
ICO-ICS

PRAXIS

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica

Actualización marzo de 2026

Actualización: marzo de 2026

Revisión interna: enero 2026

Revisión externa: febrero 2026

Ediciones anteriores:

2.ª edición: 2019

ISBN: 979-13-990690-0-6

Creative Commons:



Se recomienda referenciar esta guía de la siguiente manera:

Grupo de trabajo ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica. Barcelona 2026. Institut Català d'Oncologia.

Profesionales a los que va dirigida la guía

Profesionales del ICO y del ICS, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, facultativos de paliativos, profesionales de enfermería, farmacéuticos, tanto de los centros de referencia como de la Red Comarcal.

Previsión sobre la actualización de la guía

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

ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico

Justificación y objetivos

La Red Catalana de Atención Oncológica es el resultado de un acuerdo estratégico entre dos entidades públicas: el Institut Català de la Salut (ICS) y el Institut Català d'Oncologia (ICO), con el objetivo de garantizar una atención clínica integral a los pacientes oncológicos y mejorar su capacidad para hacer frente a los retos de la medicina de precisión en el tratamiento.

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

Actualmente, se están produciendo cambios significativos en el mundo del tratamiento oncológico, con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas. Por ello, es necesario garantizar el mejor uso posible de los recursos disponibles, basado en la evidencia científica más sólida. El gran reto actual es evaluar estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia, acompañado de un esfuerzo constante de análisis de los resultados obtenidos.

En este contexto, uno de los objetivos clave de la Red Catalana de Atención Oncológica es lograr un liderazgo clínico sólido, sustentado en un modelo basado en el consenso profesional y en la capacidad de colaboración entre los distintos centros. Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son una herramienta fundamental para garantizar una atención basada en la evidencia y mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por ello, su desarrollo, implementación y evaluación de resultados se consideran esenciales para una práctica clínica rigurosa basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento esencial en el diálogo terapéutico con el paciente, ya que promueven una toma de decisiones compartida. En nuestro entorno, estas guías se conocen como guías terapéuticas de la Red Catalana de Atención Oncológica, también denominadas ICO-ICSPraxis.

El punto de partida de las guías conjuntas ICO-ICS son las ICOPraxis, las guías terapéuticas desarrolladas por el ICO entre 2007 y 2016. En 2007, la dirección del ICO decidió iniciar la elaboración de las GPC propias, a partir de las oncoguías catalanas existentes. La particularidad de las ICOPraxis radicaba en que buscaban el consenso entre los profesionales del ICO, respaldado por el máximo grado de evidencia científica disponible. Dos de sus principales objetivos, y también una de las razones por las que fueron creadas, eran reducir la variabilidad en el tratamiento de los pacientes del ICO y, como consecuencia, facilitar la comunicación de resultados globales en la práctica clínica habitual. Desde su creación, las ICOPraxis han sido una herramienta muy útil tanto para la gestión clínica como para la evaluación e incorporación de nuevas tecnologías, así como para la gestión del conocimiento. En 2016, se incorporaron los centros del ICS, y a partir de entonces, las guías pasaron a denominarse ICO-ICSPraxis.

Desde 2021, otros hospitales de Cataluña se han ido incorporando progresivamente a la elaboración de las guías, lo que ha reforzado el consenso y enriquecido los acuerdos alcanzados. En algunas guías, la participación ha llegado a cubrir hasta el 80 % del área de atención oncológica y hematológica de Cataluña.

Gracias a la implicación de todos y todas las profesionales de la institución, así como de otros centros participantes, se han elaborado 18 guías y se han llevado a cabo diversas actualizaciones, con la participación de más de 400 profesionales.

Las guías ICO-ICSPraxis han tenido una gran acogida y no solo se han consolidado como una herramienta fundamental dentro de la institución, sino también se ha convertido en una pieza clave para orientar los resultados en salud.

Descripción de la condición clínica objeto de la GPC

El cáncer gástrico (CG) es actualmente el décimo tipo de cáncer más prevalente en la Unión Europea (UE). Según las estimaciones disponibles, en 2022 se diagnosticaron aproximadamente 136.000 casos en ambos sexos, con una tasa estimada de incidencia estandarizada por edad de 11 y 5,7 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente.¹⁻⁵

En los países occidentales, la incidencia global del CG ha disminuido de forma sustancial en las últimas cuatro décadas, mientras que la incidencia de tumores de la unión gastroesofágica ha aumentado considerablemente durante este mismo período.⁶

Estos cambios no tienen una explicación completamente definida, pero probablemente están relacionados con los cambios en los hábitos alimentarios y con el reflujo gastroesofágico patológico.

En España, según datos de incidencia y mortalidad del proyecto GLOBOCAN y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) correspondientes a 2022, el CG se sitúa entre los diez tumores más frecuentes. En concreto, el CG ocupa el noveno lugar entre los cánceres más diagnosticados en hombres y en el décimo en mujeres. La incidencia total estimada fue de 6.868 nuevos casos de CG, con 4.321 nuevos diagnósticos en hombres y 2.547 en mujeres.

En el ámbito estatal existen áreas de mayor riesgo como Burgos, por ejemplo, con 65,3 casos en hombres y 33,4 casos en mujeres, por 100.000 habitantes/año.

En Cataluña, durante el período **2013-2017**, la incidencia fue de **14,64 casos** por cada 100.000 habitantes/año (tasa bruta) **en hombres** y de **9,27 casos** por cada 100.000 habitantes/año (tasa bruta) **en mujeres**. Esta cifra representa una reducción notable respecto al período **2008-2012 (17,20 en hombres y 11,25 en mujeres)**, lo que confirma el **descenso progresivo** de este tipo de cáncer en la región.

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

En cuanto al pronóstico, la supervivencia media en enfermedad avanzada o metastásica no supera los 11-13 meses.⁷ En términos de mortalidad, se estima que en 2022 el CG fue la sexta causa de muerte por cáncer en la UE (5,3 % de todas las muertes por cáncer) y la séptima en España, con 5.609 muertes registradas en 2018 (5,25 %).¹ En Cataluña, la mortalidad es de 13,7 en hombres y 8,5 en mujeres por cada 100.000 habitantes.

Identificación de la población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados de cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica.

Equipo de desarrollo de la guía

Autores

Silvia Guerra Prió. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

Daniel Alejandro Acosta Eyzaguirre. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Irene Aragón Gracia. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. ICO Hospitalet.

Marc Bitlloch Obiols. Farmacéutico Especialista. Servicio de Farmacia. ICO Badalona.

Anna María Boladeras Inglada. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Marta Bonet Beltran. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Cristina Bugés Sánchez. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

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

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

Mónica Caro Gallarín. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Badalona.

Paula Cerdà Serdà. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Andrés Cruz Sánchez. Farmacéutico Especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Marc Díez García. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-L'Hospitalet. Hospital Universitari Moisès Broggi.

Javier González Viguera. Oncólogo Radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-L'Hospitalet.

Raquel Guardeso Sánchez. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. ICO-Girona.

Carlos Miguel Guirao Rubio. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. ICO-Badalona.

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

Alberto Llorente Romeo. Farmacéutico Especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus.

Rafael López Urdiales. Endocrinólogo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Jennifer Milla Terarrosa. Médica paliativista. Servicio de Cuidados Paliativos. ICO-L'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat.

Robert Montal Roura. Oncólogo médico. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncóloga Radioterápica. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Mireia Riba Solé. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Elisabet Romero Gangonells. Dietista-Nutricionista. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Tamara Saurí. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Jordi Trilla. Oncólogo Radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus.

Carolina Valdivia Vadell. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

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

Coordinación

Olalla Montero Pérez. Coordinadora del proyecto ICO-ICSPraxis. Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. ICO.

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

Soporte editorial

Marta Fontanet Bassas. Soporte técnico y de gestión. Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Colaboradores

Cristina Domínguez Gadea. Dietista-nutricionista. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

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

Grupo de Diagnóstico por la imagen

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

Red de Atención Farmacéutica

Miembros:

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

Revisores externos

Maria Alsina Maqueda. Oncóloga médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Navarra. Navarra.

Miguel Ángel Berenguer Francés. Oncólogo Radioterápico. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Hospital Vithas Consuelo. Genesis Care Valencia. Valencia.

Responsables del Área de Evidencia

Francesc Soler Rotllant. Dirección del Servicio de Farmacia. Institut Català d'Oncologia.

Ricard Mesía Nin. Dirección del Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia.

Josep Taberner. Dirección del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsables de Dirección

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

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

Xavier Grau Cat. Director clínico. Red ICO-Badalona. Institut Català d'Oncologia.

Jordi Rubió Casadevall. Director Clínico. Red ICO-Girona. Institut Català d'Oncologia.

Conflicto de intereses

Los autores han realizado una declaración de conflictos de intereses.

No ha habido ninguna financiación externa y las entidades que financian el ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

Fuentes consultadas	Enlaces
National Guideline Clearinghouse	National Guideline Clearinghouse
Guíasalud	Guíasalud
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 datos

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

Metodología de revisión sistemática de la evidencia científica y gradación de la evidencia

Las distintas preguntas clínicas de la patología se distribuyen entre los autores.

En general, se prefiere clasificar los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas: una que describe el nivel de evidencia científica y otra, el grado de recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO⁸

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

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto en cuanto a la eficacia, con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado en cuanto a la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o cuando el beneficio no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional.
D	Nivel de evidencia moderado (o evidencia no consistente) en cuanto a la eficacia, con falta de eficacia o un resultado final adverso. Generalmente no recomendado.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) en cuanto a la eficacia, con falta de eficacia o resultado final adverso. No se debe recomendar.

Abreviaciones

Abreviación	Descripción
5-FU	Fluorouracilo
ACRG	<i>Asian Cancer Research Group</i>
ADC	Conjugados anticuerpo-fármaco
AF	Ácido folínico
ASPEN	Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral
BED	Dosis biológica equivalente
CAPOX	Capecitabina + oxaliplatino
CG	Cáncer gástrico
CGm	Cáncer gástrico metastásico
CLDN18.2	Claudina 18.2
CPS	Puntuación positiva combinada
TPF	Docetaxel + cisplatino + 5-FU
dMMR	Deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN
DR	Duración de la respuesta
ECF	Epirrubicina + cisplatino + 5-FU
ECX	Epirrubicina + cisplatino + capecitabina
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EOC	Epirrubicina + oxaliplatino + capecitabina
EOF	Epirrubicina + oxaliplatino + 5-FU
EOX	Epirrubicina + oxaliplatino + capecitabina
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo
FGS	Fibrogastroscofia
FISH	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
FLO	5-FU + leucovorina (ácido folínico) + oxaliplatino
FLOT	5-FU + leucovorina (ácido folínico) + oxaliplatino + docetaxel
FLP	Ácido folínico + cisplatino
FOLFIRI	5-FU + leucovorina (ácido folínico) + irinotecán
FOLFOX	5-FU + leucovorina + oxaliplatino
FP	5-FU + Cisplatino
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal
GLIM	<i>Global Leadership Initiative on Malnutrition</i>
GPC	Guías de Práctica Clínica
IC	Infusión continua
ICI	Inhibidores de puntos de control inmunitario
IF	Irinotecán + 5-FU

Abreviaciones

Abreviación	Descripción
IHQ	Inmunohistoquímica
IMC	Índice de masa corporal
IQ	Intervención quirúrgica
ITT	Intención de tratar
LA	Localmente avanzado
LNR	Ratio de afectación ganglionar
MMR	Reparación de errores de apareamiento del ADN
MSI	Inestabilidad de microsatélites
MSI-H	Inestabilidad de microsatélites alta
MSI-L	Inestabilidad de microsatélites baja
MST	<i>Malnutrition Screening Tool</i>
MTS	Mejor tratamiento de soporte
MUST	<i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPA	Porcentaje de concordancia global
P	Panitumumab
PD-L1	Ligando 1 de muerte programada
PET-TC	Tomografía computarizada por emisión de positrones
PLF	Cisplatino + leucovorina + 5-FU
QT	Quimioterapia
QTRT	Quimiorradioterapia
RC	Respuesta completa
RPc	Respuesta patológica completa
RPm	Respuesta patológica mayor
RT	Radioterapia
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia global
SLA	Supervivencia libre de acontecimientos
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNS	Sistema Nacional de Salud
SOX	S-1 + oxaliplatino
SOXRT	SOX + QTRT
SP	Estado funcional

Abreviaciones

Abreviación	Descripción
TAP	Positividad del área tumoral
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TCMD	Tomografía computarizada multidetector
T-DXd	Trastuzumab deruxtecán
TFOX	Docetaxel + 5-FU + oxaliplatino
TRG	Tasa de respuesta global
TRO	Tasa de respuesta objetiva
UE	Unión Europea
UGE	Unión gastroesofágica
UGEm	Unión gastroesofágica metastásica
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
USE	Ultrasonografía endoscópica
VEB	Virus de Epstein-Barr
XP	Capecitabina + cisplatino
XPRT	Capecitabina + cisplatino, seguido de radioterapia

Índex

A. Introducció	15
B. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico	19
B.1 Tratamiento neoadyuvante.....	19
B.2 Tratamiento adyuvante.....	26
B.2.1 Quimioterapia e inmunoterapia adyuvante	26
B.2.2 Quimiorradioterapia adyuvante.....	27
B.3 Tratamiento del cáncer gástrico avanzado y metastásico	34
B.3.1 Tratamiento de primera línea	34
B.3.2 Tratamiento de segunda línea y posteriores	63
B.4 Radioterapia paliativa.....	75
B.4.1 Conceptos básicos de la radioterapia paliativa	75
B.4.2 Evidencia científica	76
B.4.3 Escalada de dosis	77
B.4.4 Dosis única.....	78
C. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer de la unión gastroesofágica	85
C.1 Quimiorradioterapia radical.....	85
C.2 Quimiorradioterapia neoadyuvante	88
C.3 Quimioterapia perioperatoria.....	91
C.4 Quimioinmunoterapia adyuvante.....	94
C.5 Enfermedad avanzada.....	95
D. Poblaciones especiales	96
D.1 Inestabilidad de microsatélites y deficiencia del sistema de reparación del ADN	96
E. Soporte nutricional	99
E.1 Cribado nutricional.....	99
E.2 Valoración nutricional	100
E.3 Intervención nutricional	101
E.3.1 Tipo de intervención nutricional.....	102
E.3.2 Intervención nutricional según la intención del tratamiento.....	104
F. Cuidados de Enfermería	106
G. Cuidados Paliativos	108
G.1 Carga sintomática y tratamientos	108
G.1.1 Obstrucción gástrica.....	108
G.1.2 Hemorragia digestiva	109
G.1.3 Ascitis maligna	110
G.1.4 Dolor.....	110
G.1.5 Planificación anticipada de cuidados y situación de final de vida.....	110

Anexo I. Esquemas de tratamiento	112
Anexo II. Seguimiento	115
Anexo III. Estadificación según UICC-TNM 8.ª edición	116
Anexo IV. Nutriscore	120
Anexo V. Criterios GLIM.....	121
Anexo VI. Soporte nutricional en el CG y de la UGE	122
Anexo VII. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados	123
Anexo VIII. Tomografía computarizada multidetector y PET-TC.....	124
Bibliografía.....	126

A. Introducción

Generalidades sobre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica

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

El adenocarcinoma constituye más del 90 % de los casos de CG y de UGE. Otros tipos histológicos menos frecuentes son el linfoma, el tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), el tumor carcinoide y, con menor frecuencia, el carcinoma escamoso, el carcinoma de célula pequeña y el leiomioma.

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

- 1) **Tipo intestinal:** está relacionado con factores ambientales como *Helicobacter pylori*, y con lesiones precursoras que incluyen gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma *in situ* y, finalmente, carcinoma invasivo.
- 2) **Tipo difuso:** predomina en las mujeres y es más frecuente en pacientes jóvenes. Presenta un comportamiento más agresivo y, a diferencia del tipo intestinal, no suele desarrollarse sobre lesiones precursoras. Tiene una asociación familiar y genética, con una fuerte correlación con el grupo sanguíneo A.

Además de la clasificación de Lauren, se han propuesto otras clasificaciones histopatológicas más modernas para el CG. La más utilizada actualmente es la clasificación de la OMS (2010), que divide el CG en cinco subtipos principales según el patrón histológico predominante: adenocarcinoma tubular, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma pobremente cohesivo, carcinoma con células en anillo de sello y otros carcinomas indiferenciados.¹⁰ De estos subtipos, los dos primeros se incluyen dentro del subtipo intestinal, mientras que los dos últimos corresponden al subtipo difuso según la clasificación de Lauren, y la histología mucinosa puede encontrarse tanto en el tipo intestinal como en el difuso.

Estas clasificaciones histopatológicas son ampliamente utilizadas, pero no permiten identificar qué pacientes se beneficiarán de una terapia o estrategia determinada. En este sentido, considerando que el CG es una enfermedad muy heterogénea desde el punto de vista molecular, en los últimos años se han realizado importantes esfuerzos para su clasificación molecular.

Los trabajos del grupo *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), publicados en 2014, y del grupo *Asian Cancer Research Group* (ACRG), publicados en 2015, constituyen las contribuciones más relevantes en este ámbito.¹¹⁻¹²

La clasificación de TCGA divide el CG en cuatro subtipos moleculares: tumores positivos para virus de Epstein-Barr (VEB), inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés), genómicamente estable (GS, por sus siglas en inglés) e inestabilidad cromosómica (CIN, por sus siglas en inglés).

