $p < 0,001$). La toxicitat no hematològica de grau 3–4 més freqüent va ser la síndrome mà-peu, la proteinúria i la hipertensió arterial. No obstant això, cal tenir en compte que aquest estudi es va realitzar en una població exclusivament asiàtica.

Apatinib no disposa actualment d'indicació per part de l'EMA ni de la FDA.

En l'àmbit occidental, l'eficàcia clínica de trifluridina/tipiracil en CGm es va avaluar en un estudi de fase III (TAGS), internacional, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, en pacients amb CGm (incloent-hi l'adenocarcinoma de la UGE) prèviament tractats amb almenys dos règims de tractament sistèmic per a malaltia avançada, incloent-hi QT basada en fluoropirimidina, platí i taxà o irinotecà, a més de teràpia dirigida contra HER2.¹²⁸

Un total de 507 pacients es van aleatoritzar en una proporció 2:1 per rebre TAS-102 enfront de placebo. Les característiques basals estaven ben equilibrades, amb un 71 % de pacients amb adenocarcinoma gàstric i un 28–29 % de la UGE. El 63 % dels pacients del grup experimental havia rebut més de tres línies de tractament enfront del 62 % en el grup placebo.

Es va objectivar un augment estadísticament significatiu de la SG (objectiu primari de l'estudi), amb una mediana de 5,7 mesos amb TAS-102 davant de 3,6 mesos amb placebo (HR = 0,69; IC95%: 0,56–0,85; $p = 0,0003$); als 12 mesos, el 21 % del grup experimental (31 pacients) davant del 13 % del grup control (10 pacients) romanien vius. Així mateix, es va observar un augment de la SLP, amb una mediana de 2,0 mesos al grup tractat amb TAS-102 davant 1,8 mesos al grup placebo (HR = 0,57; IC95%: 0,47–0,70; $p < 0,0001$). Com a objectius secundaris, es va objectivar un augment significatiu en la taxa de control de la malaltia (44 % vs. 14 %) i un major temps fins al deteriorament del PS ≥ 2 a favor del grup experimental (4,3 vs. 2,3 mesos; HR = 0,69; IC95%: 0,56–0,80; $p = 0,5$);

Es va objectivar un augment estadísticament significatiu de la SG (objectiu primari de l'estudi), amb una mediana de 5,7 mesos amb TAS-102 enfront de 3,6 mesos amb placebo (HR = 0,69; IC95%: 0,56–0,85; $p = 0,0003$); als 12 mesos, el 21 % del grup experimental (31 pacients) enfront del 13 % del grup control (10 pacients) es mantenien vius. Així mateix, es va observar un augment de la SLP, amb una mediana de 2,0 mesos en el grup tractat amb TAS-102 enfront d'1,8 mesos en el grup placebo (HR = 0,57; IC95%: 0,47–0,70; $p < 0,0001$). Com a objectius secundaris, es va observar un augment significatiu en la taxa de control de la malaltia (44 % enfront del 14 %) i un major temps fins al deteriorament del PS ≥ 2 a favor del grup experimental (4,3 enfront de 2,3 mesos; HR = 0,69; IC95%: 0,56–0,85; $p = 0,0005$).

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

No obstant això, actualment aquest tractament està exclòs del finançament pel SNS.

La immunoteràpia també ha demostrat tenir un paper en segona línia i en línies successives de tractament. Nivolumab ha estat estudiat en CG. ATTRACTION-2 va ser el primer estudi de fase III, aleatoritzat, en una població asiàtica que va demostrar l'eficàcia de nivolumab en pacients amb CG irreseccable o recurrent.¹²⁹

En aquest estudi, 493 pacients refractaris o intolerants al tractament estàndard (> 2 línies de tractament) es van assignar aleatòriament per rebre nivolumab o placebo, i es va observar una SG significativament superior en els pacients tractats amb nivolumab (5,26 vs. 4,14 mesos; HR = 0,63; IC95%: 0,50–0,78; $p < 0,001$), amb una TRO de l'11 %.

Pembrolizumab va ser aprovat per la FDA l'any 2017 i per l'EMA l'any 2022 per al tractament de pacients amb tumors sòlids MSI-H o amb dMMR, irreseccables o metastàtics, que han progressat després d'un tractament previ i que no tenen opcions terapèutiques alternatives satisfactòries.

L'estudi que sustenta l'aprovació de l'ús de pembrolizumab en segona línia en CG, d'intestí prim i biliar irreseccable o metastàtic MSI-H/dMMR que ha progressat durant o després d'almenys un tractament previ és l'assaig clínic KEYNOTE-158.¹³⁰ Aquest assaig és un estudi de fase II, no aleatoritzat, obert, multicohort i multicèntric, que avalua el benefici del tractament amb pembrolizumab en pacients amb diferents tipus de tumors sòlids que havien progressat o eren intolerants a, almenys, una línia prèvia de tractament.

L'objectiu primari va ser la TRO (revisió centralitzada), definida com la proporció de pacients amb RC i RP. Altres objectius secundaris van ser la DR, la SLP i la SG. Amb una mediana de seguiment de 37,5 mesos (rang: 0,2–29,7 mesos), s'hi van incloure 351 pacients amb un total de 28 tipus tumorals diferents. En una anàlisi actualitzada de la cohort K de l'estudi KEYNOTE-158, en la qual s'inclouia l'adenocarcinoma gàstric, segons una revisió radiològica central independent, la TRO va ser del 30,8 %, amb 27 pacients que van assolir una RC, i la mediana de la DR va ser de 47,5 mesos. Entre els 42 pacients amb CG, la TRO va ser del 31 %.

Tanmateix, no només aquest assaig ha demostrat l'eficàcia dels ICI en tumors MSI-H. En l'assaig de fase II KEYNOTE-059, en una cohort de pacients amb CG i de la UGE recurrent o metastàtic prèviament tractats, quatre de set pacients amb tumors MSI-H van obtenir una resposta objectiva amb pembrolizumab en monoteràpia, amb una TRO del 57,1 %.⁹¹ La mediana de la SG i de la SLP no es va assolir en aquests pacients.

L'assaig de fase III KEYNOTE-061 va avaluar el tractament en segona línia, en el qual els pacients es van aleatoritzar per rebre pembrolizumab enfront de paclitaxel.¹³¹ Entre el 5,3 % dels pacients amb tumors MSI-H, la mediana de SG no es va assolir amb pembrolizumab, en comparació amb 8,1 mesos amb paclitaxel. La mediana de la SLP va ser de 17,8 mesos i la TRO del 46,7 % en els pacients amb tumors MSI-H tractats amb pembrolizumab, enfront de 3,5 mesos i 16,7 %, respectivament, amb paclitaxel en monoteràpia.

Taula 5. Tractament de segona línia i posteriors

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
121	Shitara K et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 DESTINY-Gastric01	Fase II, obert, aleatoritzat 2:1 (≥ 2 línies prèvies)	187	Experimental: T-Dxd 6,4 mg/kg cada 3 setm. (n = 125) Control: QT elecció IP (irinotecà 150 mg/m ² cada 15 dies [n = 55] o paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8 i 15 cada 28 dies [n = 7])	Objectius primaris					Seguretat: Neutropènia G ≥ 3: 51 % en braç experimental vs. 24 % en braç control. Anèmia G ≥ 3: 38 % vs. 23 % Pneumonitis G ≥ 3: 2,4 % en braç experimental.
					TRO confirmada % (IC95%)	43 % (34–52)	12 % (5–24)	< 0,001		
					RC (%) RP (%)	10 (8 %) 41 (34 %)	RC 0 (0 %) RP 7 (12 %)			
					Objectius secundaris					
					SG (m) (IC95%)	12,5 (9,6–14,3)	8,4 (6,9–10,7)	0,01	0,59 (0,39–0,88)	
					SLP (m) (IC95%)	5,6 (4,3–6,9)	3,5 (2–4,3)		0,47 (0,31–0,71)	
					DR (m)	11,3	3,9			
122	Van Cutsem E et al. <i>Lancet Oncol</i> 2023 DESTINY-Gastric02	Fase II, un sol braç (≥ 1 línies prèvies)	79	T-Dxd 6,4 mg/kg cada 3 setm.	Objectius primaris					Seguretat: Neutropènia G ≥ 3: 6 (8 %) Anèmia G ≥ 3: 11 (14 %) Pneumonitis G 5: 2 (3 %)
					RO confirmada (% [IC95%])	33 (42 % (30,8–53,4)) (IHQ 3+: 47,1 % (34,8–59,6)) IHQ2+/ISH+: 10 % (0,3–44,5)				
					RC (%) RP (%)	4 (5 %) 29 (37 %)				
					Objectius secundaris					
					SLP (m) (IC95%)	5,6 (4,2–8,3)				
					SG (m) (IC95%)	12,1 (9,4–15,4)				
129	Kang YK et al. <i>Lancet</i> 2017 ONO-4538-12, ATTRACTION-2	Fase III, doble cec, aleatoritzat 2:1 (≥ 2 línies prèvies)	493	nivolumab (n = 330) o placebo 3 mg/kg cada 2 setm. (n = 163)	Objectiu primari					Toxicitat G 3 o 4 (%): 34 (10 %) en braç experimental vs. 7 (4 %) en braç control.
					SG (m)	5,26	4,14	< 0,0001	0,63 (0,51–0,78)	
					Objectius secundaris					
					SLP (m)	1,61	1,45	0,0001	0,60 (0,49–0,75)	
					Taxa SG % 12 m	26,2 % (20,7–32)	10,9 % (6,2–17)			
Taxa SG % 18 m	16,2 % (10–23,7)	5 % (1,8–10,6)								

Taula 5. Tractament de segona línia i posteriors

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres de eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
91	Fuchs CS et al. JAMA Oncol 2018 KEYNOTE059	Fase II, obert, un sol braç, CG/UGE (≥ 2 línies prèvies)	259	pembrolizumab 200 mg cada 3 setm. x 35 cicles o fins a progressió o toxicitat inacceptable	Objectius primaris					
					TRO (%) (IC95%)	11,6 % (8,0–16,1) (MSI-H [n = 7]: 57,1 % (18,4–90,1))				
					RC (%) (IC95%)	6 (2,3 % [0,9–5,0])				
					RP (%) (IC95%)	24 (9,3 % [6,0–13,5])				
					Objectius secundaris					
					DR (m) (IC95%)	8,4 (1,6+ – 17,3+)				
					SLP (m) (IC95%)	2,0 (2,0–2,1)				
				SG (m) (IC95%)	5,6 (4,3–6,9)					
131	Shitara K et al. Lancet 2018 KEYNOTE-061	Fase III, aleatoritzat 1:1, obert a segona línia)	592 (395 PD-L1 CPS ≥ 1)	Experimental: pembrolizumab 200 mg cada 3 setm. x 35 cicles o fins a progressió o toxicitat inacceptable (n = 196) Control: paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 cicles cada 28 dies (n = 199)	Objectius primaris					SLP en pacients amb MSI-H: 17,8 (2,7–NA) vs. 3,5 (2,0–9,8)
					SG (m) (IC95%)	9,1 (6,2–10,7)	8,3 (7,6–9,0)	0,0421	0,82 (0,66–1,03)	
					SLP (m) (IC95%)	1,5 (1,4–2,0)				
					Objectius secundaris					
					TRO (%) (IC95%)	16 % (11–22)	14 % (9–19)			
				DR (m) (IC95%)	18,0 (8,3–NA)	5,2 (3,2–15,3)				
112	Ford HER et al. Lancet Oncol 2014 COUGAR-02	Fase III, multicèntric, obert	168	docetaxel 75 mg/m ² dia 1 (cicle 21 dies) (n = 84) vs. MTS (n = 84)	Objectiu primari					ECOG 0-2
					SG mediana (m)	5,2	3,6		0,67 (0,49–0,92)	

Taula 5. Tractament de segona línia i posteriors

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
113	Thuss-Patience PC et al. <i>Eur J Cancer</i> 2011 AIO	Fase III, aleatoritzat	40	irinotecà en monoteràpia vs. MTS	Objectiu primari					
					SG (m) IC95%	4,0 (3,6-7,5)	2,4 (1,7-4,9)	0,0027		
114	Kang JH et al. <i>J Clin Oncol</i> 2012	Fase III, aleatoritzat, prospectiu, multicèntric, obert	202	docetaxel 60 mg/m ² cada 3 setm. o irinotecà 150 mg/m ² cada 2 setm. (n = 133) vs. MTS (n = 69)	Objectiu primari					ECOG 0-1
					SG mediana (m)	5,3	3,8		0,66 (0,48-0,89)	
115	Hironaka S et al. <i>J Clin Oncol</i> 2013 WJOG 4007	Fase III, aleatoritzat, prospectiu, multicèntric, obert	219	paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 (cicle 28 dies) (n = 108) vs. irinotecà 150 mg/m ² dies 1 i 15 (cicle 28 dies) (n = 111)	Objectiu primari					ECOG 0-2
					SG mediana (m)	9,5	8,4		1,13 (0,86-1,49)	
124	Wilke H et al. <i>Lancet Oncol</i> RAINBOW2014	Fase III, aleatoritzat (1:1), doble cec	665	ramucirumab 8 mg/kg dies 1, 15 + paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 (cicle 28 dies) (n = 330) vs. placebo + paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 (cicle 28 dies) (n = 335)	Objectiu primari					Augment estadísticament significatiu de SG per a ramucirumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel ECOG 0-1
					SG mediana (m)	9,6	7,4		0,807 (0,678-0,962)	

Taula 5. Tractament de segona línia i posteriors

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats					Observacions
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)	
125	Fuchs CS et al. Lancet 2014 REGARD	Fase III, aleatoritzat (2:1), doble cec	355	ramucirumab 8 mg/kg IV cada 14 dies + MTS (n = 238) vs. placebo + MTS (n = 117)	Objectiu primari					SG significativament superior amb ramucirumab + MTS vs. placebo + MTS. ECOG 0-1.
					SG mediana (m)	5,2	3,8	0,036	0,776 (0,60–0,99)	
127	Li J et al. J Clin Oncol. 2016	Fase III aleatoritzat, doble cec	273	apatinib 850 mg/24 h vs. placebo	Objectiu primari					
					SG mediana (m)	6,5	4,7	0,015	0,70 (0,53–0,93)	
					Objectiu secundari					
					SLP mediana (m)	2,6	1,8	< 0,001	0,44 (0,33–0,59)	
130	Marabelle A, et al. J Clin Oncol 2020 KEYNOTE-158	Fase II, obert, un sol braç, multicohort en càncer no colorectal MSI-H/dMMR (≥ 1 línies prèvies)	233 (24 gàstric)	pembrolizumab 200 mg cada 3 setm. x 35 cicles o fins a progressió o toxicitat inacceptable	Objectius primaris					
					TRO % (IC95%)	45,8 % (25,6–67,2)				
					RC	4				
					RP	7				
					Objectius secundaris					
					SLP (m) IC95%	11,0 (2,1–NA)				
					SG (m) (IC95%)	NA (7,2–NA)				
DR (m) (IC95%)	NA (6,3–28,4+)									

Taula 5. Tractament de segona línia i posteriors

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats				
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p	HR (IC95%)
128	Shitara K, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2018 KEYNOTE-061	Fase III, aleatoritzat (1:1), obert, multicèntric, en pacients amb CG o UGE avançat PD-L1 ≥ 1 en progressió a una primera línia	592 (395 PD-L1 ≥ 1)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 setmanes vs. paclitaxel 80 mg/m ² dies 1, 8, 15 cada 28 dies	Objectius primaris				
					SG mediana (m)	9,1 (6,2–10,7)	8,3 (7,6–9,0)	0,0421	0,82 (0,66–1,03)
					SLP mediana (m)	1,5 (1,4–2,0)	4,1 (3,1–4,2)		1,27 (1,03–1,57)
					Objectius secundaris				
					TS	16 % (11–22)	14 % (9–19)		
					DR (m)	18,0 (8,3–NA)	5,2 (3,2–15,3)		
					Seguretat	EA 53 % EA grau 3-5: 14 %	EA 84 % EA grau 3-5: 35 %		

Taula 5. Tractament de segona línia i posteriors

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats			
					Paràmetres d'eficàcia	Grup Exptal. (n)	Grup Control (n)	p
117	Assersohn L, et al. <i>Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.</i> 2004	Fase II, d'un sol braç, en CG, gastroesofàgic o d'esòfag metastàtic o recurrent	38	FOLFIRI (irinotecà 180 mg/m ² + leucovorina 125 mg/m ² + 5-FU 400 mg/m ² en bolus + 5-FU 2.400 mg/m ² IC durant 48 h), cada 14 dies	Objectiu primari			
					TRG (%)	29 % (IC95% 15,4–45,9)		
					Toxicitat de grau 3/4	neutropènia (26,4 %) anèmia (13,2 %) nàusees/vòmits (13,2 %) diarrea (7,9 %)		
					Objectius secundaris			
					SG (m)	6,4 (IC95%: 3,2–9,6)		
					SLP (m)	3,7 (IC95%: 2,3–5,1)		
118	Sym SJ et al. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2013	Fase II: irinotecà vs. FOLFIRI en CG metastàtic o recurrent	59	irinotecà 150 mg/m ² cada 14 dies vs. FOLFIRI (irinotecà 150 mg/m ² + leucovorina 20 mg/m ² + 5-FU 2.000 mg/m ² IC durant 48 h), cada 14 dies	Objectiu primari			
					TRO (%)	20,0 % (IC95%: 5,6–34,3)	17,2 % (IC95%: 3,4–30,9)	0,525
					Objectius secundaris			
					SLP (m)	2,2	3,0	0,481
					SG (m)	5,8	6,7	0,514

5-FU: 5-fluorouracil; **CG**: càncer gàstric; **CPS**: puntuació positiva combinada; **dMMR**: deficiència del sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN; **DR**: durada de la resposta; **IC**: infusió contínua; **ITT**: intenció de tractar; **IV**: intravenós; **m**: mesos; **MSI-H**: inestabilitat de microsatèl·lits alta; **MTS**: millor tractament de suport; **NA**: no aconseguit; **QT**: quimioteràpia; **QTRT**: quimioradioteràpia; **RC**: resposta completa; **TRO**: taxa de resposta objectiva; **RC**: resposta completa; **RP**: resposta parcial; **setm.**: setmanes; **SG**: supervivència global; **SLP**: supervivència lliure de progressió; **TS**: temps de supervivència; **UGE**: unió gastroesofàgica.

Recomanacions en el tractament de segona línia o posteriors

Es recomana, sempre que sigui possible, la inclusió del pacient en un assaig clínic com a primera opció.

En pacients que presentin **MSI-H/dMMR**, es recomana el tractament amb pembrolizumab (nivell d'evidència IA), sempre que no hagin rebut immunoteràpia en primera línia..

En la resta de pacients, es recomana tractament amb alguna de les opcions següents:

- **Primera opció** en pacients que no hagin rebut taxans prèviament o que no presentin neurotoxicitat:
docetaxel 75 mg/m² cada 21 dies o paclitaxel 80 mg/m² els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies (nivell d'evidència IA).
- **Segona opció:** irinotecà en monoteràpia (nivell d'evidència IA) o FOLFIRI (nivell d'evidència IIIB).

B.4 Radioteràpia pal·liativa

La RT pal·liativa en el CG és una modalitat de tractament que té com a objectiu el control dels símptomes en pacients amb aquesta malaltia. L'objectiu primari és controlar símptomes com:

- El sagnat tumoral: melenes, hematèmesi, anemització amb requeriment transfusional.
- El dolor.
- L'obstrucció: disfàgia, sacietat precoç, vòmits i pèrdua de pes, així com millorar la qualitat de vida dels pacients.

El principal benefici respecte a d'altres abordatges pal·liatius (laserteràpia endoscòpica, col·locació d'stent, gastrectomia pal·liativa, *bypass* quirúrgic, QT, etc.) és el seu caràcter no invasiu i la seva accessibilitat per a molts pacients, fins i tot en aquells amb un índex de Karnofsky baix o un ECOG elevat.

Aquest benefici ja s'ha demostrat en diversos assaigs aleatoritzats en altres tumors. En CG, l'evidència no és tan sòlida, tot i que es disposa d'estudis prospectius i retrospectius.

B.4.1 Conceptes bàsics de la radioteràpia pal·liativa

El primer aspecte que cal tenir en compte és que les dosis i, per tant, el nombre de sessions seran inferiors a les emprades en RT a dosis radicals o en el context preoperatori o postoperatori. En conseqüència, els efectes secundaris seran menors.

El principal símptoma que cal pal·liar és el sagnat tumoral i l'anemització resultant, que en molts casos condiciona la indicació de QT (tractament d'elecció en pacients metastàtics o inoperables). En molts casos, el control de l'anèmia pot permetre l'administració seqüencial de QT.

El sagnat es pot objectivar mitjançant criteris clínics (melenes, hematèmesi o requeriments transfusionals) o endoscòpics. La majoria dels assaigs publicats (*vegeu l'apartat B.4.2 Evidència científica*) inclouen la gastroscòpia diagnòstica com a criteri d'inclusió, fet que permet identificar amb precisió el punt de sagnat.

La irradiació i el dany resultant actuen sobre l'endoteli vascular, provocant agregació plaquetària i el corresponent efecte hemostàtic.

Com es detalla en l'apartat següent (*B.4.2 Evidència científica*), la RT pal·liativa inclou diferents esquemes de tractament, que solen oscil·lar entre 5 i 10 sessions, tot i que existeixen esquemes de fins a 20 sessions o fins i tot tractaments en sessió única. Per poder establir una comparació, s'utilitza el concepte de dosi biològica equivalent (BED, per les seves sigles en anglès), derivat del model lineal/quadràtic sobre l'efecte (mort cel·lular) de la radiació.

Es calcula mitjançant la següent fórmula:

$$BED = n \cdot d (1 + [d/\{\alpha/\beta\}])$$

on n és el nombre de sessions i d la dosi per fracció (Gy), assumint un quocient α/β de 10.

La BED permet comparar l'efecte de diferents esquemes de tractament.