Estos cuatro subtipos están representados en todo el estómago, aunque con frecuencia variable. El grupo más frecuente es el subtipo CIN, que representa hasta el 50 % de las muestras. Este subtipo presenta una marcada aneuploidía, frecuentes amplificaciones focales de receptores tirosina quinasa y alteraciones del ciclo celular como características principales. En este subtipo se encuentran los pacientes HER2 positivos. Cabe destacar que en el estudio del TCGA sobre cáncer de esófago se ha observado que el adenocarcinoma del esófago distal y de la UGE presenta características moleculares similares a las del subtipo CIN del CG.¹³

Así pues, desde el punto de vista molecular, el cáncer de la UGE puede valorarse de forma equivalente al CG. Sin embargo, desde el punto de vista anatómico-quirúrgico la UGE representa un área independiente, con territorios específicos de drenaje linfático. Por este motivo, el manejo y el tratamiento del cáncer de UGE localmente avanzado (LA) resecable difieren parcialmente de los del CG, aunque son similares en el caso de la enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica.

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

- **Tipo I:** adenocarcinoma del esófago distal, que suele aparecer en un esófago de Barrett y puede infiltrar la UGE desde proximal. Se localiza entre 1 y 5 cm por encima de la UGE. Teóricamente se origina en el epitelio glandular esofágico o en áreas de metaplasia intestinal. La prevalencia de esófago de Barrett en pacientes con tumores tipo I es mayor que en los tipos II y III.
- **Tipo II:** se trata del verdadero adenocarcinoma del cardias, que se origina en el epitelio cardial. Se localiza entre 1 cm proximal y 2 cm distales a la UGE. Algunos estudios indican que las características del tipo II son más similares a las del tipo III.
- **Tipo III:** adenocarcinoma subcardial que infiltra la UGE y se localiza entre 2 y 5 cm por debajo de la UGE. Se origina en la mucosa gástrica y se asocia a la infección por *Helicobacter pylori* y a la gastritis atrófica.

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

Actualmente, las guías de la *Union for International Cancer Control* (UICC) y la 8.ª edición del TNM15 recomiendan que en los tumores Siewert I y II (tumores cuyo epicentro se encuentra dentro de los 2 cm proximales al cardias) se utilice el sistema de estadificación del cáncer de esófago, mientras que en los tumores Siewert III (tumores cuyo epicentro se sitúa a más de 2 cm distales de la UGE) se utilice el sistema de estadificación del cáncer gástrico.

El diagnóstico es anatomopatológico y se basa en la realización de una fibrogastroscoopia (FGS) con toma de biopsias. Para la estadificación se requiere una TCMD toracoabdominopélvica. Debe realizarse una endoscopia (USE) cuando pueda condicionar un cambio en la estrategia terapéutica, especialmente en estadios más precoces o cuando existan dudas en la valoración mediante TCMD. La estadificación tumoral se establece según la clasificación TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis).

Si el diagnóstico corresponde a un tumor de la UGE Siewert I o II, y dado que su patrón de diseminación y su tratamiento son similares a los del cáncer de esófago, el estudio debe completarse con una tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC).

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

Antes de valorar cualquier tratamiento oncoespecífico se debe realizar una analítica con hemograma y estudio de la función renal y hepática, además de la determinación de marcadores tumorales (CEA, CA19.9 y, opcionalmente, CA72.4).

La intervención quirúrgica (IQ) del CG con intención curativa implica una resección R0 que incluye la exéresis en bloque del tumor con márgenes libres y una linfadenectomía completa. La técnica de elección para la reconstrucción del tránsito digestivo es la Y de Roux.

Los criterios de reseabilidad o irreseabilidad en el CG localmente avanzado candidato a IQ neoadyuvante son los siguientes:

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

En cuanto a los márgenes libres de seguridad, según la última actualización europea de la guía ESMO 2022 para el tratamiento quirúrgico del cáncer, en los tumores localmente avanzados ($T \geq 2$), se recomienda una distancia mínima entre el tumor y la línea de sección de 3 cm en histología intestinal y de 5 cm en adenocarcinomas de tipo difusos.¹⁵

De acuerdo con estas modificaciones se recomienda practicar una gastrectomía total en los siguientes casos:

1. Tumores localizados a menos de 5 cm del cardias.
2. Presencia de adenopatías patológicas en el grupo ganglionar 10, que obliguen a realizar una esplenectomía para completar la linfadenectomía.

En las situaciones restantes se recomienda practicar una gastrectomía subtotal.

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

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

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

Por último, debe tenerse en cuenta que diversos tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes se han incorporado al tratamiento quirúrgico con el objetivo de mejorar los resultados oncológicos.

B. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico

El tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico debe incluir una valoración integral en el seno de un comité multidisciplinar. En cualquier escenario clínico, debe evaluarse siempre la posible inclusión del paciente en un ensayo clínico.

B.1 Tratamiento neoadyuvante

En la enfermedad potencialmente resecable se han estudiado diferentes estrategias de tratamiento sistémico complementarias a la cirugía, es decir, tratamiento neoadyuvante, como la QT con o sin RT en el contexto perioperatorio.

Las ventajas esperadas del tratamiento neoadyuvante incluyen la reducción del volumen tumoral, lo que puede facilitar una cirugía más eficaz, con una mayor proporción de resecciones completas y la posibilidad de aplicar técnicas quirúrgicas más conservadoras, así como un mejor control de la enfermedad a distancia que permita reducir el riesgo de aparición de metástasis.

Actualmente, los estudios disponibles en el contexto neoadyuvante muestran un mayor porcentaje de resecciones completas, lo que se asocia a un incremento de la supervivencia y a un aumento del tiempo hasta la recaída. En relación con la tolerancia, los diferentes estudios han observado que el tratamiento neoadyuvante es bien tolerado y no se asocia a un aumento de la morbimortalidad operatoria.

Varios estudios de fase III han demostrado que la QT puede incrementar la resecabilidad en pacientes con adenocarcinoma gástrico, incluso en aquellos casos previamente considerados irresecables, con medianas de supervivencia a dos y tres años superiores a las observadas en los controles históricos.¹⁶⁻¹⁸

En el contexto del tratamiento neoadyuvante, el estudio MAGIC fue el primer ensayo de fase III que exploró el beneficio de la QT perioperatoria en el adenocarcinoma gástrico y de la UGE.¹⁹ Un total de 503 pacientes fueron aleatorizados a recibir la combinación de epirrubicina, cisplatino y 5-FU (ECF) por 3 ciclos antes y después de la cirugía, en comparación con cirugía sola. En el grupo tratado con QT perioperatoria se observaron mejoras estadísticamente significativas en la tasa de resecciones curativas, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), sin incremento de las complicaciones quirúrgicas.

Un año más tarde, el grupo francés ACCORD, en el estudio FFCD 9703, también publicó los beneficios de la QT perioperatoria con 5-FU y cisplatino frente a la cirugía sola, con mejoras en la SLP y la SG en pacientes con enfermedad gástrica resecable.^{20,21}

En 2019 se publicaron los resultados del esquema que actualmente se ha establecido como estándar: el esquema FLOT (5-FU + leucovorina [ácido folínico] + oxaliplatino + docetaxel). La QT perioperatoria con FLOT mejora de forma significativa la SLP y la SG en pacientes con CG potencialmente resecable en comparación con el tratamiento estándar previo con ECF o epirrubicina, cisplatino y capecitabina (ECX).

El estudio FLOT4 es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y de fase III realizado en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable (cT2-4/cualquier N o cualquier T/cN+).²² Se reclutaron un total de 716 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos preoperatorios y 3 posoperatorios de ECF/ECX (360 pacientes) o 4 ciclos preoperatorios y 4 posoperatorios de FLOT (356 pacientes). El 91 % y el 37 % de los pacientes tratados con ECF/ECX, y el 90 % y el 46 % de los tratados con FLOT, completaron el tratamiento preoperatorio y posoperatorio previstos, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 43 meses, la mediana de SG fue de 35 meses con ECF/ECX y de 50 meses con FLOT (HR = 0,77; IC95%: 0,63-0,94; $p = 0,012$). La SG a 3 años fue del 48 % para ECF/ECX y del 57 % para FLOT. El esquema FLOT también mejoró de forma significativa la SLP ($p = 0,004$), con una mediana de 30 meses frente a 18 meses con ECF/ECX. En cuanto a las complicaciones perioperatorias, fueron similares en ambos brazos. Se observaron más casos de náuseas y vómitos de grado 3-4 con ECF/ECX y más casos de neutropenia de grado 3-4 con el esquema FLOT.

En el caso de los tumores T2N0, en el estudio FLOT4 se reporta globalmente un 14 % de tumores T2 y un 22 % de pacientes N0, por lo que no queda claramente definido el porcentaje de pacientes T2N0. En el estudio MAGIC se incluyeron pacientes a partir de estadio II (T2N0 corresponden al estadio IB).¹⁹ Se trata de un subgrupo de pacientes pequeño. En las guías europeas publicadas en 2024 se recomienda la neoadyuvancia en tumores T2N0, por lo que se recomienda valorar su indicación de forma individualizada en un comité multidisciplinar.¹⁵

En 2024 se publicaron los resultados del estudio TOPGEAR, un ensayo aleatorizado de fase III que evaluó si la quimiorradioterapia (QTRT) preoperatoria mejoraba los resultados en pacientes con CG y de la UGE.²³ Un total de 574 pacientes fueron aleatorizados a recibir QTRT preoperatoria (ECF/ECX o FLOT más 45 Gy) o QT perioperatoria sola (ECF/ECX o FLOT). Aunque un mayor porcentaje de pacientes en el grupo tratado con QTRT preoperatoria alcanzó una respuesta patológica completa (RPC), en comparación con el grupo de QT perioperatoria, la adición de QTRT preoperatoria a la QT perioperatoria no mejoró la SLP ni la SG en comparación con la QT perioperatoria sola. La mediana de SG fue de 46 meses en el grupo tratado con QTRT preoperatoria y de 49 meses en el grupo tratado con QT perioperatoria (HR = 1,05; IC95%: 0,83-1,31), y la mediana de SLP fue de 31 y 32 meses, respectivamente. La tasa de supervivencia a 5 años fue de aproximadamente del 45 % en ambos grupos. Por lo tanto, ante estos datos no se recomienda de forma rutinaria añadir RT a la QT perioperatoria.

En cuanto al papel de la inmunoterapia en el tratamiento perioperatorio, con los datos actuales se prevé que en un futuro próximo los inhibidores de punto de control inmunitario (ICI) se incorporen al esquema FLOT.

El estudio DANTE, un ensayo de fase II/III, demostró que la adición de atezolizumab a la QT FLOT en pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico resecable aumentó la tasa de RPC y mejoró la reducción tumoral.²⁴ En la fase II, que incluyó 295 pacientes (146 tratados con FLOT más atezolizumab y 149 tratados con FLOT solo), se observó una tasa de RPC significativamente mayor en el grupo tratado con FLOT más atezolizumab (24 % frente al 15 %, $p = 0,032$), especialmente en subgrupos con alta expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10 : 33 % vs. 12 %) y tumores con inestabilidad de microsatélites (63 % vs. 27 %).

Asimismo, se observó una mayor tasa de reducción tumoral, con mayor frecuencia de estadios ypT0 (23 % frente al 15 %, $p = 0,044$), ypN0 (68 % frente al 54 %, $p = 0,012$) y ypT0-T2 (61 % frente al 48 %, $p = 0,015$). La seguridad fue comparable entre los grupos, sin aumento significativo de la morbilidad quirúrgica (45 % frente al 42 %) ni de la mortalidad a 60 días (3 % frente al 2 %). Estos resultados sugieren que atezolizumab potencia la regresión tumoral en este contexto, aunque la fase III del estudio sigue en marcha para evaluar el posible beneficio en supervivencia.

El estudio de fase III KEYNOTE-585 comparó el tratamiento perioperatorio con pembrolizumab más QT (doblete basado en cisplatino o esquema FLOT tras una enmienda posterior del protocolo) frente a placebo más QT en pacientes con CG o de la UGE resecable.²⁵

En un análisis intermedio presentado recientemente de la cohorte principal del ensayo (804 pacientes), que recibió un doblete basado en cisplatino en combinación con pembrolizumab o placebo, la adición de pembrolizumab a la QT perioperatoria mejoró significativamente la tasa de RPc, en comparación con el estándar de tratamiento, con una diferencia absoluta del 10,9 % (12,9 % frente a 2,0 %; $p < 0,00001$). Sin embargo, el beneficio observado en la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) (44,4 frente a 25,3 meses; HR = 0,81; IC95%: 0,67-0,99; $p = 0,0198$) no alcanzó el umbral establecido de significación estadística ($p = 0,0178$) para este análisis intermedio.

Existe un tercer ensayo en esta población, el estudio MATTERHORN, un ensayo clínico de fase III, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 948 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable en estadios II-IVA. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir durvalumab o placebo en combinación con el esquema FLOT.²⁶⁻²⁷ El tratamiento consistió en 8 ciclos de FLOT (4 antes de la cirugía y 4 después), combinados con durvalumab o placebo cada 4 semanas, seguidos de 10 ciclos adicionales de durvalumab o placebo en monoterapia.

Los objetivos primarios del estudio fueron la SLA, mientras que la SG y la RPc se definieron como objetivos secundarios.

El estudio fue positivo para su objetivo primario, demostrando una mejoría estadísticamente significativa en la SLA a dos años, del 67,4 % en el grupo tratado con durvalumab frente al 58,5 % en el grupo placebo (HR = 0,71; IC95%: 0,58-0,86; $p < 0,001$). Además, se observó un aumento significativo en la tasa de RPc (19,2 % frente a 7,2 % en los grupos de durvalumab y placebo, respectivamente; RR = 2,69; IC95%: 1,86-3,9).

La tasa de SG con una mediana de seguimiento de 43 meses se presentó en ESMO 2025 con un 68,6 % de pacientes vivos en la rama de FLOT + durvalumab frente al 61,9 % en la rama estándar con un HR = de 0,78 (IC95%: 0,63-0,96); $p = 0,021$.

En cuanto a la tolerancia y seguridad, el perfil observado fue consistente con el de cada agente por separado, lo que indica que la combinación no incrementó de forma relevante la toxicidad. Se registró una mayor incidencia de acontecimientos adversos (AA) inmunomediados en el grupo tratado con durvalumab (23,2 %) en comparación con el grupo placebo (7,2 %), lo cual es esperable dado su mecanismo de acción.

Dados los beneficios en supervivencia observados en pacientes HER-2 positivos con la adición de trastuzumab a la QT en enfermedad metastásica, se diseñó el estudio de fase II INNOVATION, que evalúa QT perioperatoria sola o combinada con trastuzumab, o con trastuzumab más pertuzumab, en pacientes con CG o de la UGE HER-2 positivo resecable (estadios IB-III).²⁸ El estudio incluyó 172 pacientes, asignados a tres grupos: QT en monoterapia (n = 35), QT más trastuzumab (n = 67) y QT más trastuzumab y pertuzumab (n = 70). Inicialmente la QT consistió en cisplatino y capecitabina, aunque posteriormente se modificó a FLOT tras la publicación de los resultados del estudio FLOT4. Tras 4,3 años de seguimiento, los resultados presentados en ASCO-GI 2025 mostraron que la adición de trastuzumab se asoció a una ligera mejoría en la SLP y SG, aunque sin alcanzar significación estadística, mientras que la adición de pertuzumab se asoció a peores resultados. Por lo tanto, esta combinación no se recomienda.

Estos resultados pueden contextualizarse con los del estudio de fase II PETRARCA, que sugieren que la combinación de trastuzumab y pertuzumab podría ser excesivamente tóxica en el contexto del tratamiento perioperatorio del CG. Sin embargo, se han comunicado resultados preliminares prometedores con la combinación de FLOT más trastuzumab y pembrolizumab en este mismo contexto. Sin embargo, se han reportado resultados preliminares esperanzadores con la combinación de FLOT + trastuzumab + pembrolizumab en este contexto.²⁹

Algunos de los pacientes pueden presentar inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), lo que implica consideraciones específicas en su manejo que se recogen en el apartado D. Poblaciones especiales.

Recomendación

Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión del paciente en un ensayo clínico como primera opción.

Los pacientes con tumores T2N0 (estadio IB) deben valorarse de forma individualizada, teniendo en cuenta la comorbilidad para indicar tratamiento neoadyuvante.

Los pacientes con tumores localmente avanzados según las pruebas de imagen o la evaluación endoscópica (cT3-T4 o N+) son candidatos a quimioterapia neoadyuvante:

- **Primera elección:** FLOT x 4 ciclos antes y después de la cirugía (*nivel de evidencia IA*).
- **Alternativa en pacientes no candidatos a recibir un triplete de quimioterapia debido a edad avanzada o comorbilidades:** cisplatino + 5-FU (*nivel de evidencia IA*) o carboplatino + 5-FU en ciclos de 21 días (*nivel de evidencia IB*).

En pacientes con tumores MSI-H, debe considerarse cirugía directa (*nivel de evidencia VB*), excepto en aquellos casos en los que sea necesario un *downstaging* tumoral (reducción del estadio tumoral) para garantizar una resección R0, en los que debe valorarse tratamiento con FLOT (*nivel de evidencia VB*).

Tabla 1. Tratamiento perioperatorio

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
27	Janjigian Y, et al. <i>Future Oncol.</i> 2022 MATTERHORN	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico CG/UGE resecable	900	FLOT + durvalumab (2 ciclos pre-CIR y 2 ciclos post-CIR, seguido de 10 ciclos de durvalumab solo) vs. FLOT + placebo (2 ciclos pre-CIR y 2 ciclos post-CIR, seguido de 10 ciclos de placebo solo)	Objetivo primario					
					Tasa SLA a 2 años	67,4 %	58,5 %	< 0,001	0,71 (0,58–0,86)	
					Objetivo secundario					
					Tasa SG a 2 años	75,7 %	70,4 %	0,03 (NS)	Meses 0–12 (0,99 [0,7–1,39]) Meses 12 en adelante (0,67 [0,5–0,9])	
24	Lorenzen S, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2023 DANTE/IKF-s633	Fase II/III, aleatorizado, multicéntrico, abierto CG/UGE resecable	295	FLOT + atezolizumab (4 ciclos pre-CIR y 4 ciclos post-CIR, seguido de 8 ciclos de atezolizumab solo (n = 146)) vs. FLOT (4 ciclos pre-CIR y 4 ciclos post-CIR (n = 149))	Objetivo primario					De momento, se dispone de los resultados del estudio de fase II. La variable principal del estudio era la SLP. Al convertirse en estudio de fase III (con n = 556, incluyendo pacientes del estudio de fase II) la variable principal cambió a SLE y la variable principal de fase II pasó a ser exploratoria, utilizando variables de patología quirúrgica.
					SLE	ND	ND			
					Objetivos secundarios: estudio de fase II					
					% RO	96 %	95 %			
	% R _{Pc}	24 %	15 %	0,032						

Tabla 1. Tratamiento perioperatorio

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
25	Shitara K, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2024 KEYNOTE-585	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo CG/UGE LA, resecable	804	QT + pembrolizumab (3 ciclos pre-CIR y 3 ciclos post-CIR, seguido de 11 ciclos de pembrolizumab solo) (n = 402) vs. QT + placebo (3 ciclos pre-CIR y 3 ciclos post-CIR, seguido de 11 ciclos de placebo solo) (n = 402)	Objetivos primarios (cohorte principal)					QT: doblete basado en platino. Después de enmienda, se añade cohorte nueva: FLOT + pembrolizumab /placebo (n = 203)
					% RPC	12,9 %	2 %	< 0,00001		
					SLE (meses)	44,4	25,3	0,0198	0,81 (0,67–0,99)	
					SG (meses)	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, aleatorizado, multicéntrico, abierto CG/UGE resecable	574	QT (2-3 ciclos + RT pre-CIR y 3-4 ciclos post-CIR) (n = 286) vs. QT (3-4 ciclos pre-CIR y 3-4 ciclos post-CIR) (n = 288)	Objetivo primario					Antes de 2017, la QT era ECF o ECX. Tras los resultados del FLOT4 (2017), el protocolo del ensayo se modificó para incluir FLOT. Dos tercios de pacientes de cada grupo recibieron ECF o ECX y un tercio recibió FLOT.
					SG (meses)	46	49	NS	1,05 (0,83–1,31)	
					Objetivos secundarios					
					SLP (meses)	31	32	NS	0,98 (0,79–1,22)	
				% R0	92 %	88 %				

Tabla 1. Tratamiento perioperatorio

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	HR (IC95%)		
28	Wagner AD, et al. Sesión de comunicaciones orales (ASCO-GI 2025) EORTC-1203-GITC "INNOVATION"	Fase II, aleatorizado, multicéntrico, abierto, CG/UGE resecable HER2 positivo	172	QT (pre-CIR y post-CIR) (n = 35) vs. QT + T (pre-CIR y post-CIR, seguido de T hasta completar 17 ciclos) (n = 67) vs. QT + T + P (pre-CIR y post-CIR, seguido de T + P hasta completar 17 ciclos) (n = 70)	Objetivos primarios				Aleatorización 1:2:2 La QT fue inicialmente cisplatino + 5-FU /capecitabina 3 ciclos pre-CIR y 3 ciclos post-CIR. Tras resultados del estudio FLOT4, el protocolo fue modificado para pacientes europeos. La QT cambió a 4 ciclos de FLOT, con FOLFOX o CAPOX como alternativa para pacientes no elegibles para FLOT. Los pacientes de Asia continuaron con la QT inicial.	
					% Rpm (después de la enmienda)	33,3 %	53,3 %	37,9 %		
					% Rpm (antes de la enmienda)	8,3 %	16,7 %	12,5 %		
					Objetivos secundarios					
					SLP a 3 años	63,6 %	64,7 %	50,4 %		QT vs. QT + T: 0,88 (IC90%: 0,51–1,53)
					SLP a 5 años	51,9 %	61 %	47,9 %		QT vs. QT+T+P: 1,40 (IC90%: 0,82–2,37)
					SG a 3 años	75,6 %	76,9 %	65,2 %		QT vs. QT + T: 0,89 (0,42–1,88)
					SG a 5 años	60,5 %	67,5 %	62,6 %		QT vs. QT + T + P: 1,29 (0,62–2,66)

CAPOX: capecitabina + oxaliplatino; **CG:** cáncer gástrico; **CIR:** cirugía; **ECF:** epirrubicina, cisplatino, **5-FU;** **ECX:** epirrubicina, cisplatino, capecitabina; **FLOT:** docetaxel, oxaliplatino, 5-FU/leucovorina; **FOLFOX:** leucovorina + 5-FU + oxaliplatino; **5-FU:** 5-fluorouracilo; **LA:** localmente avanzado; **ND:** no disponible; **NS:** no significativo; **P:** pertuzumab; **QT:** quimioterapia; **RO:** resección completa; **RPC:** respuesta patológica completa; **RPm:** respuesta patológica mayor; **RT:** radioterapia; **SG:** supervivencia global; **SLE:** supervivencia libre de enfermedad; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **T:** trastuzumab; **UGE:** cáncer unión gastroesofágica.

B.2 Tratamiento adyuvante

La cirugía es el tratamiento de elección en el CG localizado. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, aproximadamente el 60 % de los pacientes sometidos a cirugía presentan recaída.

Con el objetivo de mejorar estos resultados, se ha investigado la eficacia del tratamiento complementario mediante QT, RT o la combinación de ambas (QTRT).

Un factor limitante del tratamiento adyuvante es la situación clínica del paciente tras la cirugía. En pacientes frágiles, debido a la edad, las comorbilidades o el estado funcional (PS, por sus siglas en inglés), puede no ser posible administrar tratamiento adicional después de la intervención quirúrgica.

B.2.1 Quimioterapia e inmunoterapia adyuvante

Los resultados de dos estudios asiáticos de fase III han demostrado el beneficio de la QT adyuvante, y sus resultados se han extrapolado parcialmente a otras poblaciones.

El estudio asiático CLASSIC demostró la eficacia del tratamiento adyuvante con 8 ciclos de CAPOX (combinación de capecitabina + oxaliplatino) frente a observación después de gastrectomía con linfadenectomía D2, mostrando un beneficio significativo en SLP.^{16,18,30,31} La SG estimada a 5 años fue del 78 % (IC95%: 74–82) en los pacientes tratados con QT frente al 69 % (IC95%: 64–73) en el grupo de observación.

El estudio ACTS-GC demostró la superioridad de la fluoropirimidina oral S-1 (tegafur [profármaco de 5-FU], gimeracilo [5-cloro-2,4-dihidropirimidina] y oxonato de potasio) en pacientes japoneses con CG localmente avanzado sometidos a linfadenectomía D2.³² El estudio se cerró prematuramente porque se observaron diferencias significativas en la SG entre los grupos de estudio. Los datos de seguimiento mostraron una SG a 3 años del 80,1 % en el grupo con S-1 frente al 70,1 % en el grupo tratado únicamente con cirugía. Actualmente, no existen estudios que comparen directamente CAPOX frente a S-1.

Se han publicado diversos metanálisis sobre el efecto de la QT adyuvante en el CG, que muestran un beneficio modesto en la SG para los pacientes que reciben QT posoperatoria frente a cirugía sola, especialmente en pacientes con afectación ganglionar y en aquellos tratados con esquemas basados en 5-FU.³³⁻³⁵

En población occidental, salvo el estudio liderado por el oncólogo catalán Dr. Lluís Cirera, publicado en el *Journal of Clinical Oncology* en 1999, que mostró superioridad de la QT adyuvante con mitomicina y tegafur, no existen estudios recientes bien diseñados y con suficiente poder estadístico que demuestren un beneficio claro en supervivencia.³⁶

Un estudio de cohorte observacional multicéntrico internacional presentado en ESMO 2024 (SPACE-FLOT) sugirió que la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante con FLOT podría predecir la eficacia terapéutica de FLOT adyuvante, observándose beneficio principalmente en los pacientes con respuesta parcial.³⁷

Por otro lado, la inmunoterapia adyuvante tras QT neoadyuvante no ha demostrado beneficio clínico.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo de fase II VESTIGE, que evaluó el papel de la inmunoterapia adyuvante en pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico operados tras QT preoperatoria con alto riesgo de recurrencia (ypN+ y/o R1).³⁸

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas) más ipilimumab (1 mg/kg intravenoso cada 6 semanas) durante un año frente a QT adyuvante (mismo esquema utilizado en neoadyuvancia). El objetivo primario fue la SLE, mientras que los objetivos secundarios incluyeron SG, tasas de recurrencia y seguridad.

El ensayo se interrumpió por futilidad en los resultados. Tras una mediana de seguimiento de 25,3 meses, la mediana de SLE fue de 11,4 meses (IC95%: 8,4–16,8) en el grupo tratado con nivolumab + ipilimumab frente a 20,8 meses (IC95%: 15,0–29,9) en el grupo tratado con QT, con HR = 1,55 (IC95%: 1,07–2,25; $p = 0,99$).³⁸

El ensayo ATTRACTION-5 es un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 96 hospitales de Japón, Corea del Sur, Taiwán y China.³⁹ Incluyó 755 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE en estadio IIIA-C, sometidos a gastrectomía con linfadenectomía D2, con disponibilidad de tejido tumoral para el análisis de PD-L1.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir QT (S-1 o capecitabina + oxaliplatino) con o sin nivolumab 360 mg cada 3 semanas. El objetivo primario fue la supervivencia libre de recaída (SLR). Con una mediana de seguimiento de 49,1 meses, la SLR a 3 años fue del 68,4 % (IC95%: 63,0–73,2) en el grupo de nivolumab más QT y del 65,3 % (IC95%: 59,9–70,2) en el grupo placebo más QT (HR = 0,90; IC95%: 0,69–1,18; $p = 0,44$).

Por lo tanto, no se ha demostrado beneficio al añadir inmunoterapia (nivolumab o nivolumab + ipilimumab) a la QT adyuvante.

B.2.2 Quimiorradioterapia adyuvante

Si se analiza la evolución de los pacientes con CG, se observa que aproximadamente el 60 % presentan una recaída y, de estos, alrededor del 30 % corresponden a recaídas exclusivamente locorreionales, incluso tras una cirugía realizada con intención curativa.⁴⁰

En el ensayo de fase III INT-0116 (SWOG 9008), publicado en 2001, se evaluó el impacto en la SG de la QTRT adyuvante administrada tras la cirugía en pacientes con tumores gástricos y de la UGE, en comparación con cirugía sola. Se incluyeron 582 pacientes con CG o tumores de la UGE en estadios IB-IV. Los resultados mostraron que tanto la SG como la SLR fueron superiores en los pacientes que recibieron tratamiento combinado posoperatorio.⁴¹

En 2012 se publicó un reanálisis de este estudio con un seguimiento de 10 años, que confirmó la persistencia del beneficio del tratamiento quimiorradioterápico posoperatorio en la mejora de la SG, con HR = 1,32 (IC95%: 1,10–1,60; $p = 0,0046$), así como en la SLR, con HR = 1,51 (IC95%: 1,25–1,83; $p < 0,001$). Este beneficio fue más evidente en los pacientes con tumores T3-4 y/o N+. No obstante, deben destacarse dos aspectos del estudio: solo el 10 % de los pacientes habían sido sometidos a una linfadenectomía D2 y la mejoría en la supervivencia no se observó en los pacientes con tumores difusos pobremente diferenciados.⁴²

El objetivo del estudio CALGB 80101 (Alliance) fue evaluar un esquema de QT más eficaz que el 5-FU + LV utilizado en el INT-0116. Se trató de un ensayo de fase III con 546 pacientes en el que se comparó la evolución de los pacientes tratados con 5-FU combinado con RT con la de aquellos tratados con ECF también combinado con RT. No se observaron diferencias entre ambos grupos ni en SG a 5 años (HR = 0,98; IC95%: 0,78-1,24; $p = 0,69$) ni en SLE a 5 años (HR = 0,96; IC95%: 0,77-1,20; $p = 0,94$).⁴³

En 2012 se publicó el estudio ARTIST, que fue el primero en evaluar la efectividad del tratamiento quimiorradioterápico posoperatorio frente al tratamiento quimioterápico adyuvante en 458 pacientes con CG, todos ellos tratados mediante cirugía con linfadenectomía D2. La estrategia quimioterápica consistió en la administración de 6 ciclos de capecitabina + cisplatino (XP), mientras que la estrategia quimiorradioterápica consistió en la administración de dos ciclos de capecitabina + cisplatino, seguidos de RT (45 Gy) concomitante con capecitabina (XPRT) y, finalmente, dos ciclos adicionales de XP.

No se demostraron diferencias significativas en la tasa de SLP a 3 años entre ambos grupos (78,2 % con XPRT frente a 74,2 % con XP; $p = 0,0862$). No obstante, cuando se analizó el subgrupo de 396 pacientes con afectación ganglionar, la SLE a 3 años fue del 77,5 % en el grupo XPRT y del 72,3 % en el grupo XP ($p = 0,036$). Por lo tanto, se puede concluir que añadir RT al esquema de QT tipo XP aumenta la tasa de SLE a 3 años en los pacientes N+ (HR = 0,69; IC95%: 0,47-0,99; $p = 0,0471$).⁴⁴

Posteriormente se realizó un reanálisis de este estudio en el que se evaluó el impacto en la evolución de los pacientes con N+ teniendo en cuenta la ratio de ganglios infiltrados. En los pacientes con ratio N+ > 25 %, la estrategia XPRT prolongó significativamente la SLE en comparación con el tratamiento exclusivo con QT tipo XP (HR = 0,53; IC95%: 0,31-0,90; $p = 0,02$). Sin embargo, esta mejoría no alcanzó significación estadística en términos de SG (HR = 0,58; IC95%: 0,34-1,00; $p = 0,052$).⁴⁵

En 2018 se publicó un estudio retrospectivo que comparaba el tratamiento quimioterápico adyuvante con el tratamiento quimiorradioterápico adyuvante. En este estudio se volvió a poner en valor el papel del tratamiento combinado, especialmente en los pacientes con una ratio de ganglios infiltrados ≥ 10 % (considerando que la media de ganglios analizados era de 15).⁴⁶ El tratamiento QTRT mejoraba la supervivencia en los pacientes con una ratio de afectación ganglionar (LNR, por sus siglas en inglés) entre 10 % y 25 % (HR = 0,62; IC95%: 0,46-0,83) y de forma más marcada en los pacientes con > 25 % (HR = 0,67; IC95%: 0,56-0,80).

Siguiendo este argumento, cabe destacar el estudio prospectivo observacional de Kim S *et al.*, publicado en 2005, en el que se analizó la evolución de 990 pacientes con CG tratados mediante cirugía con linfadenectomía D2.⁴⁷ Se analizaron dos cohortes: una de 544 pacientes tratados con cirugía seguida de QTRT adyuvante y otra de 446 pacientes tratados únicamente con cirugía sin tratamiento adyuvante. El estudio demostró una reducción relativa del 20 % en la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con QTRT adyuvante. Este beneficio también se reflejó en un mejor control local y en una mayor SLR (75,6 meses frente a 52,7 meses; $p = 0,0160$).

El estudio CRITICS, publicado en abril de 2018, ha contribuido a situar el tratamiento QTRT con mayor precisión en el marco de la estrategia de QT perioperatoria.⁴⁸ Este ensayo de fase III demostró que la QTRT adyuvante tras QT preoperatoria no mejora la supervivencia en comparación con la QT adyuvante, con una mediana de SG de 43 meses frente a 37 meses ($p = 0,9$).

También se han publicado tres metanálisis con objetivos y resultados diversos. En 2009, V. Valentini *et al.* publicaron un metanálisis en el que se demostró que la RT posoperatoria mejora la supervivencia a 3 y 5 años en comparación con la cirugía sola.⁴⁹ Qiang Dai *et al.* publicaron en 2015 un análisis para evaluar la eficacia del tratamiento QTRT adyuvante frente a la QT adyuvante.⁵⁰ En dicho análisis se observó que el tratamiento combinado QTRT mejora la SLE a 5 años y el control local, aunque esta mejoría no se traduce en una ventaja en SG.

Por último, Fiorica F *et al.* publicaron en 2018 un metanálisis que demostró que el tratamiento QTRT adyuvante mejora la tasa de SLE a 5 años en comparación con la QT adyuvante, y también presenta ventajas en la SG a 3 años.⁵¹ Otro escenario que se plantea en el tratamiento adyuvante del CG es la actitud terapéutica en relación con la cirugía R1.

En 2010, Dikken JL *et al.* publicaron un estudio retrospectivo en el que evaluaron la supervivencia y el patrón de recaída del conjunto de pacientes incluidos en dos estudios de fase I/II y de los pacientes reclutados en el ensayo de fase III Dutch Gastric Cancer Group Trial, que aleatorizó a los pacientes para linfadenectomía D1 frente a linfadenectomía D2. El análisis de esta cohorte de pacientes demostró que el tratamiento QTRT reduce en un 16 % la recaída local en los pacientes tratados con linfadenectomía D1. El tratamiento combinado también reduce la recaída local (6 % frente a 26 %) y mejora la SG a 2 años (66 % frente a 29 %) en los pacientes tratados con cirugía R1.⁵²

Posteriormente, el estudio ARTIST-2, continuación del ensayo ARTIST original, comparó tres regímenes adyuvantes (monoterapia con S-1, S-1 + oxaliplatino [SOX] y SOX + QTRT [SOXRT]) en pacientes con CG resecaado tras disección D2, en estadios II/III y con ganglios positivos.⁵³ Los resultados mostraron que SOX (HR = 0,69; IC95%: 0,48-0,99; $p = 0,042$) mejoró significativamente la SLE frente a S-1 en monoterapia, mientras que este beneficio no alcanzó significación estadística en la comparación con SOXRT (HR = 0,72; IC95%: 0,51-1,02; $p = 0,074$). Tampoco se observaron diferencias significativas entre SOX y SOXRT (HR = 0,97; IC95%: 0,67-1,40; $p = 0,879$) en esta población, con una ratio mediana de ganglios positivos del 13 % (sin subanálisis para ratios > 25 %).