B.4.2 Evidència científica

Es presenta l'evidència científica publicada en els darrers 20 anys. En la nostra revisió s'han inclòs assaigs en pacients amb CG metastàtic o inoperable amb clínica associada, especialment sagnat digestiu, tractats amb RT a dosis pal·liatives.

A la taula següent (*Taula 6*) s'inclouen estudis retrospectius i tres estudis prospectius.^{132-146;147-149} També hi ha dues metaanàlisis rellevants.^{147,150} La majoria de centres són asiàtics (amb una prevalença més alta de CG) i la gran majoria descriuen l'experiència d'un únic centre hospitalari; només dos són multiinstitucionals.^{144,149} La majoria presenten percentatges de pacients metastàtics d'entre el 75 % i el 100 % de la sèrie, i pràcticament tots inclouen una endoscòpia diagnòstica amb identificació del punt de sagnat.

La indicació de RT és, en tots els casos, a dosis pal·liatives i gairebé sempre amb finalitat hemostàtica, tot i que en alguns estudis es permet la inclusió de pacients amb indicació antiàlgica o desobstructiva.^{132,133} Habitualment es permet el tractament previ endoscòpic o quimioteràpic; en canvi, la RT prèvia és un criteri d'exclusió.

L'esquema de tractament més habitual és de 30 Gy en 10 sessions (3 Gy per fracció), cosa que correspon a una BED de 39. També s'utilitza sovint l'esquema de 20 Gy en 5 sessions (4 Gy per fracció), corresponent a una BED de 28.

La valoració de la resposta implica el cessament del sagnat. És en aquest punt on s'observa una major variabilitat entre els diferents estudis, ja que pocs inclouen l'avaluació endoscòpica. Habitualment s'utilitza el control de les xifres d'hemoglobina o dels requeriments transfusionals. Altres variables inclouen la mediana de la SG (en mesos) i la supervivència lliure de ressagnat o la SLE.

Les taxes de resposta solen ser elevades, habitualment de l'ordre del 50 %–95 % segons les sèries de casos. Les taxes més baixes s'observen en les publicacions de Tey, amb un 54 %, i de Chaw, amb un 50 %.^{132,136} La més alta es descriu en l'estudi de Kawabata, amb un 95 %.¹⁴⁶ En els tres assaigs prospectius presentats, les taxes de resposta van ser del 80 %, del 80,6 % i del 69 %.^{130,146-147}

En molts estudis es té en compte que la valoració de la resposta mitjançant les xifres d'hemoglobina presenta limitacions; en molts casos es produeix amb retard (fet que dificulta la valoració de la resposta aguda) o es veu limitada per factors de confusió relacionats amb l'anèmia, com les comorbiditats del pacient o la toxicitat hematològica derivada del tractament quimioteràpic.

La SG es situa habitualment al voltant de 3–4 mesos en la majoria de les publicacions, tot i que alguns autors han demostrat que varia quan s'estratifica segons la resposta al tractament. En la publicació de Tey, els pacients responedors van presentar un HR = 0,20 (IC95%: 0,07–0,57; $p < 0,01$).¹⁴⁸ El risc de mort s'associa a la presència de metàstasis. Per contra, presenten una major supervivència els pacients amb bona qualitat de vida (ECOG o PS baixos) i amb possibilitat de rebre QT, ja sigui concomitant o seqüencial.

Les taxes de toxicitat són baixes. Molts estudis no reporten toxicitat de grau ≥ 3 . En aquest aspecte, destaquen les sis toxicitats de grau 3 descrites en la publicació de Takeda, tot i que representen únicament un 5 % del total (117 pacients).¹⁴⁴

Existeixen publicacions en què s'avalua la reirradiació. En la sèrie de Chaw es duu a terme amb una dosi única de 8 Gy (dos casos).¹³⁶ En la de Lee es descriu un únic cas (20 Gy en 10 sessions). Takeda i Kawabata presenten tres casos cadascun; en l'estudi de Kawabata, en dos casos es van administrar 15 Gy en 5 fraccions i, en l'altre, 20 Gy en 10 fraccions.^{141,144,146}

En aquest àmbit, la sèrie més nombrosa correspon a l'assaig prospectiu de Tanaka, amb sis casos.¹⁴⁷ En tots ells, la zona a tractar es va marcar mitjançant 3–4 clips endoscòpics (per ajustar al màxim el volum de tractament) i els pacients van rebre 15 Gy en 5 fraccions (2,5 Gy per fracció), corresponent a una BED de 19,9. En relació amb la reirradiació, la recomanació dels autors és evitar una BED total > 50 (sumant ambdues irradiacions) per reduir la toxicitat i el risc associat, especialment la perforació.

B.4.3 Escalada de dosis

Existeixen diferents publicacions que han avaluat el paper de l'escalada de dosis en RT pal·liativa. Kim demostra que una BED < 41 s'associa a un pitjor control local.¹³³ Hashimoto obté millors resultats amb BED ≥ 50 ($p = 0,04$).¹³⁴ Tey descriu una major taxa de ressagnat en pacients amb BED ≤ 39 (36,1 %) enfront de BED > 39 (només 22,2 %), tot i que sense assolir significació estadística ($p = 0,78$).¹³⁷ Mitsuhashi tampoc no observa diferències estadísticament significatives en estratificar per límit inferior a superior a BED 39.¹⁴³

Per contra, Yu obté resultats estadísticament significatius:¹⁴² l'anàlisi multivariant demostra que el temps lliure de ressagnat augmenta a mesura que s'incrementa la BED emprada (HR = 0,871; IC95%: 0,788–0,963; $p = 0,007$). En l'estudi de Takeda també s'assoleix significació estadística, i s'observa una millor hemostàsia amb BED altes: BED ≥ 39 Gy: 71,1 % enfront de BED < 39 Gy: 32,4 % ($p < 0,0001$).¹⁴⁴

En aquest context, destaca la metaanàlisi de Viani.¹⁵⁰ Partint de la hipòtesi que el control del sagnat és un factor pronòstic de supervivència, s'analitza la possible relació amb l'esquema de RT hemostàtica emprat. S'hi inclouen nombrosos estudis prèviament esmentats a la Taula 6, concretament 11 (10 retrospectius i 1 prospectiu). Inclouen pacients amb CG en progressió local tractats amb RT hemostàtica, estratificats segons el nivell de BED:

- BED ≥ 40 Gy
- BED entre 30 i 39 Gy
- BED < 30 Gy

L'esquema més freqüent va ser 30 Gy en 10 fraccions. La BED mitjana va ser de 39 Gy (rang: 7,2–50 Gy). S'hi van incloure 409 pacients. La mediana de la supervivència va ser de 3,31 mesos (IC95%: 2,73–3,9). Es va obtenir una resposta hemostàtica > 75 %. Quatre estudis (230 pacients) van demostrar diferències en la supervivència entre pacients responedors i no responedors, amb una diferència de 75,8 dies (IC95%: 51–99; $p < 0,0001$).

Supervivència estratificada per BED:

- BED < 30 Gy: 0,64 (IC95%: 0,5–0,7; $p = 0,001$)
- BED 30–39 Gy: 0,79 (IC95%: 0,7–0,8)
- BED > 39 Gy: 0,79 (IC95%: 0,7–0,8)

El temps lliure de ressagnat va ser d'una mitjana de 2,26 mesos (IC95%: 1,5–2,9).

Una altra conclusió rellevant és que les BED més altes s'associen a una major taxa de resposta. El llindar no està clarament definit, tot i que la resposta és superior amb BED > 30 Gy. En termes quantitativs: BED₁₀ > 30 Gy: 92 % enfront de BED₁₀ ≤ 30 Gy: 53 %; $p = 0,001$.

QT, etc.).

Una altra conclusió és que els pacients responedors presenten una major supervivència: 113,5 dies enfront de 47 dies ($p < 0,001$), cosa que suposa una diferència de 2,5 mesos. No obstant això, no queda clar si aquest benefici es deu a un efecte directe del tractament (resposta tumoral local) o a un efecte indirecte (millor control del sagnat, millora de l'índex de Karnofsky, possibilitat d'administrar QT, etc.).

B.4.4 Dosi única

En relació amb el paper de la dosi única de RT, destaca l'assaig prospectiu JROSG 17-3, ja esmentat en la referència de Saito *et al.*¹⁴⁹ Aquest assaig japonès inclou 15 centres hospitalaris i és de caràcter prospectiu. Sekii *et al.* van publicar una anàlisi secundària en què avaluen el paper de l'administració d'una única fracció de 8 Gy.¹⁵¹ Es té en compte l'índex pronòstic pal·liatiu, considerant variables com el PS, la ingesta oral, l'edema, la dispnea en repòs o la presència de deliri. Els autors conclouen que aquest esquema és adequat per a pacients amb una supervivència estimada no superior a 2 mesos.

Recomanacions

Es recomana, sempre que sigui possible, la inclusió del pacient en un assaig clínic com a primera opció.

Es recomana considerar la radioteràpia a dosis pal·liatives en el càncer gàstric per al control de la simptomatologia local, especialment en pacients amb sagnat actiu o anèmia amb requeriment transfusional.

- **Com a opció inicial**, es recomana emprar esquemes de tractament amb una dosi biològicament equivalent (BED) ≥ 30 Gy. Es pot considerar en pacients oligometastàtics, amb bon estat funcional i estabilitat hemodinàmica.
- **En pacients fràgils o amb comorbiditats importants**, es poden considerar esquemes amb BED < 30 Gy o una dosi única de 8 Gy.

En el context de reirradiació, es recomana utilitzar esquemes amb BED baixa, com una dosi única de 8 Gy (BED de 14,4) o 15 Gy en 5 fraccions (BED de 19,9).

Taula 6. Radioteràpia pal·liativa

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Tècnica RT	Reirradiació	Resposta	SG	Toxicitat G ≥ 3	Observacions
141	Lee et al. 2021	Retrospectiu Yonsei Cancer Center	57 pacients confirmació endoscòpica de sagnat gàstric 50 pacients metastàtics (87,7 %) 46 pacients (80,7 %) amb tractament endoscòpic previ	Diferents règims: 25 Gy a 5 fx (29,8 %) 20 Gy a 5 fx (24,6 %) 30 Gy a 10 fx (22,8 %)	Mitjana 37,5 (23,6–58,5)	3D	Sí; 1 cas: 20 Gy a 10 fx (prèviament: 30 Gy en 10 fx)	43 pacients van respondre (75,4 %) Ressagnat: Hb < 7,0 g/dl o requeriment transfusional Hb mitjana (g/dL): 1 mes pre-RT: 6,6 ± 1,3 en finalitzar RT: 9,7 ± 1,0 1 mes post-RT: 10,3 ± 1,1 2 mesos post-RT: 9,7 ± 1,6	Mediana de seguiment: 3,3 mesos; SG en responedors a 3 mesos: 25 vs. 10 setmanes (p = 0,048) Temps lliure de ressagnat: mitjana de 6,4 setmanes 60,2 % pacients lliures de ressagnat a 3 mesos.	No	Es va permetre QT concomitant, pre-RT i post-RT. Resposta radiològica avaluada mitjançant TC: les RP van ser més freqüents en pacients responedors (25,0 % vs. 10,8 %; p = 0,023); sense diferències en el ressagnat segons BED ₁₀ 37,5 Gy (p = 0,134), fracció de 4 Gy (p = 0,348) o nombre de fraccions (p = 0,303).
142	Yu et al. 2021	Retrospectiu Asian Medical Center Seoul	61 pacients 41 (67,2 %) metastàtics Confirmació endoscòpica de sagnat gàstric Només RT pal·liativa hemostàtica	Diferents règims Dosi mitjana: 30 Gy (12,5–50) Dosi diària: 1,8–3 Gy	Mitjana 39 (16–60)	RT 4D amb control respiratori	No	54 pacients van respondre (88,5 %); Hb mitjana (g/dL): Pre-RT: 7,1 (3,3–10,4) 1 mes post-RT: 10,1 (5,4–14,2) 3 mesos post-RT: 10,2 (5,7–15,1) 3 mesos post-RT: 10,4 (5,4–14,5)	Mediana seguiment: 4,8 mesos (IC95%: 3,7–5,9) Ressagnat en 19 casos (35,2 %) Mitjana de temps d'aparició: 6 mesos.	1 pacient: nàusees que van motivar la suspensió del tractament (dosi acumulada 18 Gy)	Es va permetre QT pre-RT i/o post-RT; 49,2 % de pacients van rebre QT post-RT. L'anàlisi multivariada va mostrar més temps lliure de ressanat amb més BED ₁₀ (HR = 0,871; p = 0,007) i amb QT post-RT (HR = 0,276; p = 0,004).

Taula 6. Radioteràpia pal·liativa

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Tècnica RT	Reirradiació	Resposta	SG	Toxicitat G ≥ 3	Observacions
143	Mitsuhashi et al. 2021	Retropectiu Hitachinaka General Hospital	28 pacients 15 (53 %) metastàtics Només RT pal·liativa hemostàtica	Diferents règims Dosi mitjana: 30 Gy (12,5–50); Dosi diària: 1,8–3 Gy. Diferents règims; dosi mitjana: 30 Gy (20–40); esquema més freqüent: 30 Gy a 10 fx (17/28 pac.)	≤ 39 a 19 pac. (68 %) ≥ 39 a 9 pac. (32 %)	RT 4D amb control respiratori	No	Hb mitjana durant el tractament (g/dL): No transfosos: Pre-RT: 9,5 ± 1,5 1 mes post-RT: 9,9 ± 2,0 Transfosos: Pre-RT: 7,5 ± 0,9 Post-RT: 9,7 ± 0,9 1 mes post-RT: 10,0 ± 1,1	Supervivència lliure de transfusió a 1 any: 69,4 % SG (mediana) 3,7 mesos SG a 1 any: 12,1 %	1 cas G 5 (hemorràgia massiva)	Es va permetre QT concomitant, pre-RT i post-RT. Sense diferències significatives en SG segons BED ₁₀ 39 Gy i/o ús de QT.
144	Takeda et al. 2022	Retrospectiu Multiinstitucional realitzat a 4 hospitals del Japó	117 pacients 91 (75,8 %) metastàtics Només RT pal·liativa hemostàtica	Esquema més utilitzat: 30 Gy a 10 fx (3,0 Gy/fx) al 64,2 % de pac. També: 20 Gy a 5 fx (19,2 %)	39	RT 3D RT 4D amb control respiratori si disponible	3 casos Mitjana de temps entre tract.: 141 dies.	71 pacients van respondre (59,6 %; n = 120, incloent-hi 3 reirradiacions) Hb mitjana (g/dL): Inici de RT: 8,2 4 setmanes post-RT: 8,9 (p = 0,006) Requeriments transfusionals: 1 mes pre-RT: 716 mL 1 mes post-RT: 230 mL (p < 0,0001)	Supervivència a 6 mesos: 37,3 % a 12 mesos: 18,6 %	6 casos (5 %) 5 pacients amb obstrucció i requeriment de nutrició parenteral 1 pacient amb perforació gàstrica que va precisar cirurgia	L'anàlisi multivariada va mostrar millor hemostàsia amb BED ₁₀ ≥ 39 Gy vs. < 39 Gy (71,1 % vs. 32,4 %; p < 0,0001). Factors associats a menor SG: presència de metàstasi, albúmina sèrica baixa, nivells elevats d'urea i relació neutròfils/limfòcits elevada.

Taula 6. Radioteràpia pal·liativa

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Tècnica RT	Reirradiació	Resposta	SG	Toxicitat G ≥ 3	Comentaris
145	Sugita et al. 2022	Retrospectiu Realitzat al Saitama Medical Center (Japó).	33 pacients; 30 (91 %) metastàtics; només RT pal·liativa hemostàtica; tots amb confirmació endoscòpica de sagnat	Esquema més utilitzat: 30 Gy en 10 fx (3,0 Gy/fx) en 25 pacients (75 %)	39 en 25 pacients	RT 3D	No	24 pacients van respondre (73 %) Hb mitjana (g/dL): Pre-RT: 6,3 (4,3–11,0) Post-RT: 9,7 (6,1–14,2) (increment significatiu; $p = 0,0001$) Mitjana de temps lliure de ressagnat: 149,5 dies	3,7 mesos La supervivència va ser significativament més gran en el subgrup de pacients responedors ($p = 0,0026$).	No	15 pacients van rebre QT post-RT (45 %). L'anàlisi multivariada va mostrar benefici en pacients amb bon ECOG/PS ($p = 0,008$), resposta a RT ($p = 0,005$) i QT post-RT ($p = 0,006$).
146	Kawabata et al. 2022	Retrospectiu Realitzat al Kyoto Okamoto Memorial Hospital (Japó)	20 pacients; 9 (45 %) metastàtics; només RT pal·liativa hemostàtica	Esquema més utilitzat: 30 Gy en 10 fx (3,0 Gy/fx) en 20 pacients (80 %)	Dosi mitjana: 39,9 Gy (14,1–39,9)	RT 3D	3 casos: 2 amb 15 Gy a 5 fx (BED: 19,9) 1 amb 20 Gy a 10 fx (BED: 24) Mitjana de temps entre tractaments: 361 dies.	19 de 20 pacients van respondre (95 %) Hb mitjana (g/dL): 1 mes pre-RT: 8,0 ± 1,1 1 mes post-RT: 9,8 ± 1,3 (increment significatiu; $p = 0,01$) Concentrats d'hematies: 1 mes pre-RT: 6,8 ± 3,3 1 mes post-RT: 0,6 ± 1,5 ($p < 0,01$).	12 mesos	2 casos: 1 d'obstrucció i 1 de perforació	Es va permetre QT concomitant, pre-RT i post-RT. Perforació en tots els pacients reirradiats als 80 dies, amb BED acumulada de 58,9 Gy, propera a la TD5/5 de 60 Gy descrita a la literatura.

Taula 6. Radioteràpia pal·liativa

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Tècnica RT	Reirradiació	Resposta	SG	Toxicitat G ≥ 3	Comentaris
148	Tey et al. 2019	Estudi prospectiu Realitzat al National Cancer Institute (Singapur)	52 pacients; 37 (74 %) metastàtics només RT pal·liativa hemostàtica	36 Gy a 12 fx (3 Gy/fx) Òrgans de risc: V15 ronyons ≤ 50 %, V27 fetge ≤ 60 % i D _{màx} medul·la ≤ 36 Gy	48,6	RT 3D	No	40 de 50 pacients van respondre (80 %) Durada mitjana de la resposta: 102 dies 1 cas amb dolor (resolt) 2 casos amb disfàgia a sòlids (resolts)	12 mesos; mediana: 2,8 mesos 36 de 50 pacients vius 1 mes després de finalitzar la RT (72 %) Mitjana de temps: 83 dies	2 casos (5 %): 1 anorèxia i 1 gastritis (ingrés d'1 setmana)	Es van excloure pacients amb RT abdominal prèvia i es va evitar la QT concomitant El risc de mort es va associar a la presència de metastasi (HR = 3,7; IC95%: 1,05–13,07; p = 0,04) i a la resposta a la RT hemostàtica (HR = 0,20; IC95%: 0,07–0,57; p < 0,01).
147	Tanaka et al. 2020	Estudi prospectiu Realitzat a l' Asahi University Hospital (Mizuho, Japó)	33 pacients; 4 metastàtics Criteris d'inclusió: confirmació endoscòpica de sagnat + Hb < 8 g/dl.	Tractament inicial: 20 Gy a 5 fx D _{màx} intestí < 20 Gy Fetge: dosi mitjana < 20 Gy Ronyons: dosi mitjana < 15 Gy	28	RT 3D	6 casos 15 Gy en 5 fraccions	25 de 31 pacients van respondre (80,6 %) Durada mitjana de la resposta: 63 dies	Mediana: 3 mesos Mitjana de temps: 91 dies	No El 100 % presenten nàusees 20 de 31 (64,5 %) van rebre domperidona profilàctica (10 mg/dia durant la RT)	En la reirradiació, es recomana el marcatge endoscòpic del tumor amb 3–4 clips per ajustar el CTV. Reirradiació a 15 Gy per mantenir una BED ₁₀ total < 50 Gy i reduir la toxicitat i el risc de perforació.

Taula 6. Radioteràpia pal·liativa

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Tècnica RT	Reirradiació	Resposta	SG	Toxicitat G ≥ 3	Comentaris
149	Saito et al. 2022 JROSG 17-3	Prospectiu i multiinstitucional (15 centres) al Japó	55 pacients; 42 (76 %) metastàtics; criteris d'inclusió: confirmació endoscòpica de sagnat + Hb < 8 g/dl.	Diferents esquemes 30 Gy en 10 fx (20 pacients, 38 %) 20 Gy en 5 fx (17 pacients, 32 %); Sessió única de 8 Gy (11 pacients, 21 %)	39 (38 %) 28 (32 %)	RT 3D	No	38/55 pacients van respondre (69 %) Taxa de resposta per protocol (denominador: pacients que van completar la RT planificada i van seguir vius): a 2 setmanes: 56 % a 4 setmanes: 78 % a 8 setmanes: 90 %	3,8 mesos (IC95%: 2,8–6,1 mesos)	1 cas (2 %) Anorèxia de grau 3	Exclusió: RT prèvia o tractament sistèmic recent (≤ 2 setmanes abans de RT). 36 pacients van rebre tractament sistèmic previ (65 %). La BED no es va associar significativament amb el ressagnat (HR = 0,98; IC95%: 0,92–1,04; p = 0,49).

BED: dosi biològicament efectiva; **CTV:** volum clínic objectiu; **ECOG:** estat funcional de l'Eastern Cooperative Oncology Group; **fx:** fraccions; **Hb:** hemoglobina; **pac.:** pacients; **PS:** estat funcional; **RT:** radioteràpia; **tract.:** tractament.

C. Tractament mèdic i amb irradiació del càncer de la unió gastroesofàgica

Introducció

Segons la classificació anatòmica de Siewert, les neoplàsies de la UGE es divideixen en tres subtipus, que s'han de tenir en compte en el maneig dels pacients:¹⁴

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

Les guies de la UICC i la 8a edició del TNM recomanen que als tumors Siewert I i II s'utilitzi l'estadificació del càncer d'esòfag, mentre que als Siewert III, és a dir, tumors l'epicentre dels quals està a més de 2 cm distals de la UGE, s'utilitzi l'estadificació del C.¹⁵²

C.1 Quimioradioteràpia radical

El tractament estàndard dels tumors de la UGE localment avançats es basa en el tractament oncològic perioperatori i la cirurgia; no obstant això, hi ha pacients que no són candidats al tractament quirúrgic, ja sigui per inoperabilitat, per comorbiditats o perquè la neoplàsia és irreseccable (T4b). En aquests pacients es pot valorar el tractament amb QTRT amb intenció definitiva.

Part de l'evidència científica disponible per al tractament radical amb QTRT en tumors de la UGE prové principalment d'estudis dissenyats per al carcinoma d'esòfag toràcic. Malgrat aquesta limitació, l'extrapolació dels esquemes terapèutics està justificada per la similitud anatomopatològica i el comportament biològic entre l'adenocarcinoma d'esòfag distal i els tumors Siewert I-II. Els estudis més recents amb tècniques modernes com la radioteràpia d'intensitat modulada (IMRT, per les seves sigles en anglès) i la radioteràpia volumètrica d'intensitat modulada (VMAT, per les seves sigles en anglès) ja han inclòs exclusivament pacients amb UGE, fet que reforça aquesta extrapolació.

L'estudi RTOG 85-01 va reclutar pacients amb carcinoma escamós o adenocarcinoma en estadis cT1-3N0-1M0 i amb un índex de Karnofsky ≥ 50 , amb l'objectiu de demostrar el benefici de la QTRT concomitant amb intenció definitiva en comparació amb la RT exclusiva en la SG.¹⁵³ El règim de QTRT concomitant definitiva va consistir en 50 Gy administrats en 25 fraccions durant 5 setmanes, juntament amb infusió de cisplatí els dies inicials de les setmanes 1, 5, 8 i 11, i una infusió contínua de 5-FU a una dosi de 1.000 mg/m² durant els primers 4 dies d'aquestes mateixes setmanes. En comparació, el grup de RT va rebre 64 Gy en 32 fraccions al llarg de 6,4 setmanes, sense QT.

Els pacients tractats amb QTRT concomitant definitiva van presentar una menor tolerància, completant el tractament el 68 % dels pacients, i un 10 % van patir efectes tòxics potencialment mortals (enfront del 2 % en el grup de RT exclusiva). La supervivència als 12 i 24 mesos va ser, en el grup de tractament combinat, del 50 % i del 38 %, respectivament, mentre que en el grup tractat amb RT exclusiva va ser del 33 % i del 10 % ($p < 0,001$). Les dades a llarg termini van mostrar un benefici significatiu en la SG a 5 anys, assolint el 26 % (15 %–37 %) en el grup tractat amb QTRT concomitant definitiva, en comparació amb el 0 % en el grup de RT exclusiva. Els efectes tòxics aguts greus van ser més freqüents en el grup de QTRT concomitant definitiva, sense diferències significatives en els efectes tardans greus entre ambdós grups.¹⁵⁴ En el seguiment no aleatoritzat posterior, la persistència de malaltia locoregional residual va ser el mode de fracàs més comú; no obstant això, es va produir amb menor freqüència en el grup de QTRT concomitant definitiva (26 %) que en el de RT exclusiva (37 %).

L'assaig RTOG 85-01 no només va ser clau en establir el benefici en la SG del tractament combinat amb QTRT concomitant definitiva com a tractament d'elecció en el carcinoma esofàgic i de la unió gastroesofàgica no candidats a cirurgia, sinó també un referent per a futurs estudis clínics. Tot i que va incloure majoritàriament pacients amb càncer d'esòfag toràcic, els seus resultats donen suport a la dosi de RT prèviament esmentada en combinació amb QT en aquest context.¹⁵³

Posteriorment, l'estudi INT 0123 (RTOG 94-05) va reclutar una població similar de pacients utilitzant el mateix esquema de QT, amb l'objectiu d'avaluar l'impacte en la supervivència de dosis altes de RT (64,8 Gy) enfront de la dosi estàndard (50,4 Gy). L'assaig es va interrompre després d'una anàlisi provisional a causa d'un nombre de morts superior en el braç de dosis altes. Tot i que en l'anàlisi posterior no es va poder establir una relació causal directa, es va concloure que l'escalada de dosi no aportava benefici i que la dosi estàndard de 50,4 Gy és preferible en pacients tractats amb QT concomitant.¹⁵⁵ És important contextualitzar que aquest estudi es va realitzar amb tècniques de RT convencional (2D/3D), prèvies a l'era de la IMRT, fet que podria haver contribuït a la major toxicitat observada amb dosis escalades.

Versteijne *et al.* van reportar recurrències locoregionals en el 41 % dels pacients. D'aquestes, el 86 % es van produir durant el primer any, localitzant-se principalment al llit tumoral. Les recurrències ganglionars extraregionals es van presentar en un 22 %, mentre que les regionals es van observar en només un 1 %. Aquests resultats van posar de manifest la necessitat d'optimitzar els esquemes de tractament, amb dosis de RT més altes dirigides al tumor primari i l'ús de tècniques més avançades.¹⁵⁶

L'estudi ARTDECO va avaluar dosis altes de RT (61,6 Gy) mitjançant IMRT o VMAT, combinades amb QT setmanal amb carboplatí i paclitaxel. Tot i que el compliment del tractament va ser elevat, no es va observar una millora en la SLP local, amb taxes a 3 anys del 73 % per al grup de dosis alta i del 70 % per al grup de dosis estàndard (50,4 Gy en 28 fraccions d'1,8 Gy). No es van observar diferències significatives entre adenocarcinomes i carcinomes escamosos.¹⁵⁷

L'assaig CONCORDE (PRODIGE-26) va reclutar pacients en estadis I–III, assignant-los a rebre 50 Gy en 25 fraccions (dosi estàndard) o 66 Gy en 33 fraccions (dosi alta), ambdós en combinació amb QT FOLFOX-4. Les taxes de SLP local a 2 anys van ser similars: 42,7 % (IC95%: 33,2 %–51,8 %) per a la dosi estàndard i 43,8 % (IC95%: 34,1 %–54,1 %) per a la dosi alta, sense diferències en toxicitat tardana.¹⁵⁸

Segons una metaanàlisi recent d'estudis aleatoritzats publicada per Wang *et al.*, tant la dosi estàndard de 50 Gy en fraccions de 2 Gy com la de 50,4 Gy en fraccions d'1,8 Gy proporcionen una SG i una SLP local comparables a les obtingudes amb dosis més altes, però amb menor toxicitat. Fins i tot amb tècniques modernes de RT, els esquemes amb dosis altes no han demostrat un benefici clínic addicional significatiu. Per tant, la dosi de 50,4 Gy administrada en fraccions d'1,8 Gy continua sent l'esquema estàndard de RT quan el tractament té intenció definitiva.¹⁵⁹

Recomanacions

Es recomana, sempre que sigui possible, la inclusió del pacient en un assaig clínic com a primera opció.

El tractament amb quimioradioteràpia (QTRT) amb intenció radical està indicat en tumors de la unió gastroesofàgica Siewert I–II en les situacions següents: tumors amb criteris d'irresecabilitat (T4b), pacients mèdicament inoperables per comorbiditats o pacients que rebutgen el tractament quirúrgic.

Es recomanen les tècniques de radioteràpia d'intensitat modulada (IMRT) i radioteràpia volumètrica d'intensitat modulada (VMAT).

Les dosis recomanades són:

- 50,4 Gy en 28 fraccions d'1,8 Gy (esquema preferent).
- 50 Gy en 25 fraccions de 2 Gy (alternativa acceptable).

Els esquemes de QT concomitant recomanats són els següents:

- **Primera elecció:** cisplatí + 5-FU concomitant amb RT a dosis de 50,4 Gy (*nivell d'evidència IA*).
- **Alternatives en pacients no candidats a cisplatí:** carboplatí + paclitaxel setmanal concomitant amb RT a dosis de 50,4 Gy (*nivell d'evidència IC*) o FOLFOX concomitant amb RT a dosis de 50,4 Gy (*nivell d'evidència IC*).

En pacients no candidats a tractament amb QTRT, se seguirà l'algoritme terapèutic de la malaltia avançada o metastàtica.

C.2 Quimioradioteràpia neoadjuvant

El tractament neoadjuvant està indicat en tumors cT3–T4 i/o qualsevol T N1, sobre la base de l'evidència científica que es desenvolupa a continuació.

La QTRT neoadjuvant seguida de cirurgia és una opció terapèutica per al tractament de l'adenocarcinoma localment avançat i resecable de la UGE. Diverses metaanàlisis avalen el benefici en supervivència de la QTRT concomitant neoadjuvant en comparació amb la cirurgia directa en càncer d'esòfag i de la UGE.¹⁵⁸⁻¹⁵⁹

L'estudi GERMAN POET és un assaig en tumors de la UGE amb histologia d'adenocarcinoma que va demostrar el benefici de la QTRT neoadjuvant enfront de la QT neoadjuvant. El reclutament inicialment previst era de 354 pacients, però l'estudi es va tancar de manera prematura després d'incloure 126 pacients, que es van aleatoritzar en dos braços: 64 pacients van rebre QT neoadjuvant tipus PLF (cisplatí, 5-FU i leucovorina) i 62 pacients van ser tractats amb QT PLF neoadjuvant seguida de RT (30 Gy en fraccions de 2 Gy), concomitant amb cisplatí i etopòsid. L'objectiu de l'estudi era augmentar en un 10 % la SG a 3 anys en el grup tractat amb QTRT respecte al grup tractat amb QT neoadjuvant. La millora en la supervivència (del 27,7 % al 47,7 % a favor del grup tractat amb QTRT neoadjuvant) no va ser estadísticament significativa (HR = 0,67; IC95%: 0,41–1,07; $p = 0,07$).

L'any 2017 es va publicar una actualització dels resultats amb dades de supervivència a 5 anys. La taxa de SG a 5 anys va ser del 40 % en el grup tractat amb QTRT neoadjuvant i del 24 % en el grup tractat amb QT neoadjuvant, tot i que aquestes diferències tampoc no van assolir significació estadística ($p = 0,055$).^{162,163}

Els assaigs aleatoritzats més rellevants que avalen la QTRT enfront de la cirurgia directa són els següents:

Assaig de fase III CROSS¹⁶⁴

Es tracta d'un estudi realitzat als Països Baixos, en què 363 pacients amb tumors potencialment reseccables de l'esòfag distal (89 %) o de la UGE (11 %) van ser assignats aleatòriament a rebre QTRT seguida de cirurgia o cirurgia sola. La majoria dels pacients presentaven adenocarcinoma (75 %), mentre que la resta presentava carcinoma escamós (23 %) o carcinoma indiferenciat de cèl·lules grans (2 %).

Els pacients que van rebre QTRT neoadjuvant van ser tractats amb paclitaxel setmanal a dosis baixes (50 mg/m²) més carboplatí (àrea sota la corba [AUC] de 2) i RT concomitant (41,4 Gy en 23 fraccions d'1,8 Gy, cinc fraccions per setmana).

Amb una mediana de seguiment de 45 mesos, l'addició de QTRT neoadjuvant a la cirurgia va millorar la SG en la població global de l'estudi (mediana de SG: 49 enfront de 24 mesos; HR = 0,66; IC95%: 0,50–0,87), incloent-hi els pacients amb adenocarcinoma (HR = 0,73; IC95%: 0,52–1,00). Amb un seguiment més prolongat, el benefici en SG es va mantenir en tota la població (SG a 5 anys: 47 % enfront de 33 %; HR = 0,67; IC95%: 0,51–0,87; SG a 10 anys: 38 % enfront de 25 %; HR = 0,70; IC95%: 0,55–0,89).

La QTRT neoadjuvant també va millorar la taxa de resecció R0 (92 % enfront de 69 %). Entre els pacients tractats amb QTRT neoadjuvant, la taxa de RPc va ser del 29 % (23 % en adenocarcinomes i

49 % en carcinomes escamosos). Tot i que la QTRT neoadjuvant va reduir les recaigudes locoregionals aïllades i les combinades (locoregional + a distància), la taxa de recaiguda a distància aïllada va ser similar entre ambdós braços. La QTRT neoadjuvant va ser ben tolerada, amb una taxa de compliment del 91 %. Les toxicitats de grau ≥ 3 més freqüents associades a la QTRT van ser leucopènia (6 %), anorèxia (5 %), fatiga (3 %) i neutropènia (2 %).

Assaig de fase III (CALGB 9781)¹⁶⁵

Estudi en què 56 pacients amb càncer d'esòfag i de la UGE Siewert I (77 % amb adenocarcinoma) van ser assignats aleatòriament a rebre QTRT neoadjuvant seguida de cirurgia o cirurgia sola. Els pacients tractats amb QTRT neoadjuvant van rebre cisplatí (100 mg/m² els dies 1 i 29) i 5-FU en infusió contínua (1.000 mg/m²/dia durant 96 hores, els dies 1 a 4 i 29 a 32, després de l'administració de cisplatí), juntament amb RT concomitant (50,4 Gy en 28 fraccions d'1,8 Gy, cinc fraccions per setmana).

L'estudi es va tancar de manera prematura a causa de la baixa taxa d'inclusió. L'addició de QTRT neoadjuvant a la cirurgia va millorar la SG (mediana de SG: 4,48 enfront d'1,79 anys; taxa de SG a 5 anys: 39 % enfront de 16 %). En els pacients tractats amb QTRT neoadjuvant, la taxa de R_{PC} va ser del 40 %. La morbiditat i la mortalitat perioperatories van ser similars entre ambdós grups.

Un altre assaig aleatoritzat realitzat a Irlanda també va demostrar un benefici en la SG amb QTRT neoadjuvant basada en cisplatí i 5-FU.¹⁶⁶ No obstant això, actualment existeix controvèrsia respecte a l'ús de la QTRT preoperatoria en el context de QT perioperatoria, ja que estudis recents no han demostrat un benefici en la supervivència en afegir RT respecte a la QT sola.

Els assaigs aleatoritzats més rellevants en aquest sentit són els següents:

Assaig multicèntric de fase III Neo-AEGIS¹⁶⁷

Estudi en què es van aleatoritzar pacients amb adenocarcinoma d'esòfag o de la UGE localment avançat per rebre tractament perioperatori amb QT basada en règims acceptats (majoritàriament ECF) o QTRT preoperatoria amb carboplatí i paclitaxel i RT a 41,4 Gy en 23 fraccions. Dels 362 pacients inclosos, el 84 % presentaven malaltia en estadi clínic T3, el 58 % eren ganglis positius, el 69 % presentaven tumors primaris esofàgics o Siewert tipus I, i el 31 % presentaven tumors Siewert tipus II de la UGE.

En el braç de QT perioperatoria, el 90 % dels pacients van completar tota la QT preoperatoria i el 59 % van completar almenys un cicle postoperatori. En el braç de QTRT, el 99 % va completar la RT planificada i el 87 % va completar la QT concomitant.

L'objectiu primari, la SG, va ser similar en ambdós grups: mediana de 48,0 mesos en el grup de QT perioperatoria enfront de 49,2 mesos en el grup de QTRT (HR = 1,03; IC95%: 0,77–1,38; $p = 0,82$), sense diferències estadísticament significatives. Així mateix, la SLM va ser de 32,4 mesos amb QT enfront de 24,0 mesos amb QTRT (HR = 0,89; IC95%: 0,68–1,17; $p = 0,41$), sense significació estadística.

La taxa de R_{PC} va ser més elevada en el grup de QTRT (12 % enfront de 4 %; $p = 0,012$), igual que la taxa de resecció R0 (96 % enfront de 82 %; $p = 0,0003$). No es van identificar noves senyals de toxicitat ni problemes de seguretat. La toxicitat hematològica de grau ≥ 3 , com la neutropènia, va ser més freqüent en el grup de QT perioperatoria (27 % enfront de 6 %), sense diferències rellevants en la mortalitat quirúrgica (3 % enfront de 2 %).

Assaig multicèntric de fase III TOPGEAR²³

Estudi en què es van aleatoritzar pacients amb adenocarcinoma resecable d'estómac o de la UGE per rebre QT perioperatòria o QTRT preoperatòria seguida de QT perioperatòria. Dels 574 pacients inclosos, 286 van ser assignats al grup de QTRT preoperatòria i 288 al grup de QT perioperatòria. Tots els pacients van rebre QT basada en règims estàndard, incloent-hi epirubicina, cisplatí i 5-FU, o bé 5-FU, leucovorina, oxaliplatí i docetaxel.

El grup de QTRT preoperatòria va rebre, a més, RT a una dosi de 45 Gy en 25 fraccions, juntament amb infusió de 5-FU. En el braç de QT perioperatòria, el 90 % dels pacients van completar tota la QT preoperatòria i el 60 % van completar la QT postoperatòria. En el braç de QTRT preoperatòria, el 85 % va completar la RT planificada i el 58 % va completar la QT postoperatòria.

L'objectiu primari, la SG, no va mostrar diferències significatives entre els grups. La mediana de SG va ser de 46 mesos en el grup de QTRT preoperatòria enfront de 49 mesos en el grup de QT perioperatòria (HR = 1,05; IC95%: 0,83–1,31; $p = 0,72$). El benefici en la supervivència amb QT perioperatòria es va observar en tots els subgrups predefinitos.

Així mateix, la SLP a 3 anys va ser similar entre els grups (31 mesos amb QTRT preoperatòria enfront de 32 mesos amb QT perioperatòria; HR = 1,02; IC95%: 0,79–1,22). No obstant això, la taxa de RPC va ser més elevada en el grup de QTRT preoperatòria (17 % enfront de 8 %).

No es van identificar noves senyals de toxicitat ni problemes de seguretat. Els efectes tòxics relacionats amb el tractament van ser similars en ambdós grups.

Assaig multicèntric de fase III ESOPEC¹⁶⁸

Estudi en què es van aleatoritzar pacients amb adenocarcinoma d'esòfag o de la UGE per rebre tractament perioperatori amb QT FLOT o QTRT preoperatòria amb carboplatí, paclitaxel i RT (41,4 Gy). Dels 438 pacients inclosos, el 80 % presentava malaltia en estadi clínic T3–T4, el 80 % eren ganglis positius, el 46 % presentaven tumors primaris esofàgics o Siewert tipus I, i el 31 % presentava tumors Siewert tipus II de la UGE.

En el braç FLOT, el 89 % dels pacients va completar tota la QT preoperatòria i el 53 % va completar tota la QT postoperatòria. En el braç de QTRT, el 89 % va completar la RT planificada i el 68 % va completar la QT planificada. L'objectiu primari, la SG, va ser superior en el grup FLOT enfront del grup QTRT tant als 3 anys (57,4 % enfront de 50,7 %; HR = 0,70; IC95%: 0,53–0,92; $p = 0,01$) com als 5 anys (50,6 % enfront de 38,7 %).

El benefici en supervivència amb FLOT es va observar en tots els subgrups predefinitos, excepte en el subgrup Siewert II–III. En aquesta anàlisi de subgrups es va observar una interacció entre subgrups ($p = 0,022$) a favor dels pacients amb tumors esofàgics i Siewert I, que van presentar un HR = 0,48 (IC95%: 0,32–0,71), en comparació amb el subgrup Siewert II–III, que va presentar un HR = 0,99 (IC95%: 0,63–1,64). Així mateix, la SLP a 3 anys també va ser superior amb FLOT (51,6 % enfront de 35,0 %; HR = 0,66; IC95%: 0,51–0,85), igual que la taxa de RPC (16,7 % enfront de 10,1 %). No es van identificar noves senyals de toxicitat ni problemes de seguretat.

No obstant això, alguns experts suggereixen que, atès l'avenç en estratègies terapèutiques combinades, com la incorporació d'immunoteràpia a la QTRT neoadjuvant, la comparació entre QT perioperatòria amb FLOT i QTRT neoadjuvant (segons l'esquema de l'estudi CROSS) podria no

reflectir completament les opcions de tractament més actuals.

L'assaig clínic de fase III CheckMate-577 va avaluar la seguretat i l'eficàcia de nivolumab (n = 532) enfront de placebo (n = 262) en pacients amb càncer de la UGE que havien rebut QTRT neoadjuvant seguida de resecció quirúrgica, però amb evidència de malaltia patològica residual.¹⁶⁹ Els resultats principals, amb una mediana de seguiment de 24,4 mesos, van mostrar que la mediana de la SLM va ser significativament superior en el grup de nivolumab enfront del grup placebo (22,4 enfront d'11 mesos; HR = 0,69; IC95%: 0,56–0,86; $p < 0,001$). Aquest benefici en la SLM es va observar independentment dels nivells d'expressió de PD-L1. Els EA de grau 3–4 es van observar en el 13 % dels pacients del grup de nivolumab enfront del 6 % en el grup placebo. Els EA més freqüents en el grup de nivolumab van ser fatiga, erupció cutània, dolor musculoesquelètic i pruija.