Todos los estudios que hacen referencia a la estrategia terapéutica en R1 son retrospectivos. Entre ellos destacan dos análisis, de Gertler R *et al.* y Stiekema J *et al.*, en los que se observa que el tratamiento QTRT posoperatorio tras cirugía R1 mejora la supervivencia en comparación con la observación.^{54,55}

Algunos de los pacientes pueden presentar MSI-H, lo que implica consideraciones específicas en su manejo que se recogen en el apartado D. Poblaciones especiales.

Recomendación

Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión del paciente en un ensayo clínico como primera opción.

En pacientes que no han recibido tratamiento neoadyuvante:

- **Resecciones R0 con linfadenectomía D2:** se recomienda QT adyuvante con el esquema capecitabina + oxaliplatino (CAPOX) según el estudio CLASSIC (*nivel de evidencia IA*).
- **Cuando la linfadenectomía es D1:** se recomienda QTRT adyuvante con el esquema McDonald modificado (*nivel de evidencia IC*), tras discusión en comité multidisciplinar.
- **Cuando el margen quirúrgico es R1:** la decisión entre QT adyuvante o QTRT adyuvante debe tomarse de manera individualizada en un comité multidisciplinar.

En pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante y no han presentado progresión a la QT, se recomienda QT adyuvante con el mismo esquema utilizado en el tratamiento adyuvante.

- En tumores MSI-H, la QT adyuvante no está recomendada (*nivel de evidencia IVD*).

Tabla 2. Tratamiento adyuvante

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
39	Yoon-Koo Kang et al. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2024 ATTRACTION-5	Fase III, aleatorizado, multicéntrico Estadio IIIA-C gástrico o UGE con gastrectomía D2	755	S-1 o CAPOX +/- nivolumab	Objetivo primario					Mediana de seguimiento: 49,1 meses. Estudio negativo.
					SLP a 3 años	68 % (63-73,2)	65,3 % (59,9-70,2)	0,44	0,9 (0,69-1,18)	
31	Noh SH, et al. <i>Lancet Oncology</i> 2014 CLASSIC 5 años de seguimiento	Fase III, aleatorizado, multicéntrico Estadios II-III B CG con gastrectomía D2	1.035	CAPOX 6 meses vs. Observación	Objetivos primarios					Mediana de seguimiento: 64,2 meses.
					SLP 3 años (CLASSIC)	75 % (71-79)	60 % (56-65)	< 0,0001	0,58 (0,47-0,72)	
					SLP estimada a 5 años	68 % (63-73)	53 % (47-58)			
					Objetivos secundarios					
SG 3 años (CLASSIC)	80 %	73 %	0,0015	0,66 (0,51-0,85)						
SG estimada 5 años	78 % (74-82)	69 % (64-73)								
42	Smalley SR, et al. <i>JCO</i> 2012 Actualización INT0116 SWOG	Fase III, aleatorizado, multicéntrico CG y UGE Estadios Ib-IV	559	QT (5-FU + LV) + RT post-IQ vs. IQ	Objetivo primario					Seguimiento superior a 10 años. 9,6 % cirugía D2.
					SG mediana (m)	35	27	0,00046	1,32 (1,1-1,6)	
					Objetivo secundario					
SLR mediana (m)	27	19	< 0,001	1,51 (1,25-1,83)						

Tabla 2. Tratamiento adyuvante

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
43	Fuchs CS, et al. JCO 2017 CALGB 80101 Alliance	Fase III, aleatorizado CG y UGE estadios Ib-IV		QTRT post-IQ 5-FU + LV antes y después combinado con 5-FU + RT vs. ECF antes y después + RT	Objetivo primario					Estudio negativo. Mediana de seguimiento: 6,5 años.
					SG estimada a 5 años	44 %	44 %	0,69	0,98 (0,78–1,24)	
					Objetivo secundario					
					SLP estimada a 5 años	39 %	37 %	0,96	0,94 (0,77–1,2)	
44	Lee J, et al. Journal of Gastric Cancer 2016 ARTIST	Fase III, aleatorizado CG con gastrectomía D2	458	XP + Capecitabina + RT (XP/XRT/XP) vs. capecitabina + cisplatino (XP)	Objetivos primarios					Mediana de seguimiento: 53,2 meses. No se analizó la variable secundaria SG.
					SLP a 3 años estimada	78,2 %	74,2 %	0,0862		
					SLP a 3 años estimada en subgrupo con ganglios afectados	77,5 %	72,3 %	0,0365		

Tabla 2. Tratamiento adyuvante

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
48	Cats A, et al. <i>Lancet oncology</i> 2018 CRITICS	Fase III, aleatorizado y multicéntrico CG estadios Ib-IV	788	QT pre-IQ + QTRT post-IQ vs. QT peri-IQ	Objetivo primario					Mediana de seguimiento: 61,4 meses.
					Mediana SG (m)	37 (30-48)	43 (31-57)	0,90	1,01 (0,84-1,22)	
					Objetivo secundario					
					Mediana SLA (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, aleatorizado y multicéntrico CG y UGE con QT preoperatoria con alto riesgo de recurrencia ypN+ y/o R1	195	nivolumab + ipilimumab vs. QT (misma que en la preoperatoria)	Objetivo primario					Estudio negativo.
					SLP mediana (m)	11,4 (8,4-16,8)	20,8 (15,29,9)	0,02	1,55 (1,07-2,25)	
					Objetivo secundario					
					SG mediana (m)	27,6 (25,4-NA)	38 (25,8-NA)	0,235	1,32 (0,83-2,10)	

CAPOX: oxaliplatino, capecitabina; **CG:** cáncer gástrico; **CIR:** cirugía; **ECF:** epirubicina, cisplatino, 5-FU; **ECX:** epirubicina, cisplatino, capecitabina; **FLOT:** 5-FU + leucovorina (ácido folínico) + oxaliplatino + docetaxel; **FOLFOX:** leucovorina + 5-FU + oxaliplatino; **5-FU:** 5-fluorouracilo; **ND:** no disponible; **NS:** no significativo; **P:** pertuzumab; **QT:** quimioterapia; **RO:** resección completa; **RPC:** respuesta patológica completa; **RPm:** respuesta patológica mayor; **RT:** radioterapia; **SG:** supervivencia global; **SLA:** supervivencia libre de acontecimientos; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **T:** trastuzumab; **UGE:** cáncer unión gastroesofágica.

B.3 Tratamiento del cáncer gástrico avanzado y metastásico

B.3.1 Tratamiento de primera línea

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

Diversos estudios aleatorizados prospectivos de fase III han evaluado el impacto de la QT en comparación con el mejor tratamiento sintomático de soporte (MTS). En este sentido, se ha demostrado que la QT aporta un beneficio en términos de SG, SLP y calidad de vida, por lo que el tratamiento debe iniciarse en el momento del diagnóstico de la enfermedad avanzada.⁵⁶⁻⁵⁸ El metanálisis de Wagner *et al.* demostró que la QT aumenta significativamente la SG en comparación con el MTS (HR = 0,30; IC95%: 0,24-0,55), lo que se traduce, en términos absolutos, en una mediana de SG de aproximadamente 9 meses.⁵⁹ No obstante, debe tenerse en cuenta que este metanálisis no incluía tratamientos de segunda y tercera línea, que actualmente se sabe que también aportan un beneficio en términos de SG y calidad de vida.

Actualmente se acepta como estándar de tratamiento en primera línea, dados los datos de eficacia y el perfil de toxicidad, la combinación de un agente basado en platino y una fluoropirimidina como base del tratamiento con QT.⁶⁰

La elección del esquema depende del perfil del paciente, su estado funcional y las comorbilidades. En cualquier caso, es imprescindible disponer de la determinación de HER2, PD-L1, reparación de errores de apareamiento del ADN (MMR, por sus siglas en inglés)/MSI y claudina 18.2, que han demostrado ser biomarcadores predictivos de respuesta en el CG y de la UGE.

B.3.1.1 HER2+

El receptor transmembrana erbB-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2) es un miembro de la familia de receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico y constituye el primer biomarcador aprobado para el tratamiento del CG o de la UGE avanzado o metastásico desde 2010.

En el CG avanzado o metastásico, la sobreexpresión y/o amplificación de HER2 se observa en el 10–40 % de los casos, existiendo una buena concordancia entre la sobreexpresión detectada mediante inmunohistoquímica (IHQ) y la amplificación determinada mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

La expresión de HER2 varía en función de la localización tumoral y del subtipo histológico, siendo notablemente superior en los tumores de la UGE y en el subtipo intestinal en comparación con los carcinomas gástricos difusos. La sobreexpresión de HER2 constituye un factor pronóstico independiente, correlacionándose con una menor SG y con una mayor sensibilidad al tratamiento con trastuzumab.^{56,57} En paralelo, han surgido nuevos conceptos relacionados con diferentes niveles de expresión de HER2, como la categoría HER2-low, cuya relevancia clínica en CG se encuentra actualmente en investigación.

La incorporación de trastuzumab en primera línea de tratamiento del CG metastásico se estableció a partir del estudio ToGA, un ensayo de fase III, abierto, que comparó cisplatino más 5-FU o capecitabina, con o sin la adición de trastuzumab.⁶¹ De los 3.807 pacientes evaluados, el 22 % resultaron HER2 positivos, lo que permitió la aleatorización de 594 pacientes. El estudio demostró un beneficio significativo en la SG en el brazo tratado con trastuzumab, con una mediana de 13,8 meses frente a 11,1 meses en el grupo control (HR = 0,74; IC95%: 0,60–0,91; $p = 0,0046$).

Además, también se observó una mejoría significativa en la tasa de respuesta (47 % frente a 35 %; $p = 0,0017$), en la duración de la respuesta (DR) (6,9 frente a 4,8 meses; HR = 0,54; IC95%: 0,40–0,73; $p < 0,0001$) y en la SLP (6,7 frente a 5,5 meses; HR = 0,71; IC95%: 0,59–0,85; $p = 0,0002$). Todo ello con un perfil de toxicidad aceptable, sin diferencias significativas en AA de grado 3–4 entre los grupos, salvo un ligero aumento de la incidencia de diarrea en el grupo tratado con trastuzumab (9 % frente a 4 %).

Existe un dictamen de la Comisión Farmacoterapéutica de CatSalut de 2011, en el que se recomienda su uso según criterios clínicos.⁶²

Un análisis exploratorio *post hoc* mostró que el beneficio en SG era más pronunciado en los pacientes con alta expresión de HER2 (IHQ 2+ y FISH+ o IHQ 3+), con una mediana de supervivencia de 16,0 meses frente a 11,8 meses en los pacientes con baja expresión (HR = 0,65; IC95%: 0,51–0,83). De forma similar, el análisis de la SLP mediante regresión de Cox demostró diferencias estadísticamente significativas favorables al subgrupo IHQ 3+/FISH+, con una mediana de 7,6 meses frente a 5,5 meses en los subgrupos IHQ 0/FISH+, IHQ 1+/FISH+ e IHQ 2+/FISH+ ($p = 0,0008$; $p = 0,0008$ y $p = 0,0002$, respectivamente).

En pacientes no candidatos a cisplatino, o con contraindicación para su uso y/o intolerancia a la vía oral, los esquemas CAPOX + trastuzumab o FOLFOX (leucovorina + 5-FU + oxaliplatino) + trastuzumab constituyen alternativas válidas, tal como se ha demostrado en diversos estudios de fase II.^{63–66}

Tras los resultados positivos del estudio ToGA, se investigaron diferentes estrategias terapéuticas en primera línea, como la inhibición dual de HER2 mediante trastuzumab y pertuzumab (estudio JACOB) o la adición de lapatinib al doblete de platino y fluoropirimidina (estudio LOGIC). No obstante, ambos ensayos de fase III mostraron resultados negativos. Estas discrepancias respecto a los resultados obtenidos en el cáncer de mama HER2 positivo metastásico podrían explicarse, en parte, por la heterogeneidad de la expresión de HER2 en el CG en comparación con el cáncer de mama.^{67,68}

B.3.1.1.1 Coexistencia de HER2 y PD-L1 en el cáncer gástrico: implicaciones terapéuticas

La inmunoterapia se ha incorporado con excelentes resultados al tratamiento de muchos tipos de tumores y, en los últimos años, también ha llegado al CG.^{69,70}

En el CG, la expresión de PD-L1, evaluada mediante la puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) o mediante la puntuación de Positividad del Área Tumoral (TAP, por sus siglas en inglés), ha emergido como un factor adicional que influye en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia de estos pacientes. La coexistencia de ambos biomarcadores ha planteado interrogantes sobre las estrategias terapéuticas más eficaces y ha sido objeto de investigación en diversos ensayos clínicos, como se comentará a continuación.

El ensayo clínico AIO-INTEGA (NCT03409848) es un estudio de fase II, multicéntrico y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia de nivolumab y trastuzumab en primera línea en combinación con ipilimumab (grupo ipilimumab) o en combinación con mFOLFOX6 (grupo FOLFOX) en pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado HER2 positivo. El objetivo primario del estudio fue mejorar la tasa de SG a 12 meses del 55 % (régimen ToGA) al 70 % en cada brazo. La eficacia de ambos regímenes se analizó de forma independiente. Se aleatorizaron 88 pacientes.

En el grupo FOLFOX, la SG fue de 21,8 meses y la tasa de SG a 12 meses fue del 70 %, resultados que mostraron una mejoría significativa en comparación con el control histórico del ensayo ToGA. En el grupo ipilimumab, la SG fue de 16,4 meses y la tasa de SG a 12 meses fue del 57 %, resultados similares a los del régimen ToGA, sin significación estadística.⁶⁹

Con una mediana de seguimiento mayor (18,8 meses) del ensayo AIO-INTEGA, la mediana de SG fue de 22,1 meses en el brazo FOLFOX y de 23,3 meses en el brazo con ipilimumab. Son necesarios más estudios para analizar de forma más exhaustiva los resultados en función del nivel de CPS y para identificar con mayor precisión el subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de la combinación de nivolumab, trastuzumab e ipilimumab.⁶⁹

Otro estudio de gran relevancia ha sido el ensayo clínico KEYNOTE-811 (NCT03615326). Se trata de un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que evaluó la combinación de trastuzumab y QT (5-FU + cisplatino o CAPOX) con pembrolizumab, frente a trastuzumab y QT con placebo, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 positivo no tratado previamente. Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada por parte del paciente o del investigador, con un máximo de 35 ciclos.

Los dos objetivos primarios de este ensayo fueron la SLP y la SG, mientras que la tasa de respuesta global (TRG), la DR y la seguridad se definieron como objetivos secundarios. Se aleatorizaron 698 pacientes. Los resultados finales mostraron una mediana de SG de 20,0 meses en el grupo de pembrolizumab frente a 16,8 meses en el grupo placebo, con una reducción relativa del riesgo de muerte del 20 % (HR = 0,80; IC95%: 0,67–0,94; $p = 0,004$).

La SLP también fue superior en el grupo tratado con pembrolizumab (mediana de 10,0 frente a 8,1 meses; HR = 0,73; IC95%: 0,61-0,87). La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 72,6 % en el brazo experimental (17 % de respuestas completas [RC]), en comparación con el 60,1 % en el brazo control (11,8 % de RC). Las respuestas al régimen que incluía pembrolizumab también fueron más duraderas, con una tasa de DR a 3 años del 24 % frente al 15 % en el grupo control (mediana de DR: 11,3 frente a 9,5 meses). Estos beneficios fueron más pronunciados en pacientes con tumores que expresaban PD-L1 con CPS ≥ 1 , que es el subgrupo en el que existe indicación terapéutica.⁷⁰

Sin embargo, actualmente esta combinación se encuentra excluida de la financiación en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

En el ASCO GI 2026 se presentaron los resultados del estudio de fase III HERIZON-GEA-01, en el que se comparó el tratamiento estándar de QT (cisplatino + 5-FU o CAPOX) combinado con trastuzumab en primera línea de cáncer gastroesofágico HER2+ frente a dos ramas experimentales que incorporaban zanidatamab (anticuerpo biespecífico frente a HER2) a la QT, \pm tislelizumab.

El estudio presentó como objetivos primarios la SLP y la SG.

La mediana de SLP fue de 8,1 meses en el brazo control, frente a 12,4 meses en el brazo de zanidatamab + QT (HR = 0,65; IC95%: 0,52–0,81; $p < 0,0001$) y 12,4 meses en el brazo de triple terapia con tislelizumab (HR = 0,63; IC95%: 0,51–0,78; $p < 0,0001$).

La mediana de SG fue de 19,2 meses en el brazo control, frente a 24,4 meses en el brazo de zanidatamab + QT (HR = 0,80; IC95%: 0,64–1,01; $p = 0,0564$) y 26,4 meses en el brazo de triple terapia con tislelizumab (HR = 0,72; IC95%: 0,57–0,90; $p = 0,0043$).⁷¹

B.3.1.1.2 HER2-low en cáncer gástrico

Recientemente se ha definido la categoría HER2-low (expresión baja de HER2), que incluye tumores con expresión inmunohistoquímica (IHQ) 1+ o 2+ sin amplificación del gen HER2 (FISH negativo). Aunque en el cáncer de mama el HER2-low ha emergido como una entidad biológicamente relevante y con opciones terapéuticas específicas, en el CG su relevancia clínica aún no está claramente establecida.

En la actualidad no existe una indicación aprobada para terapias anti-HER2 en pacientes con CG metastásico HER2-low, y su manejo se basa en los mismos principios terapéuticos que los tumores HER2 negativos. No obstante, se están desarrollando nuevos agentes, como los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés), que podrían ofrecer oportunidades terapéuticas futuras para este subgrupo de pacientes.