És important destacar que, tot i que l'estudi va demostrar una millora significativa en la SLM, inicialment no es van proporcionar dades sobre la SG. Posteriorment, en el congrés anual de l'ASCO 2025, es va confirmar que es mantenia el benefici en SLM enfront de placebo (HR = 0,76; IC95%: 0,63–0,91) i es va observar una mediana de SG superior amb nivolumab que amb placebo (51,7 enfront de 35,3 mesos), tot i que sense assolir significació estadística (HR = 0,85; IC95%: 0,70–1,04; $p = 0,1064$). Les taxes de SG als 3 i 5 anys amb nivolumab enfront de placebo van ser del 57 % enfront del 50 % i del 46 % enfront del 41 %, respectivament.¹⁷⁰

L'anàlisi de SG per subgrups presentada a l'ASCO 2025 va mostrar que el subgrup amb PD-L1 ≥ 1 presentava resultats estadísticament superiors al subgrup amb PD-L1 < 1 , amb una p d'interacció $< 0,1$. La histologia escamosa també va presentar millors resultats numèrics, si bé sense interacció entre grups.¹⁷¹

C.3 Quimioteràpia perioperatòria

En els tumors de la UGE, es disposa d'estudis de fase III que han avaluat la QT preoperatòria basada en cisplatí i 5-FU en comparació amb la cirurgia, incloent-hi principalment o de manera exclusiva pacients amb aquests tumors.¹⁷²⁻¹⁷⁵

En dos d'aquests estudis, la taxa de resecció R0 va ser significativament superior en el grup tractat amb QT, i en un d'ells es va observar, a més, un increment de la supervivència.¹⁷²⁻¹⁷³

Dos estudis de fase III també han avaluat el paper de la QT perioperatòria enfront de la cirurgia exclusiva en tumors del terç inferior esofàgic, tumors gàstrics i tumors de la UGE. En un d'ells, l'estudi MAGIC, un 11,5 % dels pacients inclosos presentaven tumors de la UGE, i es va utilitzar l'esquema ECF.¹⁹ En el segon estudi, un 64 % dels pacients presentava tumors de la UGE i el règim utilitzat va ser cisplatí + 5-FU.²⁰ Els resultats d'ambdós estudis van ser similars i van demostrar un increment significatiu en la SG i la SLM en el grup tractat amb QT perioperatòria enfront de la cirurgia exclusiva. Es pot concloure que l'administració de QT perioperatòria en pacients amb dissecció limitada millora el pronòstic. Aquestes dades obren el debat sobre si les antraciclins són imprescindibles en aquest context.

Diverses metaanàlisis han avaluat el paper de la QT neoadjuvant en pacients amb càncer d'esòfag resecable, indicant un increment de la SG amb la seva addició en comparació amb la cirurgia exclusiva en aquest grup de pacients.^{160,176,177}

L'estudi FLOT4, ja comentat a l'apartat B.1 *Tractament neoadjuvant*, va demostrar un benefici en la SG respecte a l'estàndard en aquell moment (ECF/ECX/EOF/EOX, segons l'esquema MAGIC i les seves modificacions).²² Cal destacar que, dels 716 pacients inclosos, 398 (56 %) estaven diagnosticats de càncer de la UEG: 165 de tipus Siewert I i 233 de tipus Siewert II–III.

Actualment, es disposa de resultats preliminars d'estudis que avaluen el paper de la quimioimmunoteràpia en aquest context:

L'estudi PANDA de fase II va incloure 21 pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE resecable i no metastàtic.¹⁷⁸ L'objectiu primari va ser avaluar la seguretat i la viabilitat del tractament neoadjuvant amb atezolizumab (anti-PD-L1) en combinació amb QT (docetaxel, oxaliplatí i capecitabina), i com a objectius secundaris es van analitzar l'eficàcia del tractament mitjançant la resposta patològica i els resultats clínics, com la SLM i la SG.

El tractament va ser ben tolerat. Es van observar EA immunorelacionats de grau 3 en el 10 % dels pacients, sense esdeveniments de grau 4 o 5. En termes d'eficàcia, es va obtenir una RPM (≤ 10 % de tumor viable residual) en el 70 % dels pacients, amb una taxa de RPc (0 % de tumor viable residual) del 45 %. L'estudi conclou que el tractament neoadjuvant amb atezolizumab en combinació amb QT és segur i mostra una elevada taxa de resposta patològica en pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UEG resecable.

L'estudi DANTE de fase II/III va incloure 295 pacients amb adenocarcinoma gastroesofàgic (\geq cT2 o cN1), que van ser aleatoritzats per rebre tractament preoperatori amb FLOT en combinació amb atezolizumab, seguit de 8 cicles de manteniment amb atezolizumab, en comparació amb FLOT perioperatori. Els pacients es van estratificar segons la localització tumoral (unió Siewert I, unió Siewert II–III i gàstric), i el 60 % presentaven adenocarcinoma de la unió.

Fins ara només s'han presentat dades exploratòries de resposta: ypT0, 23 % vs. 15 %; ypT0–T2, 61 % vs. 48 %; ypN0, 68 % vs. 54 %, respectivament. La taxa de RPc, o TRG1a, va ser superior amb FLOT més atezolizumab (A: 24 %; B: 15 %; $p = 0,032$; test unilateral), i la diferència va ser més pronunciada en les subpoblacions amb PD-L1 CPS ≥ 10 (A: 33 %; B: 12 %) i MSI (A: 63 %; B: 27 %).¹⁷⁹

L'estudi KEYNOTE-585 és un assaig de fase III que inclou pacients amb adenocarcinoma gastroesofàgic no tractat, localment avançat i resecable. Un total de 804 pacients van ser assignats aleatòriament per tal de rebre pembrolizumab neoadjuvant (200 mg) o placebo, en combinació amb QT doble basada en cisplatí cada 3 setmanes durant 3 cicles (dels quals 293 pacients van rebre FLOT), seguida de cirurgia i tractament adjuvant amb pembrolizumab o placebo més QT durant 3 cicles, seguit de tractament adjuvant amb pembrolizumab o placebo durant 11 cicles addicionals.

En la cohort principal, després d'una mediana de seguiment de 47,7 mesos (IQR: 38–54,8), pembrolizumab va ser superior a placebo pel que fa a la RPc (52 [12,9 %; IC95%: 9,8–16,6] de 402 vs. 8 [2,0 %; IC95%: 0,9–3,9] de 402; diferència del 10,9 %; IC95%: 7,5–14,8; $p < 0,00001$).

La mediana de la SLE va ser superior amb pembrolizumab respecte a placebo (44,4 mesos [IC95%: 33–NA] vs. 25,3 mesos [IC95%: 20,6–33,9]; HR = 0,81; IC95%: 0,67–0,99; $p = 0,0198$), tot i que no es va assolir el llindar de significació estadística predefinit ($p = 0,0178$). La mediana de la SG va ser de 60,7 mesos (IC95%: 51,5–NA) en el grup de pembrolizumab en comparació amb 58,0 mesos (IC95%: 41,5–NA) en el grup placebo (HR = 0,90; IC95%: 0,73–1,12; $p = 0,174$).²⁵

L'estudi de fase III MATTERHORN va avaluar 948 pacients, dels quals un 32 % presentaven tumors de la UGE, que van ser assignats per rebre durvalumab a dosis fixa de 1.500 mg en combinació amb QT FLOT o placebo + QT FLOT cada 4 setmanes durant 2 cicles abans de la cirurgia, seguit de durvalumab o placebo cada 4 setmanes fins a completar 12 cicles després de la cirurgia.²⁷ L'objectiu primari va ser la SLE, i els objectius secundaris van incloure la taxa de R_{Pc} i la SG.

Amb una mediana de seguiment de 31,5 mesos (26,7–36,6), l'assaig va assolir el seu objectiu primari: la SLE a 2 anys va ser del 67,4 % en el grup de durvalumab i del 58,5 % en el grup placebo (HR = 0,71; IC95%: 0,58–0,86; $p < 0,001$). Així mateix, es van observar diferències estadísticament significatives en els objectius secundaris, amb una taxa de R_{Pc} més elevada en el grup de durvalumab (19,2 % vs. 7,2 %; RR = 2,69; IC95%: 1,86–3,90). També es va observar una millora en la SG, amb una mediana de seguiment de 43 mesos, amb un 68,6 % de pacients vius en el grup tractat amb FLOT + durvalumab enfront del 61,9 % en el grup estàndard (HR = 0,78; IC95%: 0,63–0,96; $p = 0,021$). En el subgrup de pacients amb tumors de la UGE, es va obtenir un HR = 0,69 (IC95%: 0,47–0,99).

Existeix un estudi asiàtic de fase II, d'un sol braç, que va incloure 29 pacients i va avaluar l'eficàcia i la seguretat de la combinació de camrelizumab (inhibidor de PD-1), oxaliplatí i S-1 com a tractament neoadjuvant en pacients amb CG o de la UGE localment avançat i reseccable. Pel que fa als resultats, es va observar una R_{Pc} en 3 pacients (10,3 %), una R_{Pm} en 20 pacients (69,0 %) i una taxa de resecció R_O en 28 pacients (96,6 %). No es va assolir la mediana de la SG. Pel que fa a la seguretat, es van observar EA relacionats amb el tractament en 24 pacients (82,8 %) i EA immunorelacionats en 13 pacients (44,8 %), sense esdeveniments de grau ≤ 3 .¹⁸⁰

Existeixen dues metaanàlisis asiàtiques que avaluen el paper de la immunoteràpia en aquest context:

- **Metaanàlisi de Danzhu Wu (2024):** avalua l'eficàcia i la seguretat de la immunoteràpia neoadjuvant en termes de taxa de R_{Pc}, taxa de R_{Pm} i taxa de conversió ganglionar (ypN0) en pacients amb càncer de la UGE reseccable, mitjançant una revisió sistemàtica i una metaanàlisi de 21 estudis amb 753 pacients.¹⁸¹

Les principals immunoteràpies utilitzades van ser avelumab, camrelizumab, pembrolizumab, sintilimab, tislelizumab, nivolumab, ipilimumab i LP002. La immunoteràpia neoadjuvant va mostrar taxes més elevades de R_{Pc} (26 %) i R_{Pm} (45 %) en comparació amb la QT neoadjuvant o la QTRT neoadjuvant, amb valors inferiors al 30 % i al 17 %, respectivament.

La taxa de conversió ganglionar (ypN0) va ser del 60 %, superior als valors observats amb QT neoadjuvant o QTRT neoadjuvant (21 %–29 %). La incidència d'EA relacionats amb el tractament va ser del 66 %, similar a la toxicitat observada amb QTRT neoadjuvant (67 %). Els EA més freqüents van ser anèmia, leucopènia i neutropènia, considerats manejables.

La taxa de complicacions quirúrgiques va ser del 48 %, incloent-hi fístules i vessaments pleurals, tot i que amb bon pronòstic global. La taxa de retard quirúrgic va ser baixa (9 %) i la taxa de resecció quirúrgica va ser elevada (90 %), comparable a la de QT neoadjuvant o QTRT neoadjuvant (85 %–95 %).

Com a limitació, cal destacar que la majoria dels estudis inclosos són assaigs d'un sol braç i que alguns encara estan en curs, fet que limita l'avaluació de resultats a llarg termini, com la SG.

- **Metaanàlisi de Jincheng Wang (2024):** avalua l'eficàcia i la seguretat de la immunoteràpia neoadjuvant en tumors gàstrics i de la UGE resecables. Es van incloure 33 estudis (les principals immunoteràpies utilitzades van ser avelumab, camrelizumab, pembrolizumab, sintilimab, tislelizumab, nivolumab i durvalumab), amb un total de 1.074 pacients, dels quals 1.015 van ser sotmesos a cirurgia i 847 van assolir una resecció R0.¹⁸²

Es van observar taxes de R_{Pc} del 24 % (IC95%: 19 %–28 %) i una taxa de resecció R0 del 96 % (IC95%: 95 %–98 %). Els autors conclouen que la immunoteràpia neoadjuvant, especialment en combinació amb QT o amb immunoteràpia dual, mostra resultats prometedors en termes de R_{Pc} i de taxes de resecció R0, superant els estàndards d'estudis previs com CROSS i FLOT4-AIO. La tolerabilitat va ser acceptable i les taxes de complicacions postoperatòries van ser baixes. L'expressió del PD-L1 (CPS \geq 1) i de la dMMR podrien ser indicadors de millor resposta a la immunoteràpia.

La principal limitació és que la majoria dels estudis presenten un seguiment curt i dades escasses sobre la supervivència a llarg termini. Es requereixen més assaigs clínics aleatoritzats i multicèntrics per confirmar els beneficis en supervivència i optimitzar els règims de tractament.

C.4 Quimioimmunoteràpia adjuvant

La informació corresponent a aquest apartat es troba a l'apartat B.2 *Tractament adjuvant*.

En el càncer d'esòfag i de la UGE, la immunoteràpia adjuvant només ha demostrat beneficis a l'assaig CheckMate-577 després de del tractament neoadjuvant amb QTRT.

Aquest assaig clínic de fase III va avaluar la seguretat i l'eficàcia de nivolumab (n = 532) enfront de placebo (n = 262) en pacients amb càncer de la UGE que havien rebut QTRT neoadjuvant seguida de resecció quirúrgica, però amb evidència de malaltia patològica residual.

Després d'una mediana de seguiment de 24,4 mesos, la mediana de la SLM va ser significativament superior en el grup de nivolumab en comparació amb el grup placebo (22,4 vs. 11 mesos; HR = 0,69; IC95%: no reportat; $p < 0,001$).

En l'anàlisi actualitzada presentada al congrés ASCO 2025, amb un seguiment mínim de 5 anys, es va confirmar el manteniment del benefici en la SLM. La mediana de la SLM es va duplicar amb nivolumab (21,8 vs. 10,8 mesos; HR = 0,76; IC95%: 0,63–0,91). Pel que fa a la SG, es va observar un augment de la mediana en el braç de nivolumab enfront del grup control, tot i que aquestes diferències no van assolir significació estadística (51,7 vs. 35,3 mesos; HR = 0,85; IC95%: 0,70–1,04; $p = 0,106$). En l'anàlisi per subgrups, el benefici en SG va ser més evident en pacients amb PD-L1 CPS \geq 1 (HR = 0,79; IC95%: 0,64–0,99).

Els EA de grau 3–4 es van observar en el 13 % dels pacients tractats amb nivolumab enfront del 6 % en el grup placebo. Els EA més freqüents en el grup de nivolumab van ser fatiga, erupció cutània, dolor musculoesquelètic i pruija.¹⁶⁹

C.5 Malaltia avançada

La informació corresponent a aquest apartat, així com les seves recomanacions, es troba a l'apartat B.3 Tractament del càncer gàstric avançat i metastàtic.

Recomanacions

Es recomana, sempre que sigui possible, la inclusió del pacient en un assaig clínic com a primera opció.

En l'entorn assistencial, es recomana seguir l'algoritme següent:

Tumors Siewert tipus I-II:

- Histologia escamosa QTRT neoadjuvant

- Cisplatí i 5-FU concomitants amb RT a 50,4 Gy en 28 fraccions d'1,8 Gy (nivell d'evidència IA).
- Carboplatí i paclitaxel concomitants amb RT a 41,4 Gy en 23 fraccions d'1,8 Gy (nivell d'evidència IA).

En pacients amb malaltia residual després de QTRT neoadjuvant i cirurgia, es recomana tractament adjuvant amb nivolumab durant un màxim d'1 any (nivell d'evidència IA).

- Histologia d'adenocarcinoma

- Es recomana QT perioperatòria segons l'esquema FLOT (nivell d'evidència IA).
- En pacients no candidats a FLOT, el tractament s'ha de valorar de manera individualitzada en comitè multidisciplinari.

Tumors Siewert tipus III:

- Es recomana QT perioperatòria segons l'algoritme d'adenocarcinoma gàstric.

D. Poblacions especials

D.1 Inestabilitat de microsatèl·lits i deficiència del sistema de reparació de l'ADN

Els tumors que presenten MSI i dMMR constitueixen un subgrup diferent, tot i que relativament petit, de tumors gàstrics, que representa aproximadament el 9 % dels casos.¹¹

Cal destacar que la prevalença de tumors dMMR o MSI és més elevada en la malaltia en estadis inicials en comparació amb els estadis avançats (10,2 % [IC95%: 8,2–12,4] enfront del 5,6 % [IC95%: 3,9–7,6]).^{183,184}

La dMMR/MSI ha emergit com un factor pronòstic favorable en tumors en estadis inicials, així com un biomarcador predictiu positiu per als ICI i negatiu per a la QT doble basada en fluoropirimidines i platí (FP).¹⁸⁵

Una proporció rellevant dels pacients amb malaltia localitzada dMMR/MSI són d'edat avançada i, en molts casos, poden no ser candidats a cirurgia amb elevada morbiditat o a QT perioperatòria intensiva.¹⁸⁶

En l'assaig MAGIC, es va disposar de dades de l'estat dels microsatèl·lits en 303 dels 503 pacients inicialment inclosos que van ser sotmesos a cirurgia. D'aquests, 20 pacients (6,6 %) presentaven tumors MSI-H. Cal destacar que tots els tumors MSI-H es localitzaven a l'estómac i no a la UGE o a l'esòfag distal. En el braç de cirurgia, els pacients amb tumors MSI-H/dMMR van presentar una SG superior en comparació amb els pacients amb MSS/inestabilitat de microsatèl·lits baixa (MSI-L)/MMR competent (no es va assolir la mediana de la SG en el grup MSI-H/dMMR enfront de 20,5 mesos [IC95%: 16,7–27,8] en el grup MSS/MSI-L/MMR; HR = 0,42; IC95%: 0,15–1,15; $p = 0,09$). En canvi, en el braç de tractament perioperatori, els pacients amb MSI-H/dMMR van presentar una mediana de SG de 9,6 mesos (IC95%: 0,1–22,5) enfront de 19,5 mesos (IC95%: 15,4–35,2) en el grup MSS/MSI-L/MMR (HR = 2,18; IC95%: 1,08–4,42; $p = 0,03$).

Aquests resultats confirmen que l'estat MSI-H/dMMR en CG és un factor de bon pronòstic i suggereixen que el benefici de la QT perioperatòria en aquest subgrup és limitat i fins i tot podria ser perjudicial.¹⁸⁷

En l'estudi CLASSIC, es va dur a terme una anàlisi *post hoc* no planificada en què es va avaluar l'estat dels microsatèl·lits i de l'expressió del PD-L1 com a possibles biomarcadors pronòstics i predictius.¹⁸⁸ Dels 592 pacients analitzats (dels 1.035 inclosos en l'estudi CLASSIC), 40 (6,8 %) presentaven tumors MSI-H. En l'anàlisi multivariable de la SLM, tant MSI-H com PD-L1 es van identificar com a factors pronòstics independents favorables. En la població MSS, es va observar un clar benefici de la QT adjuvant, amb una SLM a 5 anys del 66,8 % enfront del 54,1 % ($p = 0,002$). En canvi, en la població MSI no es va observar benefici, amb una SLM a 5 anys del 83,9 % enfront del 85,7 % ($p = 0,931$).

Les dades individuals d'aquests dos assaigs, juntament amb les dels assaigs ARTIST i ITACA-S, han estat analitzades en una metaanàlisi que ha confirmat l'absència de benefici de la QT afegida a la cirurgia en els tumors MSI-H (HR per a la SLM = 1,27; IC95%: 0,53–3,04; HR per a la SG = 1,50; IC95%: 0,55–4,12).¹⁸⁵

Malgrat que l'evidència és limitada, les guies ESMO recomanen evitar la QT adjuvant en els CG MSI-H. Pel que fa al tractament perioperatori de la malaltia MSI-H, els assaigs clínics antics que no utilitzaven taxans no van mostrar un benefici de la QT perioperatòria en aquests pacients; tanmateix, si es requereix una resposta per reduir l'estadi tumoral MSI-H abans de la cirurgia, es recomana FLOT, d'acord amb els resultats de l'estudi DANTE.²⁴

L'estudi NEONIPIGA, un assaig clínic de fase II realitzat a França, va avaluar la combinació d'immunoteràpia neoadjuvant amb nivolumab i ipilimumab, seguida de nivolumab adjuvant, en pacients amb adenocarcinoma gàstric o de la UGE localment avançat i resecable amb dMMR o MSI-H.¹⁸⁹ Els objectius primaris van ser la taxa de R_{Pc} i la seguretat. El 59 % dels pacients sotmesos a cirurgia van assolir una R_{Pc}, superant l'objectiu inicial de l'estudi (20 %). Pel que fa a la seguretat, els EA de grau 3-4 relacionats amb la teràpia neoadjuvant es van observar en el 19 % dels pacients. La taxa de morbiditat quirúrgica va ser del 55 %, amb una mort postoperatòria. La combinació de nivolumab i ipilimumab va mostrar una elevada taxa de R_{Pc}, sense toxicitats inesperades.

En l'estudi INFINITY de fase II, 15 pacients amb dMMR o MSI van rebre una dosi única de tremelimumab i tres dosis de durvalumab com a tractament neoadjuvant, seguides de cirurgia. La taxa de R_{Pc} va ser del 60 %.¹⁹⁰

Les dades més recents donen suport a l'ús d'immunoteràpia sense QT en aquest subgrup i plantegen la possibilitat d'evitar la cirurgia en pacients amb resposta clínica completa.

Al congrés AACR Annual Meeting 2025 es van presentar els resultats d'un estudi de fase II en què pacients amb tumors sòlids dMMR en estadis I, II o III susceptibles de cirurgia curativa van rebre tractament neoadjuvant amb dostarlimab durant 6 mesos. La resposta al tractament es va avaluar en dues cohorts: els pacients de la cohort 1 presentaven dMMR i càncer rectal localment avançat, mentre que els de la cohort 2 presentaven tumors sòlids dMMR no rectals. Els pacients amb resposta clínica completa podien optar per un maneig no quirúrgic, mentre que aquells amb malaltia residual s'havien de sotmetre a resecció. En la cohort 2, un total de 35 dels 54 pacients que van completar el tractament van assolir una resposta clínica completa, dels quals 33 van optar per continuar amb maneig no quirúrgic. En aquesta cohort es van incloure 14 pacients amb neoplàsia gàstrica, 3 amb neoplàsia de la UGE i 3 amb tumors esofàgics. La taxa de resposta clínica completa va ser del 57 %, 33 % i 0 %, respectivament.

Entre els 117 pacients inclosos en el conjunt de l'estudi, la supervivència lliure de recurrència a 2 anys va ser del 92 % (IC95%: 86-99), amb una mediana de seguiment de 20,0 mesos (rang: 0-60,8).