Tabla 3. Estudios en primera línea de tratamiento del cáncer gástrico avanzado o metastásico HER2+

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
61	Bang, Y.J. <i>Lancet</i> 2010 ToGA	Fase III Aleatorizado 1:1, abierto ECOG 0-2	594	Trastuzumab + QT (cisplatino + capecitabina/5-FU) vs. QT (cisplatino + capecitabina/5-FU) c/3 sem. x 6 ciclos	Objetivos primarios					La combinación de trastuzumab + QT es el tratamiento estándar para pacientes con CG o UGE avanzado HER2 positivo.
					SG mediana (m)	13,8	11,1	0,0046	0,74 (0,60-0,91)	
					SG subgrupo IHQ 2+ con FISH positiva o IHQ 3+ (m)	16	11,8		0,65 (0,51-0,83)	
					Objetivos secundarios					
					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, prospectivo, brazo único ECOG 0-1	55	Trastuzumab + CAPOX	Objetivo primario					La combinación de trastuzumab + CAPOX es bien tolerada y efectiva en CGA.
					TRO	67 % (IC95%: 54-80 %)				
					Objetivos secundarios					
					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, retrospectivo ECOG 0-1	34	Trastuzumab + CAPOX/FOLFOX	Objetivo primario					Las combinaciones de trastuzumab con CAPOX o FOLFOX son efectivas y bien toleradas en CGA.
					SG mediana (m)	17,3 (IC95%: 13,5-32,3)				
					Objetivos secundarios					
					SLP mediana (m)	9 (IC95%: 5,6-12,0)				
	TRG	47 % (IC95%: 29-65)								

Tabla 3. Estudios en primera línea de tratamiento del cáncer gástrico avanzado o metastásico HER2+

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
67	Hecht JR JCO 2015 LOGIC	Fase III, prospectivo, aleatorizado ECOG 0-2	545	Lapatinib + CAPOX vs. Placebo + CAPOX	Objetivo primario					Diferencia en 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)	
					Objetivos secundarios					
					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, prospectivo, de brazo único ECOG 0–2	51	Trastuzumab + CAPOX	Objetivo primario					La combinación de trastuzumab y CAPOX fue bien tolerada y efectiva en CGA.
					TRO	66,7 %				
					Objetivos secundarios					
					SLP mediana (m)	9,2 (IC95%: 6,5–11,6)				
				SG mediana (m)	19,5 (IC95%: 15,5–26,0)					
68	Tabernero et al. Lancet Oncol 2018 JACOB	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	780	Pertuzumab + trastuzumab + cisplatino + 5-FU /capecitabina vs. Placebo + trastuzumab + cisplatino + 5-FU /capecitabina	Objetivo secundario					Añadir pertuzumab al tratamiento no aumenta la SG en el CG avanzado.
					SG	17,5 m	14,2 m	0,057	0,84 (0,71–1,00)	

Tabla 3. Estudios en primera línea de tratamiento del cáncer gástrico avanzado o metastásico HER2+

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	
66	Rivera F, et al. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2019 HERXO	Fase II, prospectivo, brazo único ECOG 0-2	45	Trastuzumab + CAPOX	Objetivo primario			La combinación de trastuzumab con CAPOX fue bien tolerada y efectiva en CGA.
					TRO	46,7 % (IC95%: 31,9-62,0)		
					Objetivos secundarios			
					SLP mediana (m)	7,1 (IC95%: 5,5-8,7)		
					SG mediana (m)	13,8 (IC95%: 10,1-17,4)		
72	Li N <i>Med J.</i> 2024	Fase II, aleatorizado, doble ciego	53	Brazo A: HLX22 (anticuerpo anti-HER2) 25 mg/kg + HLX02 (trastuzumab biosimilar) + XELOX Brazo B: HLX22 (anticuerpo anti-HER2) 15 mg/kg + HLX02 (trastuzumab biosimilar) + XELOX Brazo C: placebo + HLX02 + XELOX	Objetivos primarios			La adición de un segundo anti-HER2 en desarrollo (HLX22) a trastuzumab biosimilar + QT fue bien tolerada y mostró beneficio en términos de mejora de la SLP. Serán necesarios más estudios.
					SLP	Brazo A vs. brazo C: 15,1 vs. 8,2 m HR = 0,5 (IC95% 0,17-1,27)	Brazo 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, aleatorizado 1:1 Dos brazos experimentales + brazo control histórico ECOG 0-2	97	Brazo IPI: IPI (x 4 dosis) + nivolumab + trastuzumab vs. Brazo FOLFOX: nivolumab + trastuzumab + FOLFOX Comparador histórico: trastuzumab + FP En ambos brazos experimentales, el uso de nivolumab se limitó a 12 m.	Objetivos primarios			La adición de NIVO a trastuzumab y FOLFOX mostró una eficacia favorable en comparación con los datos históricos del estudio ToGA.
					Tasa 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)	

Tabla 3. Estudios en primera línea de tratamiento del cáncer gástrico avanzado o metastásico HER2+

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones		
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)			
70	Janjigian YY <i>The Lancet</i> 2023 KEYNOTE-811 Janjigian YY <i>Nature</i> 2021	Fase III, aleatorizado 1:1 Doble ciego, controlado con placebo ECOG 0-1	698	Pembrolizumab 200 mg vs. Placebo + trastuzumab + QT estándar (cisplatino + 5-FU o CAPOX) cada 3 semanas durante un máximo de 35 ciclos o hasta progresión de la enfermedad	Objetivos primarios					Los resultados y el análisis de eficacia en los que se basa la indicación autorizada proceden del 2.º análisis intermedio de los datos. La adición de pembrolizumab a trastuzumab + QT mejoró de forma significativa la SLP en toda la población estudiada. En el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 se observó un beneficio estadísticamente significativo en ambas variables.		
					SLP mediana (m)	2.º análisis provisional: 10,0 (IC95% 8,6–11,7) En población con PD-L1 ≥ 1: 10,8 (8,5–12,5) 3.er análisis provisional: 10,0 (8,6–12,2) En población con PD-L1 ≥ 1: 10,8 (8,5–12,5)	2.º análisis provisional: 8,1 (7,0–8,5) En población con PD-L1 ≥ 1: 7,2 (6,8–8,4) 3.er análisis provisional: 8,1 (7,1–8,6) En población con PD-L1 ≥ 1: 7,2 (6,8–8,4)	0,0002	0,72 (0,60–0,87)		0,7 (0,58–0,85)	0,73 (0,61–0,87)
					SG mediana (m)	2.º análisis provisional: 20,0 (17,8–23,2) En población con PD-L1 ≥ 1: 20,5 (IC95% 18,2–24,3)	2.º análisis provisional: 16,9 (15,0–19,8) En población con PD-L1 ≥ 1: 15,6 (IC95% 13,5–18,6)	0,084	0,87 (0,72–1,06)		0,79 (0,64–0,98)	0,84 (0,7–1,01)
						3.er análisis provisional: 20,0 (17,8–22,1) En población con PD-L1 ≥ 1: 20,0 (17,9–22,7)	3.er análisis provisional: 16,8 (15,0–18,7) En población con PD-L1 ≥ 1: 15,7 (13,5–18,5)	0,0143	0,81 (0,67–0,98)			
					Objetivos secundarios							
TRO (3.er análisis provisional)	72,6 % (IC95%: 67,6–77,2)	60,1 % (IC95%: 54,7–65,2)	< 0,0001					No se demostró superioridad de IF vs. CF en SLP ni en SG; la no inferioridad en SLP fue marginal. Por ello, IF puede considerarse una alternativa sin platino en el tratamiento de primera línea.				
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 + oxaliplatino; **CG:** cáncer gástrico; **CGA:** cáncer gástrico avanzado; **FOLFOX:** leucovorina + 5-FU + oxaliplatino; **FP:** fluoropirimidina + platino; **5-FU:** 5-fluorouracilo; **ICI:** inhibidores de los puntos de control inmunitario; **m:** meses; **NA:** no alcanzada; **NS:** no significativo; **QT:** quimioterapia; **RC:** respuesta completa; **SG:** supervivencia global; **THP:** tiempo hasta progresión; **TRG:** tasa de respuesta global; **TRO:** tasa de respuesta objetiva; **UGE:** unión gastroesofágica.

B.3.1.2 HER2-

Tal como se ha comentado en apartados previos, la combinación de un agente platinado y una fluoropirimidina está aceptada como base del tratamiento de primera línea en pacientes con CG metastásico o irreseccable. Con el objetivo de aumentar las tasas de respuesta y la supervivencia en esta población, se han publicado diversos estudios que evalúan la adición de otros tratamientos.

Esta guía se centra en la descripción de los siguientes estudios occidentales:

En el estudio REAL-2, diseñado como un ensayo de fase III de no inferioridad, se comparó capecitabina frente a 5-FU y oxaliplatino frente a cisplatino. El esquema de referencia fue ECF, sobre la base de estudios previos. El estudio aleatorizó a 1.002 pacientes para recibir cuatro esquemas de tratamiento: ECF, ECX, EOX (epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina) y EOF (epirrubicina, oxaliplatino y 5-FU).^{73,74} El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad en SG de los tripletes que contenían capecitabina frente a los que contenían 5-FU, así como de los tripletes con oxaliplatino frente a los que contenían cisplatino. Este objetivo se alcanzó en ambas comparaciones.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en la tasa de respuesta; sin embargo, el esquema EOX demostró una mejora significativa en SG en comparación con ECF (11,2 meses frente a 9,9 meses; $p < 0,02$). Se observaron diferencias en el perfil de toxicidad entre los distintos esquemas, aunque, en general, todos fueron bien tolerados.

El estudio de fase III de no inferioridad ML17032 comparó el uso de dobletes con cisplatino y 5-FU frente a cisplatino y capecitabina. Se aleatorizaron 316 pacientes para recibir XP o FP (5-FU + cisplatino). El objetivo primario fue la SLP. La mediana de SLP fue de 5,6 meses para XP y 5,0 meses para FP. La mediana de SG también fue comparable (10,5 meses frente a 9,3 meses, respectivamente), aunque se observó una mayor tasa de respuesta en la rama con capecitabina (41 % frente a 29 %). Los perfiles de toxicidad fueron similares en ambos grupos, excepto el eritema palmoplantar, más frecuente en la rama XP.⁷⁵

Okines *et al.* desarrollaron un metanálisis de los estudios REAL-2 y ML17032 para evaluar las combinaciones con capecitabina frente a 5-FU en el tratamiento del cáncer gastroesofágico avanzado.⁷⁶ Se incluyeron todos los pacientes aleatorizados en ambos estudios ($n = 1.318$). Se calcularon las HR de SG y SLP mediante regresión de Cox multivariante y las TRO mediante regresión logística.

La SG fue superior en los pacientes tratados con combinaciones con capecitabina en comparación con los tratados con 5-FU (HR = 0,87; IC95%: 0,77–0,98; $p = 0,02$). Un estado funcional deteriorado, la edad < 60 años y la enfermedad metastásica se identificaron como factores predictivos independientes de peor supervivencia. No se observaron diferencias en la SLP entre los grupos. Los pacientes evaluables tratados con combinaciones con capecitabina presentaron una mayor probabilidad de respuesta objetiva que los tratados con 5-FU (HR = 1,38; IC95%: 1,10–1,73; $p = 0,006$).

El estudio multicéntrico internacional de fase II/III V325 comparó el esquema TPF (docetaxel, cisplatino y 5-FU) frente a FP en 445 pacientes.⁷⁷ Se observaron diferencias significativas en la variable principal de eficacia, la SLP, así como en la SG y en la tasa de respuesta, a favor del esquema TPF. Sin embargo, en términos de toxicidad, TPF presentó un perfil más desfavorable, con una mayor incidencia de neutropenia de grado 3–4 (29 % frente a 12 %).

En cuanto a las combinaciones con irinotecán, el estudio de fase III V306 comparó la combinación de irinotecán con 5-FU y ácido folínico (AF) frente al esquema FP en 333 pacientes.⁷⁸ No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP ni en SG; sin embargo, en comparación con IF (irinotecán + 5-FU), el esquema FP se asoció a una mayor incidencia de muertes relacionadas con el tratamiento, así como a una mayor frecuencia de suspensiones por toxicidad, neutropenia grave, trombocitopenia y estomatitis. Por el contrario, la diarrea de grado 3–4 fue más frecuente en el grupo tratado con IF.⁷⁹ Por otra parte, el estudio de Guimbaud *et al.* demostró la no inferioridad del régimen FOLFIRI (5-FU + ácido folínico [leucovorina] + irinotecán) frente a ECF, con un perfil de toxicidad más favorable.

En cuanto a las combinaciones con oxaliplatino, el estudio alemán de fase III AIO, liderado por Al-Batran *et al.*, evaluó la sustitución de cisplatino por oxaliplatino.⁸⁰ Se aleatorizaron 220 pacientes para recibir 5-FU en infusión continua (IC) de 24 horas, ácido folínico y oxaliplatino (FLO) cada dos semanas, o bien 5-FU en IC de 24 horas, AF y cisplatino (FLP) cada dos semanas durante 6 semanas, seguido de 2 semanas de descanso.

El estudio no alcanzó su objetivo primario de demostrar una mejora en la SLP con el esquema FLO frente a FLP, ni tampoco evidenció diferencias en SG (objetivo secundario). Ambos esquemas fueron, en general, bien tolerados; no obstante, FLO se asoció a una mayor incidencia de neuropatía de grado 3–4 y elevación de transaminasas, mientras que FLP se asoció a mayor toxicidad hematológica, náuseas y vómitos, eventos tromboembólicos y alopecia.

En el análisis de subgrupos, en pacientes mayores de 65 años, el esquema FLO mostró una mejor tasa de respuesta (41,3 % frente a 16,7 %), así como una mayor SLP (6,0 frente a 3,1 meses) y SG (13,9 frente a 7,2 meses).

Existe evidencia que respalda el uso de dosis ajustadas de CAPOX en población oncogeriátrica, sin detrimento de la calidad de vida ni del control de la enfermedad.⁸¹

El estudio FLAGS comparó S-1 frente a 5-FU en IC, ambos en combinación con cisplatino (cisplatino + S-1 frente a FP), empleando dosis reducidas debido a toxicidades limitantes de dosis (principalmente diarrea de grado 3–4) observadas en ensayos de fase I japoneses previos.⁷⁹ El estudio incluyó a 1.053 pacientes y tuvo como objetivo primario la SG. Los resultados mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas en SG entre ambos brazos de tratamiento, ni tampoco en SLP. En cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con cisplatino + S-1 presentaron una menor incidencia de neutropenia de grado 3–4, estomatitis, hipopotasemia y muertes relacionadas con el tratamiento, en comparación con el brazo tratado con FP.⁸²

En resumen, la QT aumenta significativamente la supervivencia en comparación con el MTS. No obstante, se ha demostrado que la QT en combinación ofrece mejores resultados que la monoterapia con 5-FU. La combinación más aceptada, tanto por su eficacia como por su perfil de toxicidad, es un doblete basado en un agente platinado y una fluoropirimidina.

Los tratamientos que evalúan QT en combinación en forma de tripletes, como el régimen TPF del estudio V325, o los esquemas basados en epirrubicina, cisplatino u oxaliplatino y 5-FU, no se recomiendan de forma general debido al incremento de toxicidad que conllevan, a pesar del modesto beneficio en supervivencia observado. Estos esquemas quedan reservados para pacientes con CG metastásico en primera línea de tratamiento que requieran una respuesta tumoral rápida, siempre

que presenten un PS 0–1 y baja carga de comorbilidad, y pueden considerarse como alternativa a los esquemas de doblete mencionados previamente.

El estudio PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX es un ensayo francés de fase III que comparó el triplete TFOX (5-FU + oxaliplatino + docetaxel) frente a FOLFOX.⁸³ Con una $n = 507$, el objetivo primario fue la SLP; sin embargo, no se pudo calcular el HR, ya que el riesgo no fue constante a lo largo del tiempo ($p = 0,013$), lo que impide la aplicación del modelo de regresión de Cox. Debido a ello, se estimó la mediana de SLP a 12 meses, que fue de 7,52 meses (IC95%: 7,06–7,97) en el grupo TFOX frente a 6,62 meses (IC95%: 6,16–7,09) en el grupo FOLFOX ($p = 0,0072$).

La SG mostró un incremento absoluto en la mediana de 2,4 meses (15,1 frente a 12,7 meses), que fue estadísticamente significativo (HR = 0,82; IC95%: 0,68–0,99; $p = 0,048$). La TRO fue del 62,3 % para TFOX y del 53,4 % para FOLFOX.

Los AA de grado 3–4 fueron más frecuentes en el grupo tratado con el triplete, siendo los más relevantes la diarrea (15 % frente a 7 %), la neuropatía periférica (23 % frente a 20 %), la neutropenia (27 % frente a 18 %) y la astenia (16 % frente a 8 %) en los grupos TFOX y FOLFOX, respectivamente.

El CG presenta sobreexpresión y/o amplificación de proteínas y/o genes implicados en los fenómenos de transducción de señales, lo que lo convierte en un candidato potencial para terapias dirigidas contra dianas celulares. No obstante, a pesar de los múltiples esfuerzos realizados en los últimos años, muchos de los fármacos evaluados en ensayos clínicos dirigidos a pacientes HER2 negativo no han demostrado beneficio en términos de supervivencia.