Pel que fa a la població metastàtica amb MSI o dMMR, es tracta d'un subgrup biològicament diferent, caracteritzat per una alta càrrega mutacional i un microambient immunogènic, fet que els fa particularment sensibles a la immunoteràpia. La freqüència d'aquesta alteració se situa entorn del 3 %-7 % en malaltia avançada o metastàtica.^{95,97,111}

Anàlisis de subgrups d'estudis aleatoritzats en primera línia, com CheckMate-649, KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859, han demostrat un benefici clínic substancial amb l'ús d'inhibidors del punt de control PD-1 en pacients amb CG o de la UGE.^{95,111,97}

Aquests resultats han estat reforçats per anàlisis agrupades de múltiples estudis amb immunoteràpia.¹¹⁰

Malgrat l'eficàcia observada, persisteix la incertesa sobre si els inhibidors de PD-1 s'han d'administrar en monoteràpia o en combinació amb QT.

No obstant això, atès el benefici observat en aquest subgrup de pacients, es recomana considerar la inclusió d'un inhibidor de PD-1 en el tractament d'aquests pacients.

E. Suport nutricional

La prevalença de desnutrició en els pacients amb CG és elevada i variable, en funció de l'estadi de la malaltia en què es troben. Una metaanàlisi de 2025 mostra una prevalença de desnutrició del 78 % en pacients amb càncer esofàgic i del 75 % en CG. La desnutrició duplica el risc de mort en els pacients amb càncer gastrointestinal.¹⁹¹

En pacients oncològics amb malnutrició poden coexistir diferents alteracions que interactuen entre si: una ingesta oral inadequada que condueix a pèrdua de pes, la disminució de la massa muscular amb impacte negatiu en la capacitat funcional i la qualitat de vida, i una síndrome d'inflamació sistèmica amb alteració de les vies metabòliques.¹⁹²

L'impacte negatiu de la desnutrició en l'eficàcia, la tolerància i la resposta als tractaments oncoespecífics està ben establert. La desnutrició redueix la tolerància als tractaments i augmenta la toxicitat dels quimioteràpics a causa de canvis en la seva distribució i eliminació.¹⁹³

La pèrdua d'almenys un 3 % del pes corporal s'associa a una reducció del 40 % en la probabilitat de completar la QT planificada. El 78 % dels pacients amb CG avançat i un estat funcional ECOG \geq 2 requereixen reducció de dosis de QT, amb una mediana de SG de 5,2 enfront de 9,8 mesos en comparació amb els pacients amb ECOG 0-1.¹⁹⁴

Percentatges més elevats de pèrdua de pes i valors més baixos de l'índex de massa corporal (IMC) s'associen a una pitjor supervivència.^{195,196} El càncer gastrointestinal s'associa a un deteriorament més gran de la qualitat de vida (dolor, pèrdua de gana i nàusees) en comparació amb altres tipus de càncer (OR = 2,3; IC95%: 1,1-4,8), amb una prevalença superior.¹⁹⁷

Els objectius de l'avaluació i la intervenció nutricional en el CG i en la UGE són mantenir o restablir l'estat nutricional i minimitzar els efectes adversos dels tractaments antitumorals. Un suport nutricional precoç i intensiu, des del diagnòstic i durant el tractament oncoespecífic, permet reduir la pèrdua de pes abans, durant i després del tractament.¹⁹⁸ En aquest sentit, afavoreix el compliment del tractament sense comprometre'n la continuïtat ni requerir modificacions degudes a la malnutrició, i pot influir de manera rellevant en la resposta global, el temps fins a la progressió i la supervivència.

E.1 Cribratge nutricional

Les guies de la Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabolisme (ESPEN, per les seves sigles en anglès) i de la Societat Americana de Nutrició Enteral i Parenteral (ASPEN, per les seves sigles en anglès) recomanen realitzar de manera precoç un cribratge nutricional inicial en tots els pacients oncològics. Si el resultat és negatiu, s'ha de repetir periòdicament; si és positiu, es recomana dur a terme una valoració nutricional completa i iniciar una intervenció nutricional.^{192,199}

L'experiència demostra que el cribratge nutricional en pacients, tant hospitalitzats com ambulatoris, no es realitza amb freqüència per manca de coneixement, de temps o per la dificultat en la seva realització i interpretació, fet que pot comportar un retard en el diagnòstic i el tractament nutricional. Es recomana que els mètodes de cribratge nutricional en pacients oncològics siguin senzills i ràpids, de manera que puguin ser aplicats per professionals sanitaris no especialitzats en nutrició, i que

incloguin aspectes clínics com l'IMC, la pèrdua de pes no intencionada i els canvis en la ingesta alimentària.

Existeixen diverses eines de cribatge validades i fiables per a la identificació del risc nutricional en la població oncològica ambulatoria. La seva implementació és econòmica, requereix poc temps i pot ser eficient.²⁰⁰ No existeix consens sobre quina eina de cribatge utilitzar. Entre les més emprades es troben el *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), el *Malnutrition Screening Tool* (MST) i el NUTRISCORE, que combinen variables qualitatives i quantitatives per obtenir una puntuació global de risc de malnutrició.

En aquesta guia es proposa l'ús del mètode de cribatge NUTRISCORE, desenvolupat a l'ICO, basat en quatre variables (vegeu l'Annex IV. Nutriscore).²⁰¹

- Pèrdua de pes involuntària i el seu percentatge en els darrers 3 mesos.
- Reducció de la ingesta.
- Localització del tumor.
- Tipus de tractament planificat.

Un resultat positiu (puntuació ≥ 5) implica la necessitat de derivació al servei de nutrició per a una valoració nutricional completa del pacient.

Des de l'any 2018, s'han proposat els criteris de la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) (vegeu l'Annex V. Criteris GLIM), un consens internacional que té com a objectiu unificar els criteris diagnòstics de desnutrició. Aquests criteris permeten establir el diagnòstic de desnutrició a partir de la combinació d'almenys 3 criteris fenotípics i 2 d'etiològics, i requereixen, com a mínim, 1 criteri fenotípic i 1 d'etiològic alterats per diagnosticar la desnutrició.²⁰² El seu ús ha estat validat en pacients oncològics.²⁰³

E.2 Valoració nutricional

La valoració de l'estat nutricional permet establir el tipus i el grau de desnutrició existent. D'acord amb les guies ESPEN sobre nutrició i càncer, es recomana realitzar valoracions nutricionals periòdiques per facilitar una intervenció nutricional precoç en pacients oncològics que presentin un dèficit nutricional.¹⁹²

La valoració nutricional inicial ha d'incloure una revisió de la història clínica i social del pacient, la medicació actual, els canvis de pes, la història dietètica i la presència de símptomes amb impacte en l'estat nutricional (nàusees, vòmits, diarrea, mucositis, disfàgia, odinofàgia, etc.). Així mateix, ha de contemplar la valoració de paràmetres antropomètrics, la composició corporal i la valoració funcional.

Les determinacions analítiques han d'incloure paràmetres d'inflamació sistèmica, com la proteïna C reactiva i l'albumina, aquesta última considerada un reactant negatiu de fase aguda i no un marcador específic de desnutrició.²⁰⁴

La valoració global subjectiva i la valoració global subjectiva generada pel pacient són eines útils per classificar l'estat nutricional, també validades en pacients oncològics.²⁰⁵

En absència de tècniques com la calorimetria indirecta, l'estimació de la despesa energètica es pot realitzar mitjançant equacions predictives, amb ajustos segons el nivell d'activitat i el grau d'estrès metabòlic. La despesa energètica total també es pot estimar al voltant de 25–30 kcal/kg/dia. Les necessitats proteiques no estan ben establertes, però se situen entre 1,2–1,5 g/kg/dia, i poden arribar fins a 2 g/kg/dia en situacions de catabolisme elevat.²⁰⁶

E.3 Intervenció nutricional

Algorisme d'intervenció nutricional: *vegeu Annex VI. Suport nutricional en el CG i de la UGE.*

La intervenció nutricional vindrà condicionada per:

- L'estat nutricional del pacient en el moment del diagnòstic (estat nutricional adequat o desnutrició).
- La funcionalitat del tub digestiu (estenosi, obstrucció o sense afectació) i la capacitat per cobrir les necessitats nutricionals.
- L'objectiu del tractament (curatiu o pal·liatiu).

El CG i el càncer de la UGE es consideren entitats d'alt risc nutricional, ateses les manifestacions pròpies de la malaltia i la toxicitat del tractament oncoespecífic, que poden tenir un impacte negatiu en la ingesta.

El primer pas de la intervenció nutricional és el consell dietètic, centrat en ajudar a controlar els símptomes digestius relacionats amb la ingesta i a garantir un aport energètic i proteic adequat. S'ha de prioritzar la via oral sempre que sigui possible, promovent una alimentació amb enriquiment calòric i proteic que faciliti la tolerància digestiva, així com una hidratació adequada. La suplementació nutricional oral s'ha de considerar en aquells pacients que, malgrat una alimentació enriquida, no assoleixen els seus requeriments energètics i proteics.¹⁹²

En pacients incapaços de mantenir una ingesta adequada malgrat el consell dietètic i la suplementació nutricional oral (ingesta < 60 % dels requeriments durant 1–2 setmanes o ingesta pràcticament nul·la durant 1 setmana), s'ha de considerar el suport nutricional per via enteral o parenteral. La primera opció ha de ser la nutrició enteral, i la nutrició parenteral s'ha de reservar per a aquells casos en què la via digestiva no sigui possible o resulti insuficient.

Els pacients desnodrits o amb dejunis prolongats han d'iniciar una renutrició progressiva, independentment de la via utilitzada, per evitar la síndrome de realimentació, que pot influir negativament en els resultats clínics.^{54,207} Un estudi de 2017 estima que el risc de síndrome de realimentació en pacients amb càncer és del 32 %, enfront del 8 % en pacients ingressats en medicina interna.²⁰⁸

Les guies ESPEN de nutrició i càncer recomanen, amb un alt nivell d'evidència, mantenir o incrementar l'activitat física mitjançant exercici aeròbic i de resistència, amb l'objectiu d'optimitzar la massa muscular i la capacitat funcional i metabòlica.¹⁹²

E.3.1 Tipus d'intervenció nutricional

E.3.1.1 Consell dietètic

El CG i el càncer de la UGE poden ser asimptomàtics o associar-se a símptomes que condueixen a una reducció de la ingesta. En el CG és freqüent la presència d'anorèxia, molèsties epigàstriques, sacietat precoç, plenitud postprandial, pirosi, nàusees i vòmits, entre d'altres. En el cas de la UGE, s'hi poden afegir símptomes com la disfàgia esofàgica, la regurgitació o la sialorrea, que requereixen un maneig dietètic específic. D'altra banda, hi ha múltiples factors que modulen els requeriments nutricionals dels pacients (relacionats amb la malaltia oncològica i/o amb l'estil de vida), per la qual cosa és necessari individualitzar i adaptar les recomanacions dietètiques a la situació clínica i als hàbits alimentaris de cada pacient, amb l'objectiu de millorar l'adherència al tractament.

La clau del consell nutricional és transmetre al pacient els objectius i la justificació de les recomanacions dietètiques, així com fomentar-ne la implicació en l'adopció de canvis que permetin cobrir les necessitats nutricionals augmentades en el context de la malaltia. Aquest aspecte és especialment rellevant en pacients sotmesos a tractaments amb intenció curativa.

Cal evitar els consells dietètics no basats en l'evidència científica, ja que el seu benefici no està demostrat i poden donar lloc a restriccions innecessàries que contribueixin a la malnutrició en el pacient oncològic.

S'ha demostrat en pacients amb càncer de diferents localitzacions que el consell dietètic té un benefici sostingut, amb impacte positiu en l'estat nutricional i en la qualitat de vida.¹⁹⁹ En pacients amb CG, el suport nutricional s'associa a una reducció de complicacions i a una millora tant de la qualitat de vida com de la supervivència.^{199,209}

E.3.1.2 Suplementació nutricional

La seva finalitat és complementar la dieta oral per cobrir la totalitat de les necessitats energètiques. Les guies ESPEN recomanen iniciar la suplementació nutricional oral quan la ingesta se situa entre el 50 % i el 75 % dels requeriments del pacient.¹⁹²

No obstant això, no hi ha una recomanació clara sobre el tipus de suplement més adequat per cobrir les necessitats nutricionals. En general, es recomana l'ús de fórmules hipercalòriques, normoproteiques o hiperproteiques en funció de les necessitats i la tolerància del pacient, prioritant aquelles de menor volum.

Alguns estudis que avaluen els beneficis d'afegir suplementació nutricional oral al consell dietètic han mostrat millors resultats nutricionals, com ara augment de pes, increment de l'IMC o millors puntuacions en escales de valoració nutricional.^{210,211} En situacions en què el tumor presenta característiques estenosants, la suplementació nutricional oral es pot utilitzar com a dieta líquida completa.

E.3.1.3 Nutrició enteral

La nutrició enteral està indicada en pacients que no són capaços de cobrir almenys el 50 % de les seves necessitats nutricionals per via oral i en els quals la via digestiva és funcional. En pacients amb CG i de la UGE, la via d'accés al tub digestiu es pot realitzar mitjançant una sonda nasoentèrica o bé mitjançant una ostomia de nutrició, en funció de l'estadi de la malaltia, del tipus de tractament i de la seva durada estimada (neoadjuvant o radical).

En el cas de tractament radical amb RT (tumors Siewert tipus I), *vegeu l'apartat corresponent a la guia ICO-ICSPraxis en neoplàsia d'esòfag.*²¹²

Durant el tractament adjuvant, l'alimentació oral es pot complementar amb nutrició enteral si el pacient disposa d'una sonda o d'una ostomia de nutrició col·locada durant l'acte quirúrgic. L'elecció de la fórmula de nutrició enteral dependrà de les necessitats del pacient. L'administració es pot realitzar en perfusió contínua o de manera cíclica.

E.3.1.4 Nutrició parenteral

L'ús de la nutrició parenteral es reserva a pacients amb impossibilitat d'utilitzar el tub digestiu (per exemple, per obstrucció alta, vòmits incoercibles o ili paralític), en espera d'iniciar algun tipus de tractament oncoespecífic, i que presentin desnutrició moderada/greu, amb l'objectiu de reiniciar l'alimentació oral quan sigui possible.

La nutrició parenteral està indicada en casos de contraindicació de la nutrició enteral, quan no hi ha possibilitat de sobrepassar l'estenosi o quan no es cobreixen els requeriments. En pacients amb CG sotmesos a tractament quirúrgic (gastrectomia), l'ús de nutrició parenteral en el postoperatori depèn de la situació del pacient i de l'experiència de cada centre.²¹³

La nutrició parenteral domiciliària es pot considerar en pacients amb obstrucció gastrointestinal, expectativa de vida superior a 1–3 mesos i pronòstic vital condicionat per dèficits nutricionals.^{192,214}

Els requisits que han de complir aquests pacients són:

- Índex de Karnofsky > 50.
- Capacitat per entendre el procediment.
- Autonomia i/o suport per dur a terme el tractament.

En qualsevol cas, s'ha de valorar individualment cada situació, definir els objectius i pactar els criteris de retirada de la nutrició parenteral abans d'iniciar el tractament.

E.3.2 Intervenció nutricional segons la intenció del tractament

E.3.2.1 Tractament neoadjuvant

Durant el tractament neoadjuvant s'ha d'oferir consell dietètic i/o suplementació nutricional ajustats als símptomes, així com establir un seguiment periòdic que faciliti la continuïtat del tractament.

La nutrició enteral no està indicada de manera rutinària en pacients que reben QT; no obstant això, cal valorar el grau d'intolerància digestiva abans d'iniciar el tractament neoadjuvant. Si es preveu que no es podran cobrir els requeriments nutricionals, s'ha de considerar la col·locació d'una ostomia de nutrició com a alternativa de suport nutricional.

En els pacients amb càncer de la UGE candidats a tractament amb QTRT, aquesta estratègia és especialment rellevant per tal de garantir un compliment terapèutic adequat.

Els pacients candidats a intervenció quirúrgica han de seguir un programa de recuperació intensiva multimodal (RICA), ja que també en CG ha demostrat millors resultats.^{215,216}

D'acord amb les guies clíniques ESPEN i ASPEN, l'optimització nutricional del pacient candidat a cirurgia en el programa RICA ha d'incloure: suplementació preoperatòria i postoperatòria amb fórmules enriquides amb immunonutrients (àcids grassos ω -3, arginina, glutamina i nucleòtids), sobrecàrrega d'hidrats de carboni la nit prèvia a la cirurgia, reducció del temps de dejuni preoperatori i inici precoç de la nutrició oral en el període perioperatori.^{217,218}

En cas que no sigui possible la via oral pel tipus de cirurgia, cal iniciar de manera precoç la nutrició per via enteral o parenteral, en funció de la situació clínica del pacient i de la pràctica habitual de cada centre.¹⁹² En el postoperatori, tant per via oral com enteral, els pacients poden beneficiar-se de l'ús de fórmules immunomoduladores.

La progressió de l'alimentació variarà en funció del tipus d'intervenció quirúrgica realitzada, per a la qual es proporcionaran les indicacions corresponents.

E.3.2.2 Tractament adjuvant

Les possibilitats de suport nutricional durant la fase de tractament adjuvant depenen de la presència d'una ostomia d'alimentació, fet que pot variar segons la pràctica de cada centre.

Existeixen sèries de pacients en què la nutrició enteral mitjançant jejunostomia durant el tractament adjuvant ha permès mantenir el tractament sense incidències i amb un menor impacte en l'estat nutricional.²¹⁹

La suplementació nutricional en aquesta fase pot ser més difícil de tolerar a causa de l'aparició de la síndrome de l'adollament o diarrea. En general, les fórmules millor tolerades són les normoproteiques o hiperproteiques i normocalòriques (màxim 1,25 kcal/mL). Un estudi recent proposa l'ús de fórmules específiques per a la diabetis mellitus per millorar el control de la síndrome de l'adollament.²²⁰

En pacients sotmesos a gastrectomia total o parcial, cal tenir en compte possibles dèficits de vitamina B12, ferro, calci, calcidiol (vitamina D), coure i zinc, que s'han de monitorar almenys de forma anual per a la seva suplementació en cas necessari.

Una altra possible complicació de la gastrectomia és l'esteatorrea, que requereix tractament dietètic intensiu i, en alguns casos, la introducció d'enzims pancreàtics.

E.3.2.3 Tractament pal·liatiu

En pacients en tractament antitumoral pal·liatiu, la intervenció nutricional depèn del grau de tolerància alimentària i es basa habitualment en el consell dietètic i la suplementació nutricional. Cal considerar l'ús de nutrició artificial mitjançant sonda nasogàstrica, jejunostomia o pròtesi, depenent de la localització del tumor, quan la via oral no sigui possible i la funcionalitat del tub digestiu ho permeti.

La indicació de nutrició parenteral es pot valorar en el context d'un abordatge multidisciplinari, tenint en compte els objectius i les limitacions del tractament, així com el consentiment informat del pacient. No obstant això, la nutrició parenteral rarament està indicada en pacients amb malaltia avançada i expectativa de vida curta.^{192,214}

Si la supervivència estimada és inferior a 3 mesos, el tractament s'ha de centrar en el control de símptomes. Un dels símptomes més freqüents és l'anorèxia, que es pot tractar amb fàrmacs orexígens. Entre els diferents fàrmacs disponibles, l'acetat de megestrol i els glucocorticoides han mostrat una major eficàcia per augmentar la gana i afavorir l'augment de pes.¹⁹² Ambdós presenten potencials efectes adversos que cal tenir en compte.

Totes les indicacions de suport nutricional mitjançant nutrició artificial s'han de valorar de manera individualitzada en el context d'un abordatge multidisciplinari.

F. Cures d'Infermeria

El personal d'infermeria de pràctica avançada, com a part de l'equip de la Unitat Funcional de Tumors Esofagògàstrics (UTEAG), constitueix la figura de referència per al pacient i la seva família al llarg de tot el procés oncològic. El seu rol es basa en una formació especialitzada, un coneixement expert, habilitats per a la presa de decisions complexes i competències clíniques avançades.²²¹

Proporciona una atenció personalitzada, empoderant el pacient i promovent la seva participació en la presa de decisions.²²² Així mateix, acompanya el pacient durant el procés assistencial, aportant seguretat i confiança.²²³ Es tracta d'una figura clau en la coordinació interprofessional i entre els diferents nivells assistencials, fet que resulta essencial per garantir la continuïtat de les cures i una atenció integral.²²⁴

Funció assistencial

Primera visita d'Infermeria

Tots els pacients diagnosticats de CG i de la UGE són citats a una primera visita amb el personal d'infermeria de pràctica avançada.

En aquesta primera visita es realitza l'acollida, que inclou la presentació de la institució i de l'equip de la unitat, així com de les funcions de cadascun dels seus integrants. Així mateix, s'informa el pacient i la seva família dels circuits assistencials i dels telèfons de contacte disponibles davant l'aparició de símptomes o qualsevol dubte.

Es duu a terme una valoració integral del pacient i del seu entorn familiar, tenint en compte aspectes físics, emocionals, sociofamiliars i nutricionals, amb l'objectiu d'identificar possibles necessitats. A partir d'aquesta valoració, s'estableix un pla de cures individualitzat, coordinant i derivant aquells casos que requereixen un abordatge multidisciplinari.

L'educació sanitària del pacient i/o de la seva família constitueix un element clau des d'aquesta primera visita i es manté al llarg de tot el procés oncològic. Es proporciona informació, tant oral com escrita, sobre la malaltia, les proves diagnòstiques i els tractaments (QT i/o RT), incloent-hi aspectes com la via d'administració, la durada i la periodicitat. Així mateix, s'aborden els accessos venosos centrals, les toxicitats associades més freqüents i les recomanacions per a la seva prevenció i maneig en cas de possibles símptomes i efectes adversos del tractament.

Visites seguiment

Durant les visites de seguiment, es dur a terme el monitoratge dels símptomes relacionats amb la malaltia i/o amb la toxicitat del tractament. Aquestes visites inclouen cures i atencions específiques de la patologia, així com assessorament al pacient i a la seva família, amb l'objectiu de fomentar-ne l'autonomia, facilitar la detecció precoç de signes d'alarma i promoure una actuació adequada.

Les visites poden ser presencials o telefòniques, programades o a demanda, en funció de les necessitats específiques de cada pacient i família.

Funció de gestió

Les funcions de gestió del personal d'infermeria de pràctica avançada durant el procés oncològic inclouen diverses activitats, entre les quals destaquen la gestió de casos en el comitè, l'agilització del procés diagnòstic i d'estadificació, el control de la programació i la realització de proves i visites en els intervals previstos, la coordinació dels plans de cures, la gestió d'accessos venosos centrals i la connexió entre els diferents serveis hospitalaris i extrahospitalaris.

Funció de formació, docència i investigació

La investigació i la pràctica basada en l'evidència afavoreixen el desenvolupament del pensament crític i promouen la innovació, aspectes imprescindibles per oferir cures de millor qualitat.²²⁵

El personal d'infermeria de pràctica avançada col·labora en el desenvolupament de guies, protocols i publicacions, participa en la formació d'altres membres de l'equip i professionals sanitaris, i contribueix a la difusió del coneixement mitjançant la seva participació en jornades i congressos nacionals i internacionals.

G. Cures Palliatives

El CG i el càncer de la UGE són malalties oncològiques associades a una elevada morbiditat i mortalitat. Malauradament, molts casos es diagnostiquen en estadis avançats, quan la intenció curativa ja no és viable. En aquest context, és important realitzar una derivació precoç a la Unitat de Cures Pal·liatives (UCP), amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida i facilitar l'accés a tractaments oncològics.²²⁶⁻²²⁸

Les principals societats científiques internacionals, com l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) i l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), coincideixen en la necessitat d'una integració precoç i estructurada de les cures pal·liatives en el tractament oncològic habitual.

L'ASCO recomana que els pacients amb tumors sòlids avançats siguin derivats a equips interdisciplinaris especialitzats en cures pal·liatives des del moment del diagnòstic, tant en l'àmbit ambulatori com hospitalari. Aquesta atenció inclou el control actiu dels símptomes físics i emocionals, el suport en la presa de decisions mèdiques, l'educació sobre la malaltia i l'acompanyament en la planificació anticipada de cures, integrant també els cuidadors en el procés assistencial.²²⁶

Per la seva banda, l'ESMO subratlla la importància de realitzar una valoració periòdica del dolor i d'altres símptomes, així com d'adaptar les vies d'administració dels tractaments en funció de l'estat funcional del pacient. Així mateix, considera la sedació pal·liativa com una eina legítima per al control de símptomes refractaris en fases terminals, sempre en el marc d'una planificació anticipada centrada en la dignitat i la voluntat del pacient.²²⁸

Ambdues guies destaquen que l'atenció pal·liativa no s'ha de limitar a les darreres etapes de la vida, sinó que ha de formar part activa i complementària del pla terapèutic des de les fases inicials del diagnòstic de la malaltia incurable, amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida i l'experiència global del pacient oncològic.²²⁶⁻²²⁸ En aquest sentit, la integració entre cures pal·liatives i oncologia representa un canvi de paradigma cap a una atenció centrada en la persona, adaptada a les seves necessitats físiques, emocionals i espirituals.²²⁹

G.1 Càrrega simptomàtica i tractaments

G.1.1 Obstrucció gàstrica

És una complicació freqüent, especialment quan el tumor afecta la meitat inferior de l'estómac. Pot provocar nàusees, vòmits, dolor abdominal, desnutrició i deshidratació.

Es recomana realitzar una valoració endoscòpica per determinar la localització i la gravetat de l'obstrucció, així com per establir la millor opció terapèutica (quirúrgica o endoscòpica amb col·locació d'stents).²³⁰⁻²³²

1. Gastroenteroanastomosi endoscòpica: consisteix a crear una comunicació entre l'estómac i una ansa intestinal mitjançant pròtesis metàl·liques autoexpandibles guiades per ecografia endoscòpica. L'objectiu és permetre el pas dels aliments més enllà de la zona obstruïda, especialment en aquells pacients en què la cirurgia no és viable.

Pel que fa als avantatges, es tracta d'una tècnica menys invasiva, amb un temps de recuperació més curt, una elevada taxa d'èxit i una menor probabilitat de reobstrucció. En la majoria dels pacients permet reiniciar la ingesta oral de manera precoç després del procediment.

Com a contraindicació, no es recomana en pacients amb ascites greu.

2. Stents metàl·lics (SEMS): opció menys invasiva, amb alleujament simptomàtic ràpid. Es recomanen principalment en pacients amb una esperança de vida limitada.

- **Coberts:** eviten el creixement tumoral a l'interior de l'stent, però presenten un major risc de migració.
- **No coberts:** menor risc de migració, però major risc d'obstrucció.^{230,231,233}

3. Gastrojejunostomia: indicada en pacients amb millor pronòstic i condicions generals que permetin la cirurgia. És una solució més duradora i amb menor risc de reobstrucció. Es pot realitzar per via oberta o laparoscòpica, amb una menor taxa de complicacions en centres amb experiència. Com a principal inconvenient, presenta un temps de recuperació més llarg.^{230,233,234}

Durant l'ingrés, cal realitzar una valoració conjunta amb l'equip de nutrició. En funció de la situació clínica i funcional del pacient, es pot considerar l'inici de nutrició parenteral o enteral per via jejunals si l'obstrucció és greu i la cirurgia no és viable.

Per al tractament de l'oclusió intestinal maligna (especialment en el context de carcinomatosi peritoneal), a l'ICO es disposa del protocol: *Oclusió intestinal maligna en el pacient oncològic avançat. Protocol de tractament i actuació (2022)*.

G.1.2 Hemorràgia digestiva

És una complicació freqüent, especialment en tumors ulcerats. El sagnat pot ser sobtat i greu, fins i tot potencialment mortal. Els símptomes inclouen anèmia, melenes i hematèmesi.

Un estudi amb 127 pacients amb CG inoperable va avaluar si el lansoprazole prevenia el sagnat tumoral. Tot i que es va observar una lleugera reducció en les taxes d'hemorràgia, la diferència respecte al placebo no va ser significativa. Els autors suggereixen investigar l'ús d'inhibidors de la bomba de protons en fases més precoces del tractament amb QT.²³⁰⁻²³²

Tractaments disponibles:

- **Endoscòpia:** tractament de primera línia, amb taxes d'èxit entre el 31 % i el 100 %. No obstant això, presenta una elevada taxa de ressagnat (41 %–80 %).
- **Radioteràpia hemostàtica:** és l'opció amb major nivell d'evidència. Permet el control de l'hemorràgia en el 69 %–91 % dels pacients i una millora ràpida dels nivells d'hemoglobina.
- **Embolització arterial:** útil quan es localitza el focus de sagnat. Es recomana en casos refractaris en què la RT no és factible o resulta ineficaç. Presenta una eficàcia del 40 %–65 % dels casos.^{227,233}

G.1.3 Ascites maligna

És una manifestació freqüent en estadis avançats. Chung i Kozuch van revisar el tractament de l'ascites maligna i assenyalen que l'ús de diürètics té un paper limitat.²³⁵ Tot i que poden ser útils en casos seleccionats, especialment en presència d'hipoalbuminèmia o d'un component d'hipertensió portal, en general no són eficaços per controlar l'ascites associada al càncer. Per aquest motiu, sovint es prefereixen altres opcions com la paracentesi repetida o el drenatge peritoneal.²³⁵

Hi ha estudis que avaluen la viabilitat, la seguretat i l'eficàcia del drenatge peritoneal mitjançant la col·locació de catèters peritoneals tunelitzats, com els utilitzats en diàlisi peritoneal o hemodiàlisi. Ambdós han demostrat ser eficaços per al maneig pal·liatiu de l'ascites maligna, amb taxes elevades de permeabilitat i taxes baixes de complicacions.^{230-232,236-238}

Ascites maligna refractària (criteris segons la literatura):

- Ascites secundària a malaltia oncològica avançada.
- Múltiples paracentesis prèvies (habitualment ≥ 5).
- Presència de carcinomatosi peritoneal.
- Síntomes que comprometen la qualitat de vida (distensió abdominal, dispnea, nàusees, edema, etc.).²³⁶

En aquests casos, cal considerar la col·locació d'un catèter peritoneal permanent, que:

- Permeti el maneig domiciliari.
- Millori la qualitat de vida.
- Redueixi les hospitalitzacions i les visites a urgències.

Contraindicacions: coagulopatia no corregible, ascites loculada o infecció peritoneal activa.

Durada funcional: mediana de 77–113 dies, amb alguns casos superiors a 1 any.^{236,238}

G.1.4 Dolor

Per al tractament del dolor oncològic, es recomana que consultari la guia *ICO-ICSPraxi per al tractament del dolor oncològic*.²³⁹

G.1.5 Planificació anticipada de cures i situació de final de vida

En diferents estudis de qualitat moderada s'ha analitzat l'efecte de la integració precoç de les cures pal·liatives en pacients amb CG avançat. S'ha observat una lleugera millora en la qualitat de vida, tot i que sense assolir significació estadística.^{230,231}

Cal emfatitzar que les cures pal·liatives també ajuden pacients i professionals a establir objectius terapèutics realistes i assolibles, així com a facilitar la presa de decisions mitjançant la provisió d'informació adequada i la valoració dels valors i les preferències del pacient.²⁴⁰

Com a part del maneig òptim, es recomana consultar la guia *ICO-ICSPraxi per a l'atenció al final de la vida*.²⁴¹

Recomanacions

Les cures pal·liatives són un pilar fonamental en el maneig del CG i del càncer de la UGE. La seva implementació precoç i coordinada amb el tractament oncològic pot:

- Millorar la qualitat de vida.
- Reduir complicacions.
- Facilitar la presa de decisions centrades en el pacient.

El maneig ha de ser sempre individualitzat, en funció dels símptomes predominants, de l'estat funcional i de les preferències del pacient. Així mateix, cal integrar la planificació anticipada de cures dins del pla terapèutic i promoure el desenvolupament de la recerca i de protocols clínics que permetin oferir una atenció integral, humanitzada i de qualitat.

Annex I. Esquemes de tractament

Protocol	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Esquema FLOT	Docetaxel 50 mg/m ² IV, dia 1 Oxaliplatí 85 mg/m ² IV, dia 1 Àcid folínic 200 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 2.600 mg/m ² IV, dia 1 en IC de 24 hores	Cada 14 dies 4 cicles en tractament neoadjuvant i 4 cicles en tractament adjuvant postcirurgia
Esquema CF (LA/metastàtic)	Cisplatí 75-100 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 750-1.000 mg/m ² /dia IV, en IC de 4 dies	Cada 28 dies
Carboplatí + 5-FU	Carboplatí 5 AUC IV, dia 1 5-FU 1.000 mg/m ² /dia IV en IC de 2 a 4 dies	Cada 21 dies
Esquema CAPOX (Classic)	Oxaliplatí 130 mg/m ² IV, dia 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, 2 vegades al dia durant 14 dies En pacients més grans de 70 anys considereu una dosis d'inici de 850 mg/m ² oral 2 vegades al dia*	Cada 21 dies
Esquema FOLFOXm	Oxaliplatí 85 mg/m ² IV, dia 1 Àcid folínic 400 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 400 mg/m ² bolus IV, dia 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, dia 1 en IC de 46 hores	Cada 14 dies
Esquema de McDonald modificat	Quimioteràpia: Àcid folínic 20 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 425 mg/m ² /dia IV, dia 1 en IC de 5 dies QTRT: 5-FU 200 mg/m ² /dia IV, dia 1 en IC de 5 dies concomitant amb RT (25 sessions)	QT: 1 cicle de 28 dies abans de la RT (setmana 1-4) QTRT: setmana 5-9 + 4 setmanes de descans (setmanes 10-13) QT post-RT: 2 cicles cada 28 dies (setmanes 14 i 18)
Trastuzumab + cisplatí + 5-FU	Trastuzumab 8 mg/kg IV, dia 1 (dosi de càrrega cicle 1 i posteriorment 6 mg/kg) Cisplatí 130 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 1.000 mg/m ² /dia IV, en IC de 4 dies	Cada 21 dies Cisplatí i 5-FU durant un màxim de 6 cicles*
Trastuzumab + cisplatí + capecitabina	Trastuzumab 8 mg/kg IV, dia 1 dosi de càrrega cicle 1 i posteriorment 6 mg/kg Cisplatí 130 mg/m ² IV, dia 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, 2 vegades al dia durant 14 dies	Cada 21 dies Cisplatí i capecitabina durant un màxim de 6 cicles*
Trastuzumab + FOLFOX	Trastuzumab 6 mg/kg IV, dia 1 dosi de càrrega cicle 1 i posteriorment 4 mg/kg Oxaliplatí 85 mg/m ² IV, dia 1 Àcid folínic 400 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 400 mg/m ² bolus IV, dia 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, dia 1 en IC de 46 hores	Cada 14 dies Oxaliplatí fins a toxicitat inacceptable o un màxim de 12 cicles*

Annex I. Esquemes de tractament

Protocol	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Trastuzumab + CAPOX	Trastuzumab 8 mg/kg IV, dia 1 dosi de càrrega cicle 1 i posteriorment 6 mg/kg Oxaliplati 130 mg/m ² IV, dia 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, 2 vegades al dia durant 14 dies	Cada 21 dies Oxaliplati fins a toxicitat inacceptable o un màxim de 8 cicles*
Esquema ECF	Epirubicina 50 mg/m ² IV, dia 1 Cisplati 60 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 200 mg/m ² /dia en IC de 21 dies (= 1.400 mg/m ² en IC de 7 dies, dies 1, 8 i 15)	Cada 21 dies
Esquema TPF	Docetaxel 75 mg/m ² IV, dia 1 Cisplati 75 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 750 mg/m ² IV, dia 1 en IC de 5 dies	Cada 21 dies
Esquema TFOX	Docetaxel 50 mg/m ² IV, dia 1 Oxaliplati 85 mg/m ² IV, dia 1 Àcid folínic 400 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, dia 1 en infusor de 46 hores	Cada 14 dies
Nivolumab + FOLFOX	Nivolumab 240 mg IV (o 3 mg/kg de pes fins a un màxim de 240 mg) dia 1 Oxaliplati 85 mg/m ² IV, dia 1 Àcid folínic 400 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 400 mg/m ² bolus IV, dia 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, dia 1 en IC de 46 hores	Cada 14 dies Oxaliplati fins a toxicitat inacceptable o un màxim de 12 cicles*
Nivolumab + CAPOX	Nivolumab 360 mg IV (o 4,5 mg/kg de pes fins a un màxim de 360 mg) dia 1 Oxaliplati 130 mg/m ² IV, dia 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, 2 vegades al dia durant 14 dies	Cada 21 dies Oxaliplati fins a toxicitat inacceptable o un màxim de 6 cicles*
Nivolumab monoteràpia	Nivolumab 240 mg IV (o 3 mg/kg fins a un màxim de 240 mg) dia 1, o Nivolumab 480 mg IV (o 6 mg/kg fins a un màxim de 480 mg) dia 1	240 mg cada 14 dies 480 mg cada 28 dies
Pembrolizumab + FOLFOX	Pembrolizumab 400 mg IV, dia 1 Oxaliplati 85 mg/m ² IV, dies 1, 15 i 29 Àcid folínic 400 mg/m ² IV, dies 1, 15 i 29 5-FU 400 mg/m ² bolus IV, dies 1, 15 i 29 5-FU 2.400 mg/m ² IV, dies 1, 15 i 29 en infusor de 46 hores	Cada 42 dies *Oxaliplati fins a toxicitat inacceptables o 6 cicles
Pembrolizumab + cisplati + 5-FU	Pembrolizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de pes fins a un màxim de 200 mg) dia 1 Cisplati 80 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 800 mg/m ² /dia IV, en IC de 5 dies	Cada 21 dies Cisplati i 5-FU durant un màxim de 6 cicles*

Annex I. Esquemes de tractament

Protocol	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
Pembrolizumab + CAPOX	Pembrolizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de pes fins a un màxim de 200 mg) dia 1 Oxaliplatí 130 mg/m ² IV, dia 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, 2 vegades al dia durant 14 dies	Cada 21 dies Oxaliplatí fins a toxicitat inacceptable o un màxim de 6 cicles*
Pembrolizumab monoteràpia	Pembrolizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de pes fins a un màxim de 200 mg) dia 1	Cada 14 dies
Tislelizumab + cisplatí + 5-FU	Tislelizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de pes fins a un màxim de 200 mg) dia 1 Cisplatí 80 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 800 mg/m ² /dia IV, en IC de 5 dies	Cada 21 dies Cisplatí i 5-FU durant un màxim de 6 cicles*
Tislelizumab + CAPOX	Tislelizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de pes fins a un màxim de 200 mg) dia 1 Oxaliplatí 130 mg/m ² IV, dia 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, 2 vegades al dia durant 14 dies	Cada 21 dies Oxaliplatí fins a toxicitat inacceptable o un màxim de 6 cicles*
Docetaxel	Docetaxel 60 mg/m ² IV, dia 1	Cada 21 dies
Irinotecà	Irinotecà 150 mg/m ² IV, dia 1	Cada 14 dies
Esquema FOLFIRI	Irinotecà 180 mg/m ² IV, dia 1 Àcid folínic 400 mg/m ² IV, dia 1 5-FU 400 mg/m ² bolus IV, dia 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, dia 1 en IC de 46 hores	Cada 14 dies

IC: infusió contínua; **5-FU:** 5-fluorouracil; **IV:** via intravenosa; **LA:** localment avançat; **QT:** quimioteràpia; **QTRT:** quimioradioteràpia; **RT:** radioteràpia; **tract:** tractament.

* **McDonald:** el tractament consisteix en un primer cicle de QT amb 5-FU i àcid folínic per via intravenosa, administrats del dia 1 al 5. Als 28 dies des de l'inici del tractament, s'inicia la QTRT concomitant, que consisteix en 25 fraccions de RT (5 setmanes), juntament amb QT administrada els 4 primers i els 3 últims dies del cicle. Posteriorment, es realitza un període de descans de 4 setmanes. A continuació, s'administren 2 cicles addicionals de QT amb 5-FU i àcid folínic, administrats del dia 1 al 5 cada 28 dies.

Annex II. Seguiment

Mes	Visita/Exploració física	Perfil bioquímic oncològic	Marcadors tumorals	Endoscòpia ^{147*}	TC TA
		Hemograma i perfil nutricional ^{**}	CEA/CA19.9		
3	X	X	X		
6	X	X	X		X
9	X	X	X		
12	X	X	X	X	X
15	X	X	X		
18	X	X	X		X
21	X	X	X		
24	X	X	X	X	X
30	X	X	X		X
36	X	X	X		X
42	X	X	X		X
48	X	X	X		X
54	X	X	X		X
60	X	X	X	X	X

TC TA: tomografia computada toracoabdominal.

* En cas de gastrectomia subtotal.

** En cas de gastrectomia total, de forma anual: vitamines B1, B9 i B12, ferro, ferritina, albúmina, prealbúmina i proteïna C reactiva.

PET: UGE, tipus I i II segons la classificació de Siewert

- Estadificació.
- Valoració de la resposta.
- Sospita de recaiguda amb TC TA negativa.

Annex III. Estadificació segons la UICC-TNM 8a edició

Càncer gàstric

Tumor primari (T):

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

* **Nota**: el tumor que afecta els lligaments gastrocòlics o gastrohepàtics, o l'epipló major o menor, sense perforar el peritoneu visceral, es classifica com a T3.

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

*** **Nota**: l'extensió intramural cap al duodè o l'esòfag es classifica segons la major profunditat d'invasió en qualsevol d'aquestes localitzacions.

Ganglis limfàtics regionals (N)

Els ganglis limfàtics regionals inclouen els ganglis perigàstrics, situats al llarg de les curvatures major i menor, així com els localitzats al llarg de l'artèria gàstrica esquerra, l'artèria hepàtica comuna, l'artèria esplènica i el tronc celíac, i els ganglis hepatoduodenals. L'afectació d'altres ganglis limfàtics intraabdominals, com els retropancreàtics, mesentèrics o paraaòrtics, es classifica com a metastasi a distància.

- **Nx**: els ganglis limfàtics regionals no es poden avaluar.
- **N0**: no hi ha metastasi en els ganglis limfàtics regionals.*
- **N1**: metastasi en 1-2 ganglis limfàtics regionals.
- **N2**: metastasi en 3-6 ganglis limfàtics regionals.
- **N3**: metastasi en ≥ 7 ganglis limfàtics regionals.
 - **N3a**: metastasi en 7-15 ganglis limfàtics regionals.
 - **N3b**: metastasi en ≥ 16 ganglis limfàtics regionals.

* **Nota**: cal utilitzar la designació **pN0** quan tots els ganglis limfàtics examinats són negatius, independentment del nombre total de ganglis extirpats i analitzats.

Metàstasis a distància (M)

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

* **Nota:** la metàstasi a distància inclou la citologia peritoneal positiva i l'afectació omental no deguda a contigüitat.

Agrupació per estadis clínics del càncer gàstric

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

Càncer de la unió gastroesofàgica

Tumor primari (T):

- **Tx:** el tumor primari no es pot avaluar.
- **T0:** no hi ha evidència de tumor primari.
- **Tis:** carcinoma *in situ* (displàsia d'alt grau), definit com a cèl·lules malignes confinades a l'epiteli per la membrana basal.
- **T1:** el tumor envaeix la làmina pròpia, la *muscularis mucosae* o la submucosa.
 - **T1a:** el tumor envaeix la làmina pròpia o la *muscularis mucosae*.
 - **T1b:** el tumor envaeix la submucosa.
- **T2:** el tumor envaeix la *muscularis mucosae* pròpia.
- **T3:** el tumor envaeix l'adventícia.
- **T4:** el tumor envaeix estructures adjacents.
 - **T4a:** el tumor envaeix la pleura, el pericardi, la vena àziga, el diafragma o el peritoneu.
 - **T4b:** el tumor envaeix estructures adjacents, com ara l'aorta, els cossos vertebrals o la via aèria.

Ganglis limfàtics regionals (N)

- **Nx:** els ganglis limfàtics regionals no es poden avaluar.
- **N0:** no hi ha metàstasi als ganglis limfàtics regionals.*
- **N1:** metàstasi en 1-2 ganglis limfàtics regionals.
- **N2:** metàstasi en 3-6 ganglis limfàtics regionals.
- **N3:** metàstasi en ≥ 7 ganglis limfàtics regionals.