Fármacos dirigidos sin beneficio demostrado en cáncer gástrico HER2 negativo:

Anti-EGFR

- **Estudio EXPAND:** en el estudio de fase III EXPAND, se aleatorizaron 904 pacientes para recibir cisplatino + capecitabina con o sin cetuximab.⁸⁴ La SLP fue de 4,4 meses frente a 5,6 meses (HR = 1,09; IC95%: 0,92–1,29; $p = 0,32$) y la SG de 9,4 meses frente a 10,7 meses (HR = 1,00; IC95%: 0,87–1,17; $p = 0,95$), para el grupo tratado con cetuximab frente al grupo tratado con QT. La TRO fue similar (30 % frente a 29 %), aunque la tolerabilidad fue peor en el grupo tratado con cetuximab, con una mayor proporción de AA de grado 3–4 (83 % frente a 77 %). Las reacciones cutáneas de grado 3–4, incluyendo el rash acneiforme, fueron más frecuentes en el grupo tratado con cetuximab.
- **Estudio REAL 3:** en el estudio de fase III REAL-3, se aleatorizaron 553 pacientes para recibir EOC (epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina) modificado con o sin panitumumab (P).⁸⁵ La SG fue de 11,3 meses en el grupo tratado con EOC frente a 8,8 meses en el grupo tratado con EOC modificado + panitumumab (EOCm + P) (HR = 1,37; IC95%: 1,07–1,76; $p = 0,013$). La SLP tampoco mejoró con la adición de panitumumab (7,4 frente a 6,0 meses), ni la TRO (42 % frente a 46 % para EOC y EOCm + P, respectivamente). Sin embargo, el esquema con panitumumab se asoció a una mayor incidencia de AA de grado 3–4, incluyendo diarrea (17 % frente a 11 %), rash (11 % frente a 1 %), mucositis (5 % frente a 0 %) e hipomagnesemia (5 % frente a 0 %).

Fármacos dirigidos anti-VEGF

- **Estudio AVAGAST:** en el estudio de fase III AVAGAST, se comparó bevacizumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (5-FU en IC o capecitabina) frente a la misma QT más placebo en 774 pacientes.⁸⁶ La SG, objetivo primario, fue de 12,1 meses frente a 10,1 meses (HR = 0,87; IC95%: 0,73–1,03; $p = 0,100$) en el grupo tratado con bevacizumab frente a placebo. Aunque otros parámetros de eficacia, como la SLP y la TRO, fueron superiores en el grupo de bevacizumab, el estudio se considera negativo al no alcanzar su objetivo primario de SG. No se identificaron nuevas señales de seguridad asociadas a bevacizumab.
- **Estudio AVATAR:** el estudio de fase III AVATAR, multicéntrico y realizado en población china, incluyó 202 pacientes tratados con cisplatino y capecitabina con o sin bevacizumab.⁸⁷ Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG, objetivo primario, ni en la SLP. La mediana de SG fue de 10,5 meses frente a 11,4 meses (HR = 1,11; IC95%: 0,79–1,56; $p = 0,556$) en el grupo de bevacizumab frente a placebo, y la mediana de SLP fue de 6,3 frente a 6,0 meses ($p = 0,47$). La TRO también fue similar (41 % frente a 34 %; $p = 0,35$).
- **Estudio RAINFALL:** Estudio de fase III, multicéntrico que incluyó a 645 pacientes y evaluó la adición de ramucirumab a la QT paliativa de primera línea (cisplatino + 5-FU o capecitabina) en CG HER2-.⁸⁸ El estudio alcanzó su objetivo primario de SLP, con una mediana de 5,4 meses en el grupo control frente a 5,7 meses en el grupo experimental (HR = 0,75; IC95%: 0,60–0,93; $p = 0,01$), sin observarse diferencias en SG entre ambos brazos.

Inhibidores de MET:

- **Rilotumumab** es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF, por sus siglas en inglés), al que se une de forma selectiva, neutralizándolo y bloqueando su unión al receptor MET, lo que inhibe la vía de señalización HGF/MET. En el estudio RILOMET-1 de fase III, se evaluó rilotumumab en combinación con ECX frente a ECX en 609 pacientes.⁸⁹ No se observó beneficio en la SG, objetivo primario, que fue de 8,8 meses en el brazo de rilotumumab frente a 10,7 meses en el brazo control (HR = 1,34; IC95%: 1,10–1,63; $p = 0,003$). La SLP (5,6 frente a 6,0 meses; $p = 0,016$) y la tasa de respuestas (30 % frente a 45 %) también fueron inferiores en el grupo tratado con rilotumumab. El estudio se interrumpió de forma precoz tras observarse un mayor número de muertes en el grupo de rilotumumab, según un comité independiente de monitorización de datos.
- **Onartuzumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HGF/MET, cuya actividad se investigó en el estudio de fase III aleatorizado METGASTRIC.⁹⁰ Este ensayo evaluó onartuzumab en combinación con FOLFOX frente a FOLFOX. La adición de onartuzumab a FOLFOX no mejoró los resultados clínicos ni en la población con MET 2+/3+ ni en la población global. La SG fue de 11,0 frente a 11,3 meses (HR = 0,82; IC95%: 0,59–1,15; $p = 0,24$); la SLP, de 6,7 frente a 6,8 meses ($p = 0,43$); y la RR, del 46 % frente al 40,6 % ($p = 0,25$) en la rama con onartuzumab frente a la rama placebo.

Tabla 4a. HER2-

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
77	Van Cutsem E, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2006	Fase II/III, aleatorizado, multinacional (V325) de pacientes con CG avanzado no tratados previamente	445	Experimental: docetaxel 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² (día 1) + 5-FU 750 mg/m ² /día (días 1 a 5) cada 3 sem. Control: cisplatino 100 mg/m ² (día 1) + 5-FU 1.000 mg/m ² /día (días 1 a 5) cada 4 sem.	Objetivo primario				
					SLP mediana (m)	5,6 (4,9-5,9)	3,7 (3,4-4,5)	< 0,001	1,47 (1,19-1,82)
					Objetivos secundarios				
					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, abierto, multicéntrico y aleatorizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado (estadios IIIA-IV), cuyo objetivo primario era confirmar la no inferioridad de XP frente a FP en cuanto a SLP Los pacientes no habían recibido ninguna pre-QT distinta de los regímenes neoadyuvantes o adyuvantes; ninguna RT de las lesiones diana	316	Esquema XP: cisplatino 80 mg/m ² IV de 2 h, día 1 + capecitabina 1.000 mg/m ² vía oral 2 veces al día (días 1-14) cada 3 sem. Esquema FP: cisplatino 80 mg/m ² IV de 2 h/día 1 + 5-FU 800 mg/m ² /día en IC, días 1-5 cada 3 sem.	Objetivo primario				
					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)
					Objetivos secundarios				
					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)

Tabla 4a. HER2-

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptl. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
84	Lordick F, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2013	Fase III, abierto y aleatorizado 1:1 Pacientes adultos con adenocarcinoma irresecable (M0) o metastásico (M1) LA del estómago o de la UGE	904	Experimental: QT de 1.ª línea ± cetuximab (cisplatino + capecitabina ± cetuximab) Control: cisplatino + capecitabina	Objetivo primario				
					SLP mediana (m)	4,4 (4,2-5,5)	5,6 (5,1-5,7)	0,32	1,09 (0,92-1,29)
					Objetivos secundarios				
					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, aleatorizado, abierto en el que se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico no tratado, metastásico o LA Pacientes adultos con enfermedad medible por TC o RM y PS 0-2	553	EOC: epirrubicina 50 mg/m ² + oxaliplatino 130 mg/m ² (día 1) + capecitabina 1.250 mg/m ² /día (días 1-21) EOC + panitumumab (EOCm + mP): epirrubicina 50 mg/m ² + oxaliplatino 100 mg/m ² (día 1) + capecitabina 1.000 mg/m ² /día (días 1-21) + panitumumab 9 mg/kg (día 1)	Objetivo primario				
					SG mediana (m)	8,8 (7,7-9,8)	11,3 (9,6-13,0)	0,013	1,37 (1,07-1,76)
					Objetivo secundario				
					SLP mediana (m)	6,0 (5,5-6,5)	7,4 (6,3-8,5)	0,068	1,22 (0,98-1,52)
73	David Cunningham <i>N Engl J Med</i> REAL-2	Fase III, multicéntrico y aleatorizado, abierto, factorial 2x2, que compara 4 combinaciones basadas en epirrubicina para el tratamiento de 1L del adenocarcinoma gastroesofágico LA irresecable o metastásico. Evalúa la no inferioridad de capecitabina vs. 5-FU y de oxaliplatino vs. cisplatino en SG	1.002	ECF/ECX (epirrubicina + cisplatino + 5-FU o capecitabina) EOF/EOX (epirrubicina + oxaliplatino + 5-FU o capecitabina)	Objetivo primario				
					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)

Tabla 4a. HER2-

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)	
86	Ohtsu A et al. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011 AVAGAST	Fase III, aleatorizado, doble ciego, que compara la eficacia de bevacizumab + QT vs. placebo + QT en 1L en pacientes con CG LA irreseccable o metastásico	774	Bevacizumab 7,5 mg/kg + cisplatino 80 mg/m ² (día 1) + capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces/día cada 3 semanas vs. Placebo + cisplatino 80 mg/m ² (día 1) + capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces/día x 14 días cada 3 semanas	Objetivo primario					
					SG (m)	12,1 (11,1-13,8)	10,1 (9-11,3)	0,100	0,87 (0,73-1,03)	
					Objetivos secundarios					
					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, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	202	Bevacizumab + capecitabina + cisplatino vs. Placebo + capecitabina + cisplatino	Objetivo primario					14 hospitales en China.
					SG (m)	10,5 (8,9-14,1)	11,4 (8,6-16)	0,5567	1,11 (0,79-1,56)	
					Objetivos secundarios					
					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, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 1L en adenocarcinoma gástrico o gastroesofágico avanzado MET+, LA irreseccable o metastásico de la UGE, ECOG 0-1, tumores MET-positivos y enfermedad evaluable.	609	Rilotumumab 15 mg/kg + (epirrubicina 50 mg/m ² IV + cisplatino 60 mg/m ² IV + capecitabina 625 mg/m ² oral dos veces/día) cada 21 días, 10 ciclos vs. Placebo + (epirrubicina 50 mg/m ² IV; cisplatino 60 mg/m ² IV; capecitabina 625 mg/m ² oral 2 veces/día) cada 21 días, 10 ciclos	Objetivo primario					
					SG mediana (m)	8,8 (7,7-10,2)	10,7 (9,6-12,4)	0,003	1,34 (1,10-1,63)	
					Objetivos secundarios					
					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)			

Tabla 4a. HER2-

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
90	Shah MA, et al. JAMA Oncol. 2017 METGASTRIC	Fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico Pacientes adultos con adenocarcinoma de estómago o de la UGE con enfermedad metastásica no susceptible de tratamiento curativo. Se incluyeron pacientes HER2 negativo y MET positivo	562	Se aleatorizaron 1:1 para recibir mFOLFOX6 con o sin onartuzumab (10 mg/kg)	Objetivo primario				
					SG (m)	11,0	11,3	0,24	0,82 (0,59–1,15)
					Objetivos secundarios				
					SLP (m)	6,7	6,8	0,43	
78	M. Dank Annals of Oncology 2008	Fase III, aleatorizado, multicéntrico. Pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado o localmente recurrente, sin QTRT paliativa previa	333	Experimental: irinotecán 80 mg/m ² IV (30 min) + ácido folínico 500 mg/m ² IV (2 h) + 5-FU 2.000 mg/m ² en IC 22 h, semanal (6 semanas tratamiento + 1 semana descanso) Control: cisplatino 100 mg/m ² IV (1–3 h, día 1) + 5-FU 1.000 mg/m ² /día en IC 24 h (días 1–5), cada 4 semanas	Objetivo primario				
					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)
					Objetivos secundarios				
					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)					

Tabla 4a. HER2-

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
79	Guimbaud et al., J Clin Oncol 2014	Fase III, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado (1:1) en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE LA o metastásico. Se permitió cruce predefinido a segunda línea entre FOLFIRI y ECX.	416	Experimental (FOLFIRI): irinotecán 180 mg/m ² IV (90 min) + leucovorina 400 mg/m ² IV (2 h) + 5-FU 400 mg/m ² en bolo + 5-FU 2.400 mg/m ² en IC durante 46 h, cada 2 sem. Control (ECX): epirubicina 50 mg/m ² IV día 1 + cisplatino 60 mg/m ² IV día 1 + capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h (días 2-15), cada 3 sem.	Objetivo primario					
					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)	
					Objetivos secundarios					
					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	PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX	Fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, realizado en 96 centros de Francia. Pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 negativo, confirmado histológicamente, LA irresecable o metastásico, sin tratamiento previo, y con estado funcional ECOG 0-1.	507	Experimental TFOX: docetaxel 50 mg/m ² + leucovorina 400 mg/m ² + oxaliplatino 85 mg/m ² + 5-FU 2.400 mg/m ² en IC. (n = 254) Control (FOLFOX): leucovorina 400 mg/m ² + oxaliplatino 85 mg/m ² + 5-FU 400 mg/m ² en bolo + 5-FU 2.400 mg/m ² en IC. (n = 253)	Objetivo primario					TFOX vs. FOLFOX Mayor toxicidad grado 3-4, incluyendo diarrea (15 % vs. 7 %), neuropatía periférica (32 % vs. 20 %) y neutropenia (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		
					Objetivos secundarios					
					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)	0,045		

1L: primera línea; 5-FU: 5-fluorouracilo; CG: cáncer gástrico; ECX: epirubicina + cisplatino + capecitabina; Exptal: experimental; FOLFIRI: irinotecán + ácido folínico + 5-fluorouracilo; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC: infusión continua; IV: intravenoso; LA: localmente avanzado; m: meses; MET: metástasis; QTRT: quimiorradioterapia; sem.: semanas; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; THP: tiempo hasta la progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; TTF: tiempo hasta el fracaso del tratamiento; UGE: unión gastroesofágica.

B.3.1.2.1 HER2 negativo, PD-L1 CPS ≥ 5

La inmunoterapia se ha incorporado con resultados excelentes al tratamiento de múltiples tumores (melanoma, cáncer de pulmón, entre otros) y, en los últimos años, ha demostrado beneficio en eficacia en el cáncer gastroesofágico.

La interacción entre el sistema inmunitario y la célula tumoral está bien establecida. Antes de disponer de resultados definitivos, los subtipos moleculares de CG que parecían más sensibles a la inmunoterapia eran aquellos con MSI y los tumores asociados al VEB, debido a sus características biológicas. La utilidad clínica del CPS se puso de manifiesto tras la publicación de los resultados del estudio KEYNOTE-059.⁹¹

La TAP cuantifica la expresión de PD-L1 en células tumorales e inmunes mediante la siguiente fórmula:

$$\text{TAP (\%)} = [\text{Área de células PD-L1 positivas (tumorales + inmunes)} / \text{área total de tumor viable}] \times 100$$

En un análisis *post hoc* del estudio RATIONALE-305 (n = 997), se evaluó la correlación entre TAP y el CPS, observándose una prevalencia comparable de PD-L1 positivo en los distintos puntos de corte (1 %, 5 % y 10 %) entre los grupos definidos por ambos métodos.⁹²

Los resultados de SG y SLP según las puntuaciones TAP y CPS fueron similares, demostrando un beneficio comparable en los subgrupos PD-L1 positivos con umbrales del 1 %, 5 % y 10 %. Se observó una alta concordancia entre ambos sistemas (ICC = 0,81; IC95%: 0,79–0,83) y porcentajes de concordancia global (OPA, por sus siglas en inglés) del 95 %, 82 % y 85 % para los puntos de corte del 1 %, 5 % y 10 %, respectivamente.

Estos resultados indican que TAP y CPS presentan una concordancia sustancial y un valor predictivo equivalente, siendo ambas metodologías válidas para evaluar la expresión de PD-L1 en pacientes con CG y UGE.

Se llevó a cabo un estudio adicional para evaluar la reproducibilidad de la puntuación TAP entre patólogos.⁹³ Los análisis, realizados tanto intraobservador como interobservador, mostraron una alta precisión, con acuerdos positivos, negativos y globales superiores al 85 %. Asimismo, la TAP mostró una elevada concordancia con el CPS en los puntos de corte del 1 % y 5 %, con valores superiores al 85 %. El método TAP demostró ser sencillo, reproducible y altamente concordante con el CPS.

En el trabajo de Klempner *et al.* también se demostró concordancia entre las técnicas TAP y CPS.⁹⁴

En el adenocarcinoma gástrico y de la UGE HER2 negativo, tres inhibidores del punto de control han demostrado eficacia en primera línea en combinación con QT en ensayos de fase III aleatorizados y están aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés): nivolumab, pembrolizumab y tislelizumab. Todos ellos son anticuerpos dirigidos frente a PD-1 y están aprobados y financiados en España para esta indicación.

A continuación, se presenta la evidencia clínica que ha llevado a dichas aprobaciones.

Nivolumab

El ensayo que dio lugar a la aprobación de nivolumab es el CheckMate 649, un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, en el que se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o esofágico avanzado o metastásico, HER2 negativo y sin tratamiento previo para enfermedad avanzada.⁹⁵

Los objetivos primarios del estudio fueron la SG y la SLP, evaluada por un comité central independiente, en pacientes con PD-L1 CPS \geq 5.

El protocolo fue enmendado durante su desarrollo para centrar el análisis de los objetivos coprimarios (SG y SLP) en la población con CPS \geq 5, tras observarse un mayor beneficio en este subgrupo en el estudio CheckMate 032.⁹⁶

Los objetivos secundarios incluyeron la TRO, la DR, la seguridad, la tolerabilidad y la calidad de vida. El estudio cumplió ambos objetivos primarios y todos los objetivos secundarios evaluados formalmente.

En pacientes con PD-L1 CPS \geq 5, nivolumab más QT demostró una SG superior en comparación con QT sola, con un HR = 0,71 (IC98%: 0,59–0,86; $p < 0,0001$). La mediana de SG fue de 14,4 meses en el grupo de nivolumab más QT frente a 11,1 meses en el grupo de QT.

Asimismo, en este subgrupo se observó una mejora significativa en la SLP, con una HR = 0,68 (IC98%: 0,56–0,81; $p < 0,0001$). La mediana de SLP fue de 7,7 meses con la combinación frente a 6,0 meses con QT. La TRO fue del 60 % (IC95%: 55–64) en el grupo de nivolumab más QT y del 45 % (IC95%: 40–50) en el grupo de QT.

En un análisis de subgrupos no preespecificado, se incluyeron 44 pacientes con MSI-H, bien balanceados entre ambos brazos. En este análisis, no se alcanzó la mediana de SG en el grupo de nivolumab más QT, mientras que fue de 12,3 meses en el grupo de QT, con un HR = 0,37 (IC95%: 0,16–0,87).

No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el análisis no estaba preespecificado, el tamaño muestral es reducido y no se observó interacción significativa entre subgrupos ($p = 0,1805$), por lo que se consideran exploratorios. Los AA relacionados con el tratamiento de grado 3–4 se produjeron en el 47 % de los pacientes en el grupo de nivolumab más QT y en el 36 % en el grupo de QT. La mayoría de los AA relacionados con el tratamiento de posible origen inmunomediado fueron de grado 1–2, siendo los de grado 3–4 \leq 5 %.

En base a estos resultados, nivolumab fue aprobado por la EMA en octubre de 2021, en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino, como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o esofágico avanzado o metastásico, HER2 negativo y con PD-L1 CPS \geq 5.

Actualmente, en España está aprobado y financiado en esta misma indicación.

Posteriormente a esta aprobación, se han comunicado resultados positivos con otros ICI en primera línea, utilizando el mismo biomarcador, aunque con distintos puntos de corte o metodologías de evaluación.

Pembrolizumab

El estudio KEYNOTE-859 es un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado o metastásico, HER2 negativo, sin tratamiento previo para enfermedad avanzada y con un ECOG 0-1.⁹⁷

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir pembrolizumab (200 mg) o placebo por vía intravenosa cada 3 semanas, en ambos casos en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino (cisplatino 80 mg/m² día 1 cada 3 semanas + 5-FU 800 mg/m²/día días 1-5 cada 3 semanas, o CAPOX: capecitabina 1.000 mg/m² cada 12 horas días 1-14 de cada ciclo + oxaliplatino 130 mg/m² día 1 cada ciclo de 3 semanas).

El objetivo primario fue la SG, evaluada en la población por intención de tratar (ITT) y en los subgrupos definidos por PD-L1 (CPS \geq 1 y CPS \geq 10). Los objetivos secundarios incluyeron la SLP, la TRO, la DR y la seguridad. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, se observó un beneficio en la SG en la población ITT, con una mediana de 12,9 meses en el grupo de pembrolizumab frente a 11,5 meses en el grupo de placebo (HR = 0,78; IC95%: 0,70-0,87; $p < 0,0001$). Según la expresión de PD-L1, la mediana de la SG fue de 13,0 meses frente a 11,4 meses en el subgrupo de CPS \geq 1 (HR = 0,74; IC95%: 0,65-0,84; $p < 0,0001$) y de 15,7 meses frente a 11,8 meses en el subgrupo de CPS \geq 10 (HR = 0,65; IC95%: 0,53-0,79; $p < 0,0001$).

La mediana de SLP en la población ITT fue de 6,9 meses (IC95%: 6,3-7,2) en el grupo de pembrolizumab + QT frente a 5,6 meses (IC95%: 5,5-5,7) en el grupo de placebo + QT (HR = 0,76; IC95%: 0,67-0,85; $p < 0,0001$).

La TRO en la población ITT fue del 51 % en el grupo de pembrolizumab (RC 9 %, RP 42 %) frente al 42 % en el grupo de placebo (RC 6 %, RP 36 %) (diferencia absoluta 9,3 %; IC95%: 4,4-14,1; $p < 0,0001$).

La mediana de DR en la población ITT fue 8,0 meses frente a 5,7 meses.

En cuanto a seguridad, los AA de grado 3-5 más frecuentes fueron anemia (12 % en el grupo de pembrolizumab frente al 10 % en el grupo de placebo) y disminución del recuento de neutrófilos (10 % frente al 8 %). Los AA graves relacionados con el tratamiento se produjeron en el 23 % de los pacientes tratados con pembrolizumab y en el 19 % del grupo placebo. Las muertes relacionadas con el tratamiento se produjeron en el 1 % y el 2 %, respectivamente.

Los AA inmunomediados fueron más frecuentes en el grupo de pembrolizumab (27 % frente al 9 %), con acontecimientos de grado 3-5 en el 8 % frente al 2 %. Los más frecuentes fueron hipotiroidismo, hipertiroidismo y colitis.

Con base en estos resultados, pembrolizumab en combinación con QT fue aprobado por la EMA en diciembre de 2023 como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado, irreseccable o metastásico, HER2 negativo y con PD-L1 CPS \geq 1.

En España, pembrolizumab está financiado con restricción a esta indicación, limitándose su uso a pacientes con PD-L1 CPS \geq 10.

Tislelizumab

La aprobación de la combinación en primera línea de CG viene dada por el estudio RATIONALE-305, un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de tislelizumab a dosis de 200 mg IV cada 3 semanas en combinación con QT (5-FU + cisplatino o CAPOX) como tratamiento de primera línea en pacientes con CG o de la UGE avanzado, irresecable o metastásico, frente a la combinación con placebo.⁹⁸

Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo, independientemente del estado de expresión de PD-L1, que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada y con un ECOG 0–1.

El objetivo primario del estudio fue la SG en pacientes con PD-L1 TAP \geq 5% y en la población ITT. Los objetivos secundarios incluyeron la SLP, la TRO, la tasa de control de la enfermedad y la tasa de beneficio clínico.

Respecto a la SG en pacientes con una puntuación de PD-L1 TAP \geq 5 %, la mediana fue de 17,2 meses en el grupo de tislelizumab más QT frente a 12,6 meses en el grupo de placebo más QT (HR = 0,74; IC95%: 0,59–0,94; $p = 0,006$).

Asimismo, la mediana de SG en todos los pacientes aleatorizados (población ITT, análisis final) fue de 15,0 meses en el grupo de tislelizumab más QT frente a 12,9 meses en el grupo de placebo más QT (HR = 0,80; IC95%: 0,70–0,92; $p = 0,001$). La tasa de SG a los 18 meses fue del 42 % frente al 33 % y a los 24 meses del 33 % frente al 23 %, respectivamente.

La mediana de SLP en pacientes con PD-L1 TAP \geq 5% fue superior en el brazo de tislelizumab más QT frente al de placebo más QT (7,2 frente a 5,9 meses; HR = 0,67; IC95%: 0,55–0,83; $p < 0,001$).

Respecto a la TRO en pacientes con PD-L1 TAP \geq 5 %, esta fue mayor en el grupo experimental, aunque sin alcanzar significación estadística.

Los AA relacionados con el tratamiento se notificaron en el 97 % de los pacientes en el brazo de tislelizumab más QT y en el 96 % en el brazo de placebo más QT. Los AA de grado 3 o superior se produjeron en el 54 % frente al 50 %, respectivamente. Los AA de grado 3–4 más frecuentes fueron disminución del recuento de neutrófilos (12 % en ambos brazos), disminución del recuento de plaquetas (11 % vs. 12 %), neutropenia (7 % vs. 7 %) y anemia (5 % vs. 7 %).

Los AA relacionados con el tratamiento llevaron a la interrupción del tratamiento en el 16 % de los pacientes en el brazo de tislelizumab más QT frente al 8 % en el brazo de placebo más QT.

Los AA inmunomediados se produjeron en 154 pacientes (31 %) en el brazo de tislelizumab más QT frente a 58 pacientes (12 %) en el brazo de placebo más QT, con AA de grado \leq 3 en el 8 % frente al 2 %, respectivamente.

Con base en estos resultados, tislelizumab fue aprobado por la EMA en noviembre de 2024 en combinación con QT para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo y con PD-L1 TAP \geq 5 %.

En España, este fármaco está actualmente aprobado y financiado en esta misma indicación.

Como conclusión, los tres inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, tislelizumab y nivolumab) han demostrado beneficio en SG en combinación con QT en el adenocarcinoma gástrico y de la UGE HER2

negativo en primera línea, con perfiles de toxicidad manejables. Las comparaciones indirectas publicadas sugieren que la eficacia de los tres es similar.⁹⁹ Las aprobaciones están condicionadas a la expresión de PD-L1 (CPS o TAP), con diferencias en los puntos de corte requeridos para cada fármaco.

B.3.1.3 Tumores MSI-H/dMMR

Para el manejo de pacientes que presentan inestabilidad de microsatélites alta o deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés) véase el apartado D. Poblaciones especiales.

B.3.1.4 CLDN18.2

La claudina 18.2 (CLDN18.2) es una isoforma específica de la claudina 18, una proteína de las uniones estrechas (*tight junctions*), que se expresa de forma fisiológica en las células epiteliales del estómago, en la mucosa gástrica, donde contribuye a mantener la integridad epitelial.¹⁰⁰

En el CG, especialmente en el adenocarcinoma gástrico, la CLDN18.2 puede estar sobreexpresada en la membrana de las células tumorales. Esto la convierte en una diana terapéutica atractiva, ya que su expresión anómala en la superficie de las células tumorales gástricas facilita su accesibilidad a anticuerpos.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Zolbetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra CLDN18.2. Su mecanismo de acción consiste en la unión específica a esta proteína, lo que desencadena citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y activación del complemento, produciendo la destrucción de las células tumorales que la expresan.^{101,103,104}

Diversos estudios han evaluado la eficacia y seguridad de zolbetuximab en monoterapia y en combinación con QT en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado, HER2 negativo y con expresión positiva de CLDN18.2.

En el estudio MONO, un ensayo de fase IIa que evaluó zolbetuximab en monoterapia, se observó una TRO del 14 % en pacientes con alta expresión de CLDN18.2 (> 70 %).¹⁰⁵

El estudio FAST, un ensayo de fase IIb aleatorizado, evaluó la adición de zolbetuximab a QT de primera línea (esquema EOX) en adenocarcinomas gástricos o de la UGE irresecables o metastásicos, HER2 negativo y CLDN18.2 positivo (> 40 % de expresión moderada/intensa en la membrana de las células tumorales), demostrando un beneficio significativo en TRO, SLP y SG en la población con alta expresión de CLDN18.2 (≥ 70 %).¹⁰⁶

Dos ensayos de fase III han dado lugar a la aprobación por parte de la EMA de zolbetuximab en combinación con QT basada en fluoropirimidinas y platinos para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo y con tumores positivos para CLDN18.2 (> 75 % de expresión moderada/intensa en la membrana de las células tumorales).^{107,108}

El primero es el **ensayo SPOTLIGHT** de fase III, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, que evaluó zolbetuximab en combinación con mFOLFOX6 frente a placebo más mFOLFOX6. Los pacientes que completaron 4 ciclos de 42 días de tratamiento sin progresión continuaron con zolbetuximab o

placebo, con o sin 5-FU y leucovorina, a criterio del investigador. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) y estratificados por región geográfica (Asia vs. no Asia), número de localizaciones metastásicas (0–2 vs. > 3) y gastrectomía previa. El objetivo primario fue la SLP. Los objetivos secundarios fueron la SG, el tiempo hasta el deterioro, la TRO, la DR, la seguridad y tolerabilidad, y la calidad de vida (QLQ-C30 y QLQ-OG25).

La mediana de SLP fue de 10,61 meses en el grupo de zolbetuximab frente a 8,67 meses en el grupo de placebo (HR = 0,75; IC95%: 0,60–0,94; $p = 0,0066$). La mediana de SG fue de 18,23 meses con zolbetuximab frente a 15,54 meses con placebo (HR = 0,75; IC95%: 0,60–0,94; $p = 0,0053$). El beneficio en la SLP y la SG con zolbetuximab frente a placebo se mantuvo en la mayoría de los subgrupos preespecificados.

No se observaron diferencias significativas en la TRO, siendo del 48 % en ambos grupos. La mediana de la DR fue de 9 meses frente a 8,05 meses en los brazos de zolbetuximab y placebo, respectivamente.

Se observaron AA de grado ≥ 3 en el 87 % de los pacientes en el brazo de zolbetuximab frente al 78 % en el brazo de placebo. Los más frecuentes fueron náuseas (16 % vs 6 %), vómitos (16 % vs 6 %) y disminución del apetito (6 % vs 3 %), apareciendo con mayor frecuencia durante el primer ciclo de tratamiento y disminuyendo en los siguientes. Los AA condicionaron la discontinuación del tratamiento en el 14 % frente al 2 % en los brazos de zolbetuximab y placebo, respectivamente.¹⁰⁷

El segundo es el **ensayo GLOW** (en esta misma población). Se trata de un ensayo de fase III, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, que evaluó zolbetuximab en combinación con CAPOX frente a placebo más CAPOX cada 21 días. Los pacientes que completaron 8 ciclos de tratamiento sin progresión continuaron con zolbetuximab o placebo, con o sin capecitabina. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) y estratificados por región geográfica (Asia vs. no Asia), número de órganos metastásicos (0–2 vs. > 3) y gastrectomía previa (sí vs. no).

El objetivo primario fue la SLP. Los objetivos secundarios incluyeron la SG, el tiempo hasta deterioro, la TRO, la DR, la seguridad, la tolerabilidad y la calidad de vida (QLQ-C30 y QLQ-OG25).

La mediana de la SLP fue de 8,21 meses en el grupo de zolbetuximab frente a 6,8 meses en el grupo placebo (HR = 0,68; IC95%: 0,54–0,86; $p = 0,0007$). La mediana de SG fue de 14,39 meses frente a 12,16 meses (HR = 0,77; IC95%: 0,61–0,96; $p = 0,0118$). El beneficio en la SLP y SG con zolbetuximab frente a placebo se mantuvo en la mayoría de los subgrupos preespecificados. No se observaron diferencias significativas en la TRO (42,5 % frente a 40,3 % para zolbetuximab y placebo, respectivamente), ni en la mediana de la DR (6,14 meses frente a 6,08 meses).

Se observaron AA de grado ≥ 3 en el 72,8 % de los pacientes en el brazo de zolbetuximab frente al 69,9 % en el brazo de placebo. Los más frecuentes fueron vómitos (12,2 % vs. 3,6 %), anemia (10,6 % vs. 11,2 %), neutropenia (10,2 % vs. 9,6 %) y náuseas (8,7 % vs. 2,4 %), que fueron más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento y disminuyeron posteriormente.¹⁰⁸

A partir de los resultados de estos dos ensayos de fase III, la EMA aprobó en septiembre de 2024 el uso de zolbetuximab en combinación con QT basada en fluoropirimidina y platino para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irreseccable o metastásico, HER2 negativo y con tumores positivos para CLDN18.2 (≥ 75 % de las células tumorales con tinción moderada/intensa en la membrana).¹⁰⁹ Actualmente está excluido de la financiación por el SNS.

Tabla 4b. HER2- y PD-L1 positivo o CLDN18.2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
91	Fuchs CS et al. <i>JAMA Oncol.</i> 2018 KEYNOTE-059	Fase II, abierto, de un solo brazo, multicéntrico Pacientes con CG y de la UGE avanzado previamente tratado, PD-L1+	259	pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, decisión del investigador o del paciente, o toxicidad inaceptable.	Objetivos primarios				
					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)			
					Objetivos secundarios				
Mediana (m; intervalo) de DR PD-L1+ PD-L1-	16,3 (1,6–17,3) 6,9 (2,4–7,0)								
95	Janjigian YY et al. <i>Lancet</i> 2021 CheckMate 649	Fase III multicéntrico, aleatorizado y abierto Adultos con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o esofágico no tratado previamente, irreseccable y no HER2-positivo, independientemente de la expresión de PD-L1.	2.687	nivolumab 360 mg cada 3 semanas o 240 mg cada 2 sem. + QT (CAPOX cada 3 sem. o FOLFOX cada 2 sem.) vs. nivolumab + ipilimumab vs. QT sola	Objetivos primarios				
					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)
					Objetivos secundarios				
					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)					

Tabla 4b. HER2- y PD-L1 positivo o CLDN18.2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	HR (IC95%)
97	Rha SY et al. <i>Lancet Oncol</i> 2023 KEYNOTE-859	Fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo Pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 negativo, LA irresecable o metastásico, en 1L, con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1)	1.579	pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas + QT (5-FU 800 mg/m ² /día IV, días 1-5 + cisplatino 80 mg/m ² IV día 1, hasta 6 ciclos; o capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h, días 1-14 + oxaliplatino 130 mg/m ² (día 1) hasta máx. 6 ciclos) (n = 790) Placebo + QT hasta progresión o toxicidad inaceptable, un máximo de 2 años. (n = 789)	Objetivos primarios			
					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)
					Objetivos secundarios			
					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 y KEYNOTE-062	Análisis post hoc de 1.614 pacientes, de los cuales 84 con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado MSI-H	1.614	pembrolizumab (MSI-H) vs. pembrolizumab (no MSI-H)	Objetivos primarios			
					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)	

Tabla 4b. HER2- y PD-L1 positivo o CLDN18.2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Ctrl. (n)	p	HR (IC95%)
98	Qiu MZ et al. BMJ. 2024 RATIONALE-305	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo Adenocarcinoma gástrico o de la UGE LA irreseccable o metastásico. HER2 negativo. No haber recibido terapia sistémica para la enfermedad avanzada. ECOG 0-1	997	tislelizumab 200 mg + QT de elección (capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h días 1-14 + oxaliplatino 130 mg/m ² día 1 o 5-FU 800 mg/m ² días 1-5 + cisplatino 80 mg/m ² día 1) vs. placebo + QT de elección (mismo esquema) (capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 h días 1-14 + oxaliplatino 130 mg/m ² día 1 o 5-FU 800 mg/m ² días 1-5 + cisplatino 80 mg/m ² día 1)	Objetivos primarios				
					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)
					Objetivos secundarios				
					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, aleatorizado, controlado y parcialmente ciego Pacientes con CG avanzado o de la UGE no tratado PD-L1 ≥1.	763	pembrolizumab vs. pembrolizumab + QT vs. QT sola	Objetivo primario				
					SG (m)	12,5	11,1	0,05	0,85 (0,70-1,03)
					Objetivo secundario				
				SLP (m)		6,4	0,04	0,84 (0,70-1,02)	