Metàstasi a distància (M)

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

Agrupació per estadis (TNM) de la UGE

Adenocarcinoma	
Estadio 0	Tis, N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio IIA	T2, N0, M0
Estadio IIB	T1, N1, M0 T3, N0, M0
Estadio IIIA	T1, N2, M0 T2, N1, M0
Estadio IIIB	T2, N2, M0 T3, N1-N2, M0 T4a, N0-N1, M0
Estadio IVA	TT4a, N2, M0 T4b, N0-N2, M0 Qualsevol T, N3, M0
Estadio IVB	Qualsevol T, qualsevol N, M1

Classificació simplificada basada en la UICC-TNM 8a edició.

En el cas de tumors escamosos de l'esòfag distal amb afectació de la UGE, se segueix la classificació del carcinoma escamós de l'esòfag.

Annex IV. Nutriscore

NUTRISCORE

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

A. Ha perdut pes de manera involuntària en els darrers 3 mesos?

- No 0
- No ho sé 2

Sí. Quants quilos ha perdut?

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

B. Ha menjat menys durant la darrera setmana a causa d'una disminució de la gana?

- No 0
- Sí 1

Localització / neoplàsies	Risc nutricional	Puntuació
Cap i coll Tracte digestiu superior: esòfag, estómac, pàncrees, intestinal Limfomes amb afectació del tub digestiu	Alt*	+2
Pulmó Abdomen i pelvis: fetge, via biliar, ronyó, ovari, endometri	Mitjà	+1
Mama Sistema nerviós central Bufeta, pròstata Colorectal Leucèmies, altres limfomes Altres	Baix	0
Tractament	Sí (+2)	No (+0)
El pacient rep RT i QT concomitant		
El pacient està rebent RT hiperfraccionada		
Trasplantament de progenitors hematopoètics		
	Sí (+1)	No (+0)
El pacient està rebent QT		
El pacient rep únicament RT		
	Sí (+0)	No (+0)
Altres tractaments o tractaments exclusivament simptomàtics		

* Aquest cribatge s'ha de repetir **setmanalment** en pacients amb risc nutricional elevat.

Resultat de la prova: _____ punts.

Si la puntuació és ≥ 5 , el pacient presenta risc de desnutrició i ha de ser derivat a la Unitat de Nutrició.

Annex V. Criteris GLIM

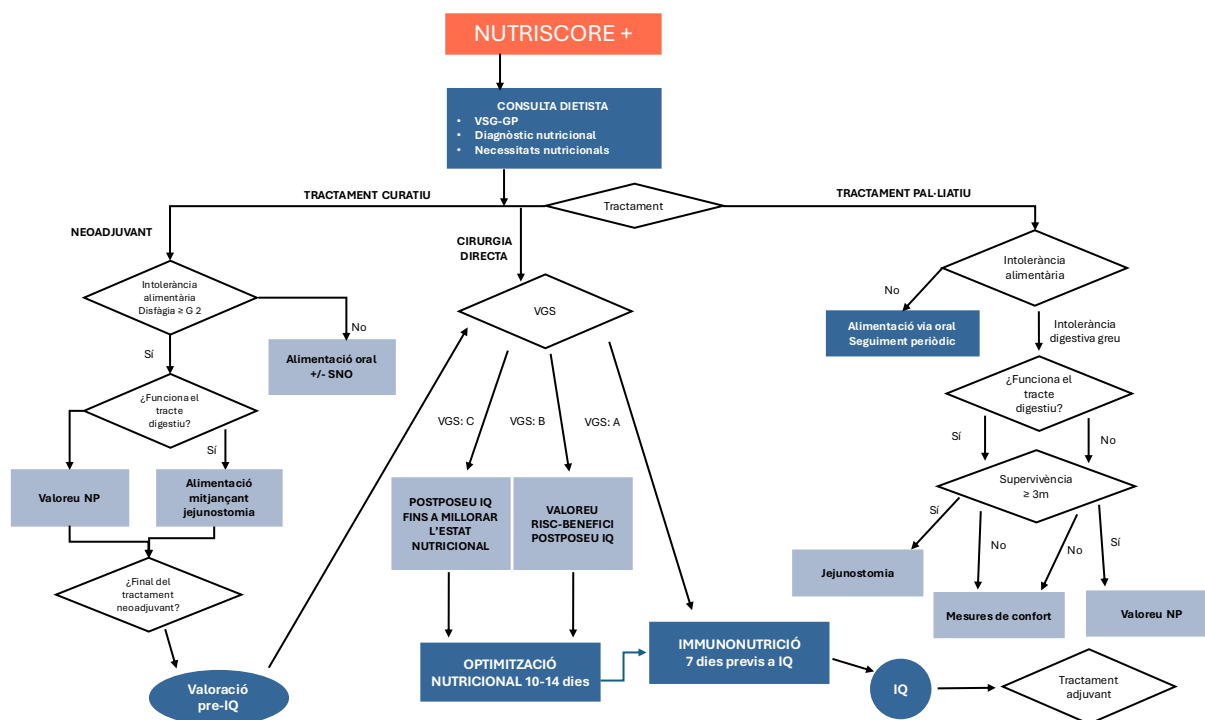
El diagnòstic de desnutrició relacionada amb la malaltia s'estableix amb la presència d'almenys un criteri fenotípic i un criteri etiològic, segons els criteris GLIM.

Criteris fenotípics	Criteris etiològics
Pèrdua de pes	Reducció de la ingesta o de l'absorció de nutrients
> 5 % en els darrers 6 mesos o > 10 % en més de 6 mesos	Ingesta \leq 50 % dels requeriments energètics durant > 1 setmana o qualsevol reducció durant \geq 2 setmanes
> 10 % en els darrers 6 mesos o > 20 % en més de 6 mesos	Qualsevol afecció gastrointestinal que alteri l'assimilació dels aliments
IMC baix	Estat d'inflamació
< 20 kg/m ² si < 70 anys o < 22 kg/m ² si \geq 70 anys Àsia: < 18,5 kg/m ² si < 70 anys o < 20 kg/m ² si \geq 70 anys	Relacionada amb malaltia aguda o cirurgia
< 18,5kg/m ² si < 70 anys o < 20 kg/m ² si \geq 70 anys	Relacionat amb malaltia crònica
Massa muscular reduïda*	
* Segons una tècnica validada de mesura de la composició corporal (DEXA, BIA, etc.)	

Classificació de la gravetat de desnutrició segons els criteris fenotípics

	Pèrdua de pes	IMC baix	Massa muscular reduïda
Desnutrició moderada	> 5 % en els darrers 6 mesos o > 10 % en més de 6 mesos	< 20 kg/m ² si < 70 anys o < 22 kg/m ² si \geq 70 anys Àsia: < 18,5 kg/m ²	Dèficit lleu/moderat
Desnutrició greu	> 10 % en els darrers 6 mesos o > 20 % en més de 6 mesos	< 18,5 kg/m ² si < 70 anys o < 20 kg/m ² si \geq 70 anys	Dèficit greu

Annex VI. Suport nutricional en el CG i de la UGE



Annex VII. Proposta d'indicadors per avaluar el seguiment dels resultats

S'estableixen els indicadors de qualitat que es detallen a continuació per avaluar els resultats derivats de la implantació de la *ICO-ICSPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer gàstric i de la unió gastroesofàgica*, a partir de la data d'inici de la seva aplicació.

Es recomana que l'avaluació i el seguiment d'aquests indicadors els duguin a terme els membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració necessària en cada cas (gestor de dades clíniques, comitè d'avaluació extern, etc.).

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 perioperatori.
7. Percentatge de pacients que segueixen l'algorisme terapèutic proposat en la ICO-ICSPraxi (> 90 %).

Indicadors de procés

1. Interval de temps per completar l'estadificació.
2. Interval entre el final del tractament neoadjuvant i la cirurgia.
3. Interval entre la cirurgia i l'inici del tractament adjuvant.
4. Interval entre la primera visita i l'inici del tractament en pacients amb bon estat nutricional.
5. Percentatge de pacients amb valoració nutricional inicial.
6. Percentatge de pacients avaluats en comitè abans d'iniciar el tractament i abans de la cirurgia.
7. Percentatge de pacients metastàtics simptomàtics amb valoració per la unitat de Cures Pal·liatives.

Annex VIII. Tomografia computada multidetector i PET-TC

La tomografia computada multidetector (TCMD) és la tècnica d'elecció en l'estadificació del càncer CG. La seva precisió varia en funció de l'estadi i augmenta amb l'ús de reconstruccions multiplanars.

Paràmetres tècnics

El pacient ha d'estar en dejú durant almenys 6 hores abans de la prova per garantir el buidament gàstric complet.

Alguns grups administren una injecció intramuscular o intravenosa de butilbromur d'hioscina (Buscapina®) 10–15 minuts abans de la prova, si no hi ha contraindicacions (glaucoma, arrítmies cardíques, antecedents d'al·lèrgia, obstrucció del tracte urinari, ili paralític).

El contrast oral utilitzat per distendre l'estómac és neutre (aigua). L'administració de contrast positiu (bari diluït o contrast oral hidrosoluble) dificulta la valoració del realç de la mucosa gàstrica després de l'administració de contrast intravenós i la visualització de les lesions, i els contrastos orals negatius són molt menys habituals.

Es recomana la ingesta d'1–1,5 litres d'aigua 15–30 minuts abans de la prova. Per optimitzar la distensió gàstrica, es pot col·locar el pacient en decúbit pron en tumors del càrdies i de l'antra.

Es realitza una TCMD toracoabdominal després de l'administració de contrast intravenós iodinat hidrosoluble no iònic, a una dosi de 2 ml/kg de pes i a una velocitat d'injecció de 3–4 ml/s mitjançant un injector automàtic.

L'evidència bibliogràfica dona suport a la realització d'un estudi dinàmic multicèntric basat en l'adquisició de dues o tres fases:

- **Fase arterial:** TC toracoabdominal amb talls axials des dels vèrteixs pulmonars fins a les crestes ilíiaques en fase arterial als 40 segons.
- **Fase portal:** aproximadament 70 segons després de l'administració del contrast intravenós, des de les bases pulmonars fins a la sínfisi púbica.
- **Fase tardana o d'equilibri abdominal:** útil per a la millor caracterització de les lesions hepàtiques i per a la detecció de lesions amb patró lític. Ha d'incloure l'abdomen superior. Aproximadament entre els 120 i 180 segons.

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

Es recomana que la TCMD disposi d'almenys 16 detectors per permetre adquisicions amb col·limació inferior a 1,25 mm, que permetin fer reconstruccions multiplanars.

La TCMD toracoabdominal permet l'estadificació local i a distància. Els talls axials amb reconstruccions multiplanars abdominals posteriors permeten avaluar la localització, la profunditat i l'extensió local del tumor.

En funció de la histologia tumoral i del component fibrós, el realç en l'adquisició arterial pot ser més o menys intens. La sensibilitat i l'especificitat de la TCMD en la detecció de metàstasis hepàtiques (les més freqüents) són del 74 % i del 99 %, respectivament. La principal limitació de la TCMD és la dificultat per detectar la disseminació peritoneal subtil.

En l'estadificació del CG, la realització de la PET-TC amb ^{18}F -FDG no està indicada en la pràctica clínica habitual, a causa de la baixa avidesa pel radiofàrmac que presenten sovint determinats subtipus histològics, en particular els tumors de tipus difús segons la classificació de Lauren i els carcinomes de cèl·lules d'anell sigil·lar. Tanmateix, aquesta tècnica està indicada en l'estadificació dels tumors de la UGE, on permet una valoració adequada tant del tumor primari (en termes d'extensió i activitat metabòlica) com d'una possible disseminació locoregional o a distància. La seva utilitat principal rau en l'avaluació de l'afectació ganglionar (N) i metastàtica (M) segons la classificació TNM.

Paràmetres tècnics

El pacient ha de romandre en dejú durant almenys 6 hores abans de l'administració del radiofàrmac, així com mantenir una hidratació adequada (1–1,5 litres d'aigua). Abans de la injecció, cal controlar la glucèmia per assegurar que no superi els valors recomanats (180–200 mg/dL), ja que nivells elevats poden competir amb la captació del radiofàrmac marcat amb fluor-18 i disminuir el rendiment diagnòstic de la prova.

La dosi de ^{18}F -FDG administrada és aproximadament de 0,1 mCi/kg de pes. El pacient ha de romandre en repòs durant aproximadament 60 minuts; a continuació, s'adquireixen imatges en un equip híbrid PET-TC des de la base del crani fins al terç mitjà de les cuixes. Posteriorment, les imatges són reconstruïdes pel personal tècnic i interpretades pel metge especialista en medicina nuclear.

En cas que el pacient no disposi d'un estudi previ de TC amb contrast iodat, la PET-TC amb ^{18}F -FDG per a l'estadificació es pot realitzar amb contrast, amb adquisició de cos sencer en fase arterial i fase portal hepàtica tardana, amb l'objectiu de descartar la presència de metàstasis hepàtiques en aquesta localització.

Altres indicacions inclouen:

- **Valoració de la resposta:** en pacients amb PET basal en l'estudi d'extensió, intentant replicar les mateixes condicions d'adquisició d'imatge (dosi, temps) de l'estudi inicial.
- **Sospita de recidiva:** en pacients amb clínica suggestiva de recurrència tumoral i amb una TC que no evidencia malaltia.
- **En pacients oligometastàtics:** per descartar disseminació a altres localitzacions que contraindiquin un tractament locoregional amb intenció local.

Bibliografia

1. Globocan 2022. Accessed November 26, 2025. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
2. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory. Accessed November 26, 2025. <https://gco.iarc.fr/>
3. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2010;46(4):765-781. doi:10.1016/j.ejca.2009.12.014
4. Home - Eurocare. Accessed November 26, 2025. <https://www.eurocare.org/>
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96. doi:10.3322/CA.2007.0010
6. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(1):3-9. doi:10.1016/j.semradonc.2012.09.008
7. Pla Director d'Oncologia. Estadístiques Cancer Estomac 2017. Accessed November 26, 2025. https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/cancer/recursos_prof/estadistiques/2017_estomac.pdf
8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(10):2340-2366. doi:10.1093/annonc/mdx310
9. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
10. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System: WHO Classification of Tumours, Volume 3*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2010.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. doi:10.1038/nature13480
12. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449-456. doi:10.1038/nm.3850
13. 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
14. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85(11):1457-1459. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x
15. ESMO Clinical Practice Guideline: Gastric Cancer | ESMO. Accessed November 10, 2025. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-gastric-cancer>
16. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(22):1839-1844. doi:10.1093/jnci/85.22.1839

17. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1989;7(9):1318-1326. doi:10.1200/JCO.1989.7.9.1318
18. Rougier P, Mahjoubi M, Lasser P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma--a phase II trial with combined continuous intravenous 5-fluorouracil and bolus cisplatin. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1994;30A(9):1269-1275. doi:10.1016/0959-8049(94)90171-6
19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
20. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
21. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(18_suppl):4510-4510. doi:10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4510
22. Al-Batran SE, 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 Lond Engl*. 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
23. Leong T, Smithers BM, Michael M, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1810-1821. doi:10.1056/NEJMoa2405195
24. Lorenzen S, Götze TO, Thuss-Patience P, et al. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results From the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(4):410-420. doi:10.1200/JCO.23.00975
25. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):212-224. doi:10.1016/S1470-2045(23)00541-7
26. LBA73 Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study | Request PDF. *ResearchGate*. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.074
27. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. Published online June 1, 2025. doi:10.1056/NEJMoa2503701
28. EORTC-1203 GITC "INNOVATION": Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy of HER-2 positive stomach cancer: Overall survival results. | *Journal of Clinical Oncology*. Accessed May 12, 2025. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.LBA331

29. Stein A, Goekkurt E, Al-Batran SE, et al. Perioperative pembrolizumab, trastuzumab and FLOT in HER2-positive localized esophagogastric adenocarcinoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2025;31(12):4197-4204. doi:10.1038/s41591-025-03979-y
30. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9813):315-321. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4
31. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1389-1396. doi:10.1016/S1470-2045(14)70473-5
32. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(33):4387-4393. doi:10.1200/JCO.2011.36.5908
33. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729-1737. doi:10.1001/jama.2010.534
34. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori*. 2002;88(1):21-27.
35. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2000;11(7):837-843. doi:10.1023/a:1008377101672
36. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17(12):3810-3815. doi:10.1200/JCO.1999.17.12.3810
37. Liu DS, Hall K, Wong D, et al. 1402MO An international study evaluating pathological response to guide adjuvant FLOT chemotherapy in gastroesophageal cancer. *Ann Oncol*. 2024;35:S879. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.1468
38. Lordick F, Mauer ME, Stocker G, et al. Adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric and oesophagogastric junction cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1): European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1707 VESTIGE study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2025;36(2):197-207. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.829
39. Kang YK, Terashima M, Kim YW, et al. Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(8):705-717. doi:10.1016/S2468-1253(24)00156-0
40. Deng J, Liang H, Wang D, Sun D, Pan Y, Liu Y. Investigation of the recurrence patterns of gastric cancer following a curative resection. *Surg Today*. 2011;41(2):210-215. doi:10.1007/s00595-009-4251-y
41. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-730. doi:10.1056/NEJMoa010187

42. 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
43. Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(32):3671-3677. doi:10.1200/JCO.2017.74.2130
44. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268-273. doi:10.1200/jco.2011.39.1953
45. Kim Y, Park SH, Kim KM, et al. The Influence of Metastatic Lymph Node Ratio on the Treatment Outcomes in the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors (ARTIST) Trial: A Phase III Trial. *J Gastric Cancer*. 2016;16(2):105-110. doi:10.5230/jgc.2016.16.2.105
46. Jabo B, Selleck MJ, Morgan JW, et al. Role of lymph node ratio in selection of adjuvant treatment (chemotherapy vs. chemoradiation) in patients with resected gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(4):708-717. doi:10.21037/jgo.2018.05.12
47. Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1279-1285. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.05.005
48. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-628. doi:10.1016/S1470-2045(18)30132-3
49. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009;92(2):176-183. doi:10.1016/j.radonc.2009.06.014
50. Dai Q, Jiang L, Lin RJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol*. 2015;111(3):277-284. doi:10.1002/jso.23795
51. Fiorica F, Trovò M, Ottaiano A, et al. Can the addition of radiotherapy postoperatively increase clinical outcome of patients with gastric cancer? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(12):10734-10744. doi:10.18632/oncotarget.23754
52. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(14):2430-2436. doi:10.1200/JCO.2009.26.9654
53. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021;32(3):368-374. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.017

54. 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
55. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a dutch cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):581-588. doi:10.1245/s10434-014-4032-8
56. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993;72(1):37-41. doi:10.1002/1097-0142(19930701)72:1<37::aid-cnrcr2820720109>3.0.co;2-p
57. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012;308(2):147-156. doi:10.1001/jama.2012.7352
58. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995;71(3):587-591. doi:10.1038/bjc.1995.114
59. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD004064. doi:10.1002/14651858.CD004064.pub4
60. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
61. Bang YJ, 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 Lond Engl*. 2010;376(9742):687-697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
62. Dictamen CFT_trastuzumab.pdf. Accessed December 4, 2025. https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/trastuzumab/dictamen_trastuzumab.pdf
63. Ryu MH, Yoo C, Kim JG, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015;51(4):482-488. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.015
64. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer (Paris)*. 2015;102(4):324-331. doi:10.1016/j.bulcan.2014.08.001
65. Gong J, Liu T, Fan Q, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer*. 2016;16:68. doi:10.1186/s12885-016-2092-9
66. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(6):1175-1181. doi:10.1007/s00280-019-03820-7

67. Hecht JR, Bang YJ, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(5):443-451. doi:10.1200/JCO.2015.62.6598
68. Taberero 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
69. Stein A, Paschold L, Tintelnot J, et al. Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Patients With Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(8):1150-1158. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2228
70. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600(7890):727-730. doi:10.1038/s41586-021-04161-3
71. Taberero J, Shen L, Elimova E, et al. HERIZON-GEA-01: Zanidatamab + chemo ± tislelizumab for 1L treatment of HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2022;18(29):3255-3266. doi:10.2217/fon-2022-0595
72. Li N, Qiu M, Zhang Y, et al. A randomized phase 2 study of HLX22 plus trastuzumab biosimilar HLX02 and XELOX as first-line therapy for HER2-positive advanced gastric cancer. *Med N Y N*. 2024;5(10):1255-1265.e2. doi:10.1016/j.medj.2024.06.004
73. 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
74. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997;15(1):261-267. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.261
75. Kang YK, Kang WK, Shin DB, 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(4):666-673. doi:10.1093/annonc/mdn717
76. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009;20(9):1529-1534. doi:10.1093/annonc/mdp047
77. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429
78. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008;19(8):1450-1457. doi:10.1093/annonc/mdn166

79. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(31):3520-3526. doi:10.1200/JCO.2013.54.1011
80. Al-Batran SE, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(9):1435-1442. doi:10.1200/JCO.2007.13.9378
81. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):869-877. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0848
82. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(9):1547-1553. doi:10.1200/JCO.2009.25.4706
83. Zaanan A, Bouché O, Fouchardièrre C de la, et al. TFOX versus FOLFOX in first-line treatment of patients with advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (PRODIGE 51- FFCD-GASTFOX): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(6):732-744. doi:10.1016/S1470-2045(25)00130-5
84. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):490-499. doi:10.1016/S1470-2045(13)70102-5
85. 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. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):481-489. doi:10.1016/S1470-2045(13)70096-2
86. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(30):3968-3976. doi:10.1200/JCO.2011.36.2236
87. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2015;18(1):168-176. doi:10.1007/s10120-014-0351-5
88. Fuchs CS, Shitara K, Bartolomeo MD, 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
89. 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

90. Shah MA, Bang YJ, 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
91. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013
92. Moehler M, Oh DY, Kato K, et al. 397MO Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) plus CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-305. *Ann Oncol.* 2024;35:S160-S161. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.312
93. Liu C, Fang F, Kong Y, ElGabry EA. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):48. doi:10.1186/s13000-023-01318-8
94. Klempner SJ, Cowden ES, Cytryn SL, et al. PD-L1 Immunohistochemistry in Gastric Cancer: Comparison of Combined Positive Score and Tumor Area Positivity Across 28-8, 22C3, and SP263 Assays. *JCO Precis Oncol.* 2024;8:e2400230. doi:10.1200/PO.24.00230
95. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;398(10294):27-40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
96. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(28):2836-2844. doi:10.1200/JCO.2017.76.6212
97. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(11):1181-1195. doi:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
98. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2024;385:e078876. doi:10.1136/bmj-2023-078876
99. Ajani JA, Alsina M, Moehler M, et al. Comparative efficacy and safety of tislelizumab and other programmed cell death protein 1 inhibitors in first-line treatment of advanced gastroesophageal cancers: a systematic review and network meta-analysis. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* 2025;28(6):1021-1032. doi:10.1007/s10120-025-01660-4
100. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. *Mol Cell Biol.* 2001;21(21):7380-7390. doi:10.1128/MCB.21.21.7380-7390.2001

101. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2008;14(23):7624-7634. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1547
102. Sawada N. Tight junction-related human diseases. *Pathol Int.* 2013;63(1):1-12. doi:10.1111/pin.12021
103. Sahin U, Schuler M, Richly H, et al. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018;100:17-26. doi:10.1016/j.ejca.2018.05.007
104. Türeci Özlem, Mitnacht-Kraus R, Wöll S, Yamada T, Sahin U. Characterization of zolbetuximab in pancreatic cancer models. *Oncoimmunology.* 2019;8(1):e1523096. doi:10.1080/2162402X.2018.1523096
105. Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2019;30(9):1487-1495. doi:10.1093/annonc/mdz199
106. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2021;32(5):609-619. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.005
107. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2023;401(10389):1655-1668. doi:10.1016/S0140-6736(23)00620-7
108. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-2141. doi:10.1038/s41591-023-02465-7
109. Vyloy | European Medicines Agency (EMA). July 26, 2024. Accessed May 12, 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyloy>
110. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0275
111. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, 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
112. 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. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86. doi:10.1016/S1470-2045(13)70549-7
113. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2011;47(15):2306-2314. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.002

- 114.** Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(13):1513-1518. doi:10.1200/JCO.2011.39.4585
- 115.** Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438-4444. doi:10.1200/JCO.2012.48.5805
- 116.** Kim HS, Kim HJ, Kim SY, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(11):2850-2854. doi:10.1093/annonc/mdt351
- 117.** Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004;15(1):64-69. doi:10.1093/annonc/mdh007
- 118.** Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):481-488. doi:10.1007/s00280-012-2027-3
- 119.** Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):894-904. doi:10.1016/S1470-2045(14)70024-5
- 120.** Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(31):3935-3943. doi:10.1200/JCO.2012.48.3552
- 121.** Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430. doi:10.1056/NEJMoa2004413
- 122.** Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):744-756. doi:10.1016/S1470-2045(23)00215-2
- 123.** Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M, et al. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(4):336-348. doi:10.1056/NEJMoa2503119
- 124.** Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-1235. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
- 125.** Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9911):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5

- 126.** Ramucirumab (Càncer gàstric). CatSalut. Servei Català de la Salut. Accessed May 13, 2025. <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/ramucirumab>
- 127.** Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(13):1448-1454. doi:10.1200/JCO.2015.63.5995
- 128.** Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-1448. doi:10.1016/S1470-2045(18)30739-3
- 129.** Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10111):2461-2471. doi:10.1016/S0140-6736(17)31827-5
- 130.** Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105
- 131.** Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10142):123-133. doi:10.1016/S0140-6736(18)31257-1
- 132.** Tey J, Back MF, Shakespeare TP, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(2):385-388. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.070
- 133.** Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2008;47(3):421-427. doi:10.1080/02841860701621233
- 134.** Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(8):1117-1123. doi:10.1007/s00432-009-0553-0
- 135.** Asakura H, Hashimoto T, Harada H, et al. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(1):125-130. doi:10.1007/s00432-010-0866-z
- 136.** Chaw CL, Niblock PG, Chaw CS, Adamson DJ. The role of palliative radiotherapy for haemostasis in unresectable gastric cancer: a single-institution experience. *Ecancermedicalscience*. 2014;8:384. doi:10.3332/ecancer.2014.384
- 137.** Tey J, Choo BA, Leong CN, et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(22):e118. doi:10.1097/MD.0000000000000118
- 138.** Kondoh C, Shitara K, Nomura M, et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care*. 2015;14:37. doi:10.1186/s12904-015-0034-y

139. Lee YH, Lee JW, Jang HS. Palliative external beam radiotherapy for the treatment of tumor bleeding in inoperable advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):541. doi:10.1186/s12885-017-3508-x
140. Hiramoto S, Kikuchi A, Tetsuso H, Yoshioka A, Kohigashi Y, Maeda I. Efficacy of palliative radiotherapy and chemo-radiotherapy for unresectable gastric cancer demonstrating bleeding and obstruction. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(6):1090-1094. doi:10.1007/s10147-018-1317-0
141. Lee J, Byun HK, Koom WS, Lee YC, Seong J. Efficacy of radiotherapy for gastric bleeding associated with advanced gastric cancer. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2021;16(1):161. doi:10.1186/s13014-021-01884-5
142. Yu J, Jung J, Park SR, et al. Role of palliative radiotherapy in bleeding control in patients with unresectable advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):413. doi:10.1186/s12885-021-08145-4
143. Mitsuhashi N, Ikeda H, Nemoto Y, Kuronuma M, Kamiga M, Hiroshima Y. Hemostatic Effect of Palliative Radiation Therapy in Preventing Blood Transfusions from Bleeding Occurring within Advanced Gastric Cancer. *Palliat Med Rep*. 2021;2(1):355-364. doi:10.1089/pmr.2021.0041
144. Takeda K, Sakayauchi T, Kubozono M, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer bleeding: a multi-institutional retrospective study. *BMC Palliat Care*. 2022;21(1):52. doi:10.1186/s12904-022-00943-2
145. Sugita H, Sakuramoto S, Mihara Y, et al. Verification of the Utility of Palliative Radiotherapy for Hemostasis of Gastric Cancer Bleeding: a Case Control Study. *J Gastrointest Cancer*. 2022;53(2):420-426. doi:10.1007/s12029-021-00632-y
146. Kawabata H, Fujii T, Yamamoto T, et al. Palliative Radiotherapy for Bleeding from Unresectable Gastric Cancer Using Three-Dimensional Conformal Technique. *Biomedicines*. 2022;10(6):1394. doi:10.3390/biomedicines10061394
147. Tanaka O, Sugiyama A, Omatsu T, Tawada M, Makita C, Matsuo M. Hemostatic radiotherapy for inoperable gastric cancer: a pilot study. *Br J Radiol*. 2020;93(1111):20190958. doi:10.1259/bjr.20190958
148. Tey J, Zheng H, Soon YY, et al. Palliative radiotherapy in symptomatic locally advanced gastric cancer: A phase II trial. *Cancer Med*. 2019;8(4):1447-1458. doi:10.1002/cam4.2021
149. Saito T, Kosugi T, Nakamura N, et al. Treatment response after palliative radiotherapy for bleeding gastric cancer: a multicenter prospective observational study (JROSG 17-3). *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2022;25(2):411-421. doi:10.1007/s10120-021-01254-w
150. Viani GA, Arruda CV, Hamamura AC, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: Is there a dose relationship between bleeding response and radiotherapy? *Clin Sao Paulo Braz*. 2020;75:e1644. doi:10.6061/clinics/2020/e1644
151. Sekii S, Saito T, Kosugi T, et al. Who should receive single-fraction palliative radiotherapy for gastric cancer bleeding?: An exploratory analysis of a multicenter prospective observational study (JROSG 17-3). *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023;42:100657. doi:10.1016/j.ctro.2023.100657
152. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC. Accessed May 8, 2025. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>

- 153.** Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, 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
- 154.** 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
- 155.** 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(5):1167-1174. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1167
- 156.** Versteijne E, van Laarhoven HWM, van Hooft JE, et al. Definitive chemoradiation for patients with inoperable and/or unresectable esophageal cancer: locoregional recurrence pattern. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2015;28(5):453-459. doi:10.1111/dote.12215
- 157.** Hulshof MCCM, Geijssen ED, Rozema T, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(25):2816-2824. doi:10.1200/JCO.20.03697
- 158.** Crehange G, M'vondo C, Bertaut A, et al. Exclusive Chemoradiotherapy With or Without Radiation Dose Escalation in Esophageal Cancer: Multicenter Phase 2/3 Randomized Trial CONCORDE (PRODIGE-26). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(3S):S5. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.045
- 159.** Wang X, Bai H, Li R, et al. High versus standard radiation dose of definitive concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2023;180:109463. doi:10.1016/j.radonc.2023.109463
- 160.** Faron M, Cheugoua-Zanetsie M, Tierney J, et al. Individual Participant Data Network Meta-Analysis of Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy in Esophageal or Gastroesophageal Junction Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(28):4535-4547. doi:10.1200/JCO.22.02279
- 161.** Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265(3):481-491. doi:10.1097/SLA.0000000000001905
- 162.** 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(6):851-856. doi:10.1200/JCO.2008.17.0506
- 163.** 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 Oxf Engl 1990*. 2017;81:183-190. doi:10.1016/j.ejca.2017.04.027
- 164.** van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084. doi:10.1056/NEJMoa1112088

165. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(7):1086-1092. doi:10.1200/JCO.2007.12.9593
166. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1996;335(7):462-467. doi:10.1056/NEJM199608153350702
167. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(11):1015-1027. doi:10.1016/S2468-1253(23)00243-1
168. Hoepfner J, Brunner T, Schmoor C, et al. Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2025;392(4):323-335. doi:10.1056/NEJMoa2409408
169. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203. doi:10.1056/NEJMoa2032125
170. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): First results of overall survival (OS) from CheckMate 577. *J Clin Oncol*. 2025;43(16_suppl):4000-4000. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4000
171. Kelly et al. EC-GEJC. CM577. Adj NIVO vs placebo OS FA in EC-GEJC. Presented at: 2025; ASCO.
172. 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
173. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(24):3719-3725. doi:10.1200/JCO.2006.10.4760
174. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(30):5062-5067. doi:10.1200/JCO.2009.22.2083
175. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(35):5210-5218. doi:10.1200/JCO.2009.26.6114
176. Kaklamanos IG, Walker GR, Ferry K, Franceschi D, Livingstone AS. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(7):754-761. doi:10.1245/aso.2003.03.078
177. 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

178. Verschoor YL, van de Haar J, van den Berg JG, et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial. *Nat Med*. 2024;30(2):519-530. doi:10.1038/s41591-023-02758-x
179. A randomized, open-label phase II/III efficacy and safety study of atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophagogastric junction and high immune responsiveness: The IKF633/DANTE trial, a trial of AIO in collaboration with SAKK. CoLab. Accessed May 9, 2025. https://colab.ws/articles/10.1200%2Fjco.2024.42.16_suppl.tps4184
180. Zhong W, Lin J, Wu C, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with oxaliplatin and S-1 as neoadjuvant treatment in locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: A phase II, single-arm study. *Cancer Med*. 2024;13(3):e7006. doi:10.1002/cam4.7006
181. Wu D, Yang L, Yan Y, et al. Neoadjuvant immunotherapy improves outcomes for resectable gastroesophageal junction cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2024;13(9):e7176. doi:10.1002/cam4.7176
182. Wang J, Tong T, Zhang G, et al. Evaluation of neoadjuvant immunotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction tumors: a meta-analysis and systematic review. *Front Immunol*. 2024;15:1339757. doi:10.3389/fimmu.2024.1339757
183. Kang YJ, O'Haire S, Franchini F, et al. A scoping review and meta-analysis on the prevalence of pan-tumour biomarkers (dMMR, MSI, high TMB) in different solid tumours. *Sci Rep*. 2022;12(1):20495. doi:10.1038/s41598-022-23319-1
184. Papadopoulou E, Rigas G, Fountzilas E, et al. Microsatellite Instability Is Insufficiently Used as a Biomarker for Lynch Syndrome Testing in Clinical Practice. *JCO Precis Oncol*. 2024;8:e2300332. doi:10.1200/PO.23.00332
185. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(35):3392-3400. doi:10.1200/JCO.19.01124
186. Aparicio T, Carteaux-Taieb A, Arégui A, et al. Management of esogastric cancer in older patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359241272941. doi:10.1177/17588359241272941
187. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1197-1203. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762
188. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg*. 2019;270(2):309-316. doi:10.1097/SLA.0000000000002803
189. André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(2):255-265. doi:10.1200/JCO.22.00686
190. Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). *J Clin Oncol*. 2023;41(4_suppl):358-358. doi:10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358

191. Seid A, Debebe Z, Ayelign A, et al. Malnutrition Diagnosed by Patient-Generated Subjective Global Assessment and the Risk of All-Cause Mortality in Adults With Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2025;38(1):e70012-e70012. doi:10.1111/jhn.70012
192. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2021;40(5):2898-2913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005
193. Bossi P, De Luca R, Ciani O, D'Angelo E, Caccialanza R. Malnutrition management in oncology: An expert view on controversial issues and future perspectives. *Front Oncol.* 2022;12(October):1-10. doi:10.3389/fonc.2022.910770
194. Klute KA, Brouwer J, Jhaver M, et al. Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: A multicentre analysis. *Eur J Cancer.* 2016;63:189-200. doi:10.1016/j.ejca.2016.05.011
195. 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
196. Liu X, Qiu H, Kong P, Zhou Z, Sun X. Gastric cancer, nutritional status, and outcome. *OncoTargets Ther.* 2017;10:2107-2114. doi:10.2147/OTT.S132432
197. Zeyghami A, Keikhay Moghadam H, Babaei A, et al. Evaluation of the prevalence, and relationship between nutritional status, malnutrition, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy in Mashhad, Iran in 2023. *World Nutr J.* 2025;8(i2):45-54. doi:10.25220/WNJ.V08.i2.0006
198. Luuch JM Gabriel; Alfonzo, Silvana. Mejora de la Situación Nutricional y la calidad de vida de pacientes oncológicos. *Nutr Hosp.* Published online 2018:0-5.
199. 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
200. Trujillo EB, Kadakia KC, Thomson C, et al. Malnutrition risk screening in adult oncology outpatients: An ASPEN systematic review and clinical recommendations. *J Parenter Enter Nutr.* Published online 2024:874-894. doi:10.1002/jpen.2688
201. 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
202. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002
203. Zhang X, Tang M, Zhang Q, et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. *Clin Nutr.* 2021;40(3):1224-1232. doi:10.1016/j.clnu.2020.08.004
204. Evans DC, Corkins MR, Malone A, et al. The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(1):22-28. doi:10.1002/ncp.10588
205. 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

206. Camblor Álvarez M, Ocón Bretón MJ, Luengo Pérez LM, et al. Nutritional support and parenteral nutrition in the oncological patient: An expert group consensus report. *Nutr Hosp*. 2018;35(1):224-233.
207. Rinninella E, D'Angelo M, Borriello R, et al. Incidence and Impact of Refeeding Syndrome in an Internal Medicine and Gastroenterology Ward of an Italian Tertiary Referral Center: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2022;14(7). doi:10.3390/nu14071343
208. Kraaijenbrink BVC, Lambers WM, Siegert CEH. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. 2016;(3):116-121.
209. Kang MK, Lee HJ. Impact of malnutrition and nutritional support after gastrectomy in patients with gastric cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2024;8(4):534-552. doi:10.1002/ags3.12788
210. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2016;35(1):18-26. doi:10.1016/j.clnu.2015.12.010
211. Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial. *The Lancet*. 2019;393(10188):2312-2321. doi:10.1016/S0140-6736(18)32776-4
212. ICO-ICS-Praxi-Esofag-CAST.pdf. Accessed November 10, 2025. <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxi-Esofag-CAST.pdf>
213. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Oesophago-gastric cancer: Assessment and management in adults (NG83). *NICE Guidel*. 2018;4(January 2018):970-976.
214. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1645-1666. doi:10.1016/j.clnu.2020.03.005
215. Ministerio S. Vía Clínica de Recuperación intensificada en Cirugía del Adulto (RICA). Published online 2013. <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/informacion/publicaciones/2021/docs/via-clinica-cirurgia-adulto-rica-2021.pdf>
216. Zhao J, Wang G, Jiang ZW, et al. Patients Administered Neoadjuvant Chemotherapy Could be Enrolled into an Enhanced Recovery after Surgery Program for Locally Advanced Gastric Cancer. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(4):413-419. doi:10.4103/0366-6999.225047
217. August DA, Huhmann MB. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enter Nutr*. 2009;33(5):472-500. doi:10.1177/0148607109341804
218. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4745-4761. doi:10.1016/j.clnu.2021.03.031
219. Gavazzi C, Colatruglio S, Valoriani F, et al. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: A multicentre randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2016;64:107-112. doi:10.1016/j.ejca.2016.05.032
220. Carrillo Lozano E, Osés Zárata V, Campos del Portillo R. Nutritional management of gastric cancer. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(6):428-438. doi:10.1016/j.endinu.2020.09.004

221. Directrices de enfermería de práctica avanzada 2020. Accessed May 7, 2025. https://www.icn.ch/system/files/documents/2020-04/ICN_APN%20Report_ES_WEB.pdf
222. Serra-Barril MA, Ferro-Garcia T, Falco-Pegueroles A, Delgado-Hito P, Romero-Garcia M, Benito-Aracil L. Patients' and professionals' experiences with advanced practice nursing in cancer care: A qualitative study. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc.* 2023;66:102407. doi:10.1016/j.ejon.2023.102407
223. Schober M. Desarrollo de la Enfermería de Práctica Avanzada: contexto internacional. *Enferm Clínica.* 2019;29(2):63-66. doi:10.1016/j.enfcli.2018.08.002
224. Liderazgo del futuro. La Enfermera de Práctica Avanzada - Rebollo Gómez, Patricia; Sevilla Guerra, Sonia; García Flores, Blanca; Picón Santamaría, Arantxa; Portuondo Jiménez, Janire; Rocha Martínez, María Del Mar; Comellas Oliva, Montserrat; Molina Raya, Lorena; Cubera Pérez, María Antonia; Ferrer Arnedo, Carmen; Lospitao Gómez, Sara; Amezcua Martínez, Manuel; Zabalegui Yáñez, Adelaida: 9788418671364 - IberLibro. Accessed May 7, 2025. <https://www.iberlibro.com/9788418671364/Liderazgo-futuro-Enfermera-Pr%C3%A1ctica-Avanzada-841867136X/plp>
225. Miguélez-Chamorro A, Casado-Mora MI, Company-Sancho MC, Balboa-Blanco E, Font-Oliver MA, Román-Medina Isabel I. Advanced practice in case management: An essential element in the new complex chronicity care model. *Enferm Clínica Engl Ed.* 2019;29(2):99-106. doi:10.1016/j.enfcle.2018.10.003
226. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(1):96-112. doi:10.1200/JCO.2016.70.1474
227. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018;29(1):36-43. doi:10.1093/annonc/mdx757
228. Crawford GB, Dzierżanowski T, Hauser K, et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021;6(4):100225. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100225
229. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(3):159-171. doi:10.1038/nrclinonc.2015.201
230. Harada K, Zhao M, Shanbhag N, Baba H, Ajani JA. Palliative care for advanced gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20(7):575-580. doi:10.1080/14737140.2020.1781620
231. Kopecky K, Monton O, Rosman L, Johnston F. Palliative interventions for patients with advanced gastric cancer: a systematic review. *Chin Clin Oncol.* 2022;11(6):47. doi:10.21037/cco-22-102
232. Joaquim Julia Torras, Gala Serrano Bermudez. *Manual Control de síntomas en pacientes con Cáncer Avanzado y Terminal 4º Edición.* Accessed January 27, 2025. <https://ediciones.grupoaran.com/oncologia/526-Manual-Control-de-sintomas-en-pacientes-con-Cancer-Avanzado-y-Terminal-4-Edicion.html>
233. Hong J, Chen Y, Li J, et al. Comparison of gastrojejunostomy to endoscopic stenting for gastric outlet obstruction: An updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Surg.* 2022;223(6):1067-1078. doi:10.1016/j.amjsurg.2021.10.038

- 234.** Rodríguez JI, Kutscher M, Lemus M, Crovari F, Pimentel F, Briceño E. Palliative gastrojejunostomy in unresectable cancer and gastric outlet obstruction: a retrospective cohort study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2021;103(3):197-202. doi:10.1308/rcsann.2020.7016
- 235.** Chung M, Kozuch P. Treatment of malignant ascites. *Curr Treat Options Oncol.* 2008;9(2-3):215-233. doi:10.1007/s11864-008-0068-y
- 236.** Mortensen MR, Ngyuen TD, Madsen HH, Meier M. Establishment of permanent peritoneal PleurX catheter as palliative treatment of malignant ascites. *Dan Med J.* 2024;71(12):A02240098. doi:10.61409/A02240098
- 237.** Saiz Mendiguren R, Gómez Ayeche M, Noguera JJ, et al. Drenaje permanente tunelizado de la ascitis maligna: experiencia inicial con el catéter PleurX. *Radiología.* 2010;52(6):541-545.
- 238.** (PDF) Tunneled Peritoneal Catheter Placement in Palliation of Malignant Ascites: A Study with Two Different Types of Catheters. *ResearchGate.* Published online December 9, 2024. doi:10.1155/2019/4132396
- 239.** ICO ICS Praxi per al tractament del dolor oncològic_V2022. Accessed May 7, 2025. <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxi-Dolor-cast.pdf>
- 240.** Haun MW, Estel S, Rücker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6):CD011129. doi:10.1002/14651858.CD011129.pub2
- 241.** ICO ICS Praxi per a l'atenció al final de la vida_v2025. Accessed May 8, 2025. https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/icopraxis_atencio_3.pdf