Tabla 4b. HER2- y PD-L1 positivo o CLDN18.2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones	
					Parámetros de eficacia	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	HR (IC95%)		
96	Janjigian YY, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2018 CheckMate-032	Fase I/II, abierto, de dos etapas y de cohortes múltiples Pacientes con adenocarcinoma gástrico, de la UGE o esofágico LA o metastásico refractario a la QT, HER2 negativo y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada. PD-L1 ≥ 5. ECOG 0-1	160	Grupo A: nivolumab (n = 59) vs. Grupo B: nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg (n = 49) vs. Grupo C: nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (n = 52)	Objetivo primario					Los pacientes con tumores HER2 positivos eran elegibles si habían recibido tratamiento previo con trastuzumab.	
					TRO	12 % NIVO3	24 % NIVO1 + IPI3	8 % NIVO3 + IPI1			
					Objetivos secundarios						
					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, aleatorizado, multicéntrico. Adenocarcinoma gástrico o de la UGE LA irresecable o metastásico. HER2 negativo, claudina 18.2 positivo	565	zolbetuximab + mFOLFOX6 vs. placebo + mFOLFOX6	Objetivo primario						
					SLP (m)	10,61	8,67	0,0066	0,75 (0,60–0,94)		
					Objetivo secundario						
SG (m)	18,23	15,54	0,0053	0,75 (0,60–0,94)							

Tabla 4b. HER2- y PD-L1 positivo o CLDN18.2

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
108	Shah MA et al. Nat Med. 2023 GLOW	Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego Adenocarcinoma gástrico o de la UGE LA irresecable o metastásico HER2 negativo Claudina 18.2 positivo	507	zolbetuximab + CAPOX vs. placebo + CAPOX	Objetivo primario				
					SLP (m)	8,21	6,8	0,0007	0,687 (0,544–0,866)
					Objetivo secundario				
					SG (m)	14,39	12,16	0,0118	0,771 (0,615–0,965)

1L: primera línea; **5-FU:** 5-fluorouracilo; **CAPOX:** capecitabina + oxaliplatino; **CG:** cáncer gástrico; **CPS:** puntuación positiva combinada; **DR:** duración de la respuesta; **ECX:** epirrubicina + cisplatino + capecitabina; **ECOG:** estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group*; **FOLFOX:** leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino; **HER2:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; **IC:** infusión continua; **ITT:** intención de tratar; **IV:** intravenoso; **LA:** localmente avanzado; **m:** meses; **MET:** metástasis; **MSI-H:** inestabilidad de microsatélites alta; **QT:** quimioterapia; **TR:** tasa de respuesta; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TAP:** positividad del área tumoral; **TRO:** tasa de respuesta objetiva; **TTF:** tiempo hasta el fracaso del tratamiento; **UGE:** unión gastroesofágica.

Recomendaciones. Primera línea en enfermedad avanzada o metastásica

Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión del paciente en un ensayo clínico como primera opción.

En pacientes con enfermedad avanzada o metastásica:

- Tumores con sobreexpresión de HER2 (IHQ 3+ o IHQ 2+ / FISH+):

Primera opción, independientemente del estado de PD-L1:

- Cisplatino + 5-FU + trastuzumab o cisplatino + capecitabina + trastuzumab (*nivel de evidencia IA*).
- En pacientes no candidatos a cisplatino, o con contraindicación para su uso, CAPOX + trastuzumab o FOLFOX + trastuzumab constituyen alternativas válidas (*nivel de evidencia IIIB*).
- Los pacientes HER2 positivo no candidatos a trastuzumab deben valorarse de forma individualizada en comité multidisciplinar.

- Tumores sin sobreexpresión de HER2:

• Si PD-L1 CPS/TAP < 5:

- Como primera opción, se recomienda:
 - Un doblete basado en platino y fluoropirimidina (cisplatino + 5-FU o capecitabina) (*nivel de evidencia IA*) o
 - FOLFOX/CAPOX (*nivel de evidencia IIIB*).
- En pacientes con buen estado funcional, pueden considerarse tripletes como TPF o TFOX (*nivel de evidencia IA*).
- Como alternativa en pacientes con neuropatía periférica: carboplatino + 5-FU (*nivel de evidencia IIB*).

• Si PD-L1 CPS/TAP ≥ 5 y < 10:

- Como primera opción, se recomienda inmunoterapia con los siguientes esquemas:
 - nivolumab + QT (FOLFOX o CAPOX) (*nivel de evidencia IA*) o
 - tislelizumab + QT (cisplatino + 5-FU o CAPOX) (*nivel de evidencia IA*) o FOLFOX (*nivel de evidencia IIA*).
- En esta población, ambas opciones se consideran alternativas terapéuticas equivalentes.

• Si PD-L1 CPS/TAP ≥ 10:

- Como primera opción, se recomienda inmunoterapia con los siguientes esquemas:
 - nivolumab + QT (FOLFOX o CAPOX) (*nivel de evidencia IA*).
 - tislelizumab + QT (cisplatino + 5-FU o CAPOX) (*nivel de evidencia IA*) o FOLFOX (*nivel de evidencia IIA*).
 - pembrolizumab + QT (cisplatino + 5-FU o CAPOX) (*nivel de evidencia IA*) o FOLFOX (*nivel de evidencia IIA*).
- En esta población, estas opciones se consideran alternativas terapéuticas equivalentes.

B.3.2 Tratamiento de segunda línea y posteriores

La segunda línea de tratamiento del CG se asocia a una SG de aproximadamente 5–6 meses, en comparación con los 2 meses observados con el MTS.¹¹²⁻¹¹⁴

Hasta 2011, la evidencia disponible procedía principalmente del estudio del grupo alemán AIO, un ensayo de fase III multicéntrico que comparó irinotecán frente al MTS en pacientes con CG metastásico (CGm), de la unión gastroesofágica metastásico (UGEm) o localmente avanzado, que habían progresado durante o en los 6 meses posteriores a la primera línea de QT y con un ECOG-PS 0–2.¹¹³ El estudio se cerró de forma precoz tras aproximadamente 4 años debido al bajo reclutamiento (40 pacientes). Se observó una mejora de los síntomas relacionados con el tumor en el 50 % de los pacientes tratados frente al 7 % en el grupo control. El riesgo de muerte se redujo significativamente en el brazo de irinotecán (HR = 0,48; IC95%: 0,25–0,92; $p = 0,012$), con una mediana de SG de 4,0 meses frente a 2,4 meses.

Actualmente se dispone de mayor evidencia con la publicación del estudio COUGAR-02 en 2014, en población occidental, y el estudio de Kang en población asiática. El estudio COUGAR-02 es un ensayo de fase III en el que 168 pacientes con ECOG-PS 0–2 fueron aleatorizados para recibir docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 21 días frente a MTS. El objetivo primario fue la SG.¹¹²

El tratamiento con docetaxel se asoció a una mayor incidencia de neutropenia de grado 3–4, infección y neutropenia febril (7 % frente al 0 %). Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la mediana de SG fue de 5,2 meses en el grupo de docetaxel frente a 3,6 meses en el grupo control (HR = 0,67; IC95%: 0,49–0,92; $p = 0,01$), con un beneficio estadísticamente significativo en la disfagia y el control del dolor abdominal.

El estudio de Kang *et al.*, publicado en 2012, aleatorizó a 199 pacientes para recibir docetaxel a dosis de 60 mg/m² cada 21 días o irinotecán 150 mg/m² cada 14 días, a criterio del investigador, frente a MTS.¹¹⁴ El objetivo primario fue la SG, con una mediana de 5,3 meses en los pacientes tratados con QT frente a 3,8 meses en el grupo control (HR = 0,65; IC95%: 0,48–0,89; $p = 0,007$). No se observaron diferencias en la SG entre los pacientes tratados con docetaxel y los tratados con irinotecán (5,2 meses frente a 6,5 meses; $p = 0,116$).¹¹⁵ En el mismo sentido, el estudio WJOG4007 comparó irinotecán y paclitaxel, sin diferencias en la SG ni en la TRO, aunque con un mejor perfil de seguridad para paclitaxel.¹¹⁵

Un metanálisis que incluyó 410 pacientes mostró una reducción del riesgo de muerte con la administración de irinotecán o docetaxel (HR = 0,64; IC95%: 0,52–0,79).¹¹⁶

El esquema FOLFIRI en segunda línea es una opción terapéutica en pacientes en los que no se haya utilizado previamente. Su eficacia se evaluó en un ensayo de fase II que incluyó 40 pacientes con CG recurrente o metastásico, mostrando una TRO del 29 % y una SG mediana de 6,4 meses.¹¹⁷ En otro ensayo de fase II, con 59 pacientes, se obtuvieron resultados similares, con una TRO del 20 % y una SG de 6,7 meses.¹¹⁸

Siguiendo los resultados de la primera línea de tratamiento, se han evaluado diferentes fármacos diana en ensayos clínicos con el objetivo de mejorar la SG. No obstante, hasta la fecha, los resultados han sido negativos en la población HER2 negativa, como en el caso de los anti-EGFR (estudio COG) y los inhibidores de mTOR (estudio GRANITE).^{119,120}

Los pacientes con tumores HER2 positivos que progresan a la primera línea de tratamiento con trastuzumab deben considerarse una entidad clínica diferenciada, tal como recogen las guías terapéuticas europeas actuales. Aunque los ensayos clínicos previos con estrategias anti-HER2 en este contexto fueron negativos, como el estudio TYTAN (paclitaxel ± lapatinib) y los estudios con trastuzumab emtansina, los resultados más recientes con trastuzumab deruxtecán (T-DXd) han mostrado resultados más prometedores.

La eficacia y seguridad de T-DXd en el adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado o metastásico se evaluaron en el ensayo de fase II DESTINY-Gastric01, que incluyó 188 pacientes con enfermedad progresiva tras al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo trastuzumab.¹²¹ Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir T-DXd o QT a elección del investigador (paclitaxel o irinotecán). La TRO confirmada fue del 40,5 % en el grupo de T-DXd frente al 11 % en el grupo de QT. La SG (12,5 frente a 8,4 meses; $p = 0,0097$), la mediana de SLP (5,6 frente a 3,5 meses) y la DR (11,3 frente a 3,9 meses) también fueron superiores en el grupo de T-DXd.

El ensayo DESTINY-Gastric02 de fase II, multicéntrico y de un solo brazo, evaluó T-DXd en pacientes de países occidentales con adenocarcinoma gástrico o de la UGE irresecable o metastásico HER2 positivo que habían progresado durante o tras la primera línea de tratamiento.¹²² La TRO fue del 47,1 % en pacientes con tumores IHQ 3+. La mediana de DR fue de 8,1 meses, con una mediana de SLP y SG de 5,6 y 12,1 meses, respectivamente.

Los AA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron similares a los observados en DESTINY-Gastric01, incluyendo anemia, neutropenia y náuseas. Se observó enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis en ocho pacientes, de los cuales dos presentaron acontecimientos de grado 5, por lo que debe prestarse especial atención a la selección de pacientes con comorbilidad pulmonar.

Los resultados de estos estudios han permitido la aprobación de T-DXd por parte de la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes con CG o de la UGE HER2 positivo en progresión a trastuzumab. Sin embargo, en el momento de la publicación de esta guía, esta indicación se encuentra excluida de la financiación pública por el SNS.

Actualmente, se dispone de evidencia adicional sobre el uso de T-DXd en segunda línea en el CG HER2+ tras la publicación de los resultados del ensayo DESTINY-Gastric04.¹²³

Se trata de un estudio de fase III aleatorizado que compara T-DXd a dosis de 6,4 mg/kg frente a paclitaxel más ramucirumab, considerado el estándar global en segunda línea, en pacientes con CG o de la UGE HER2 positivo que mantienen la expresión de HER2 en una biopsia reciente tras progresión a una primera línea basada en trastuzumab.

Se incluyeron 498 pacientes y el objetivo primario del estudio fue la SG, demostrando una mejora estadísticamente significativa a favor del grupo experimental con T-DXd (14,7 frente a 11,4 meses en los pacientes tratados con paclitaxel más ramucirumab), con una reducción relativa del riesgo de muerte del 30 % (HR = 0,70; IC95%: 0,55–0,90; $p = 0,004$). También se observó, en los objetivos secundarios, una mejora estadísticamente significativa en la SLP (HR = 0,74; IC95%: 0,59–0,92) y en la TRO confirmada (44,3 % de los pacientes en el grupo T-DXd frente al 29,1 % en el grupo de ramucirumab más paclitaxel).

La incidencia de AA relacionados con el tratamiento de cualquier grado fue del 93,0 % con T-DXd y del 91,4 % con ramucirumab más paclitaxel, siendo de grado ≥ 3 en el 50,0 % y el 54,1 %, respectivamente. La toxicidad en forma de neumonitis fue reportada en el 13,9 % de los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán (grado 1–2 en 33 pacientes y grado 3 en 1 paciente) y en el 1,3 % de los tratados con ramucirumab más paclitaxel (grado 3 en 2 pacientes y grado 5 en 1 paciente).

En la segunda línea de tratamiento, independientemente del estado de HER2, se dispone de evidencia de terapia dirigida anti-VEGF. Ramucirumab cuenta con indicación por parte de la FDA y la EMA, siendo el primer fármaco con indicación en segunda línea de tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado dirigido contra esta diana.

Ramucirumab se ha aprobado en monoterapia y en combinación con paclitaxel en pacientes que hayan recibido en primera línea un régimen basado en platino y/o fluoropirimidina, sobre la base de dos estudios de fase III, aleatorizados y doble ciego (RAINBOW y REGARD), en los que el objetivo primario fue la SG.^{124,125}

La eficacia de ramucirumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado que han progresado a una primera línea de QT con platino o fluoropirimidinas se basa en el estudio REGARD. En este estudio, 375 pacientes con ECOG 0–1 se aleatorizaron para recibir ramucirumab 8 mg/kg cada 2 semanas frente a MTS, dado que en el momento de su diseño no se disponía de un estándar de tratamiento en segunda línea en CG avanzado.

Ramucirumab en monoterapia demostró una diferencia absoluta estadísticamente significativa de 1,3 meses en la mediana de SG (5,2 vs. 3,9 meses), con (HR = 0,77; IC95%: 0,60–0,99; $p = 0,047$).

La eficacia de ramucirumab en combinación con paclitaxel en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado que han progresado a una primera línea de QT con platino y fluoropirimidinas se fundamenta en el estudio RAINBOW. En este estudio, se aleatorizaron 665 pacientes con ECOG 0–1 para recibir ramucirumab 8 mg/kg los días 1 y 15 + paclitaxel 80 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada 28 días, frente a placebo los días 1 y 15 + paclitaxel 80 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada 28 días.

Ramucirumab en combinación con paclitaxel demostró una diferencia absoluta estadísticamente significativa en la mediana de SG de 2,2 meses (9,6 en el brazo experimental frente a 7,4 meses en el brazo control), con (HR = 0,80; IC95%: 0,67–0,96; $p = 0,016$).

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

Cabe destacar que en ninguno de los ensayos clínicos se han evaluado biomarcadores potenciales predictores de respuesta, como VEGFR2, VEGF o HER2, que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficio del tratamiento con ramucirumab.

La Comisión Farmacoterapéutica de Medicación Hospitalaria del Servicio Catalán de Salud considera ramucirumab en monoterapia y en combinación con paclitaxel como fármacos de uso excepcional en el tratamiento del CG o de la UGE avanzado con progresión tras QT previa con platino y fluoropirimidina. La consideración de uso excepcional de ramucirumab en combinación con paclitaxel se fundamenta en criterios de eficiencia.¹²⁶

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

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

En 2016 se publicaron los resultados de apatinib, que confirman la eficacia de la terapia antiangiogénica en la enfermedad metastásica avanzada.¹²⁷ Apatinib es un inhibidor de VEGFR-2 que se ha evaluado en un estudio de fase III aleatorizado frente a placebo. Se incluyeron 267 pacientes que habían recibido al menos dos líneas de tratamiento, objetivándose un aumento significativo en la SG de 6,5 meses con apatinib frente a 4,7 meses con placebo (HR = 0,70; IC95%: 0,53–0,93; $p = 0,015$) y en la SLP de 2,6 meses frente a 1,8 meses, respectivamente (HR = 0,44; IC95%: 0,33–0,59; $p < 0,001$). La toxicidad no hematológica de grado 3–4 más frecuente fue el síndrome mano-pie, la proteinuria y la hipertensión arterial. No obstante, debe tenerse en cuenta que este estudio se realizó en una población exclusivamente asiática.

Apatinib no dispone actualmente de indicación por parte de la EMA ni la FDA.

En el ámbito occidental, la eficacia clínica de trifluridina/tipiracilo en CGm fue evaluada en un estudio de fase III (TAGS), internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con CGm (incluyendo adenocarcinoma de la UGE) previamente tratados con al menos dos regímenes de tratamiento sistémico para enfermedad avanzada, incluyendo QT basada en fluoropirimidina, platino y taxano o irinotecán, además de terapia dirigida frente a HER2.¹²⁸

Un total de 507 pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir TAS-102 frente a placebo. Las características basales estaban bien equilibradas, con un 71 % de pacientes con adenocarcinoma gástrico y un 28–29 % de la UGE. El 63 % de los pacientes del grupo experimental había recibido más de tres líneas de tratamiento frente al 62 % en el grupo placebo.

Se objetivó un aumento estadísticamente significativo de la SG (objetivo primario del estudio), con una mediana de 5,7 meses con TAS-102 frente a 3,6 meses con placebo (HR = 0,69; IC95%: 0,56–0,85; $p = 0,0003$); a los 12 meses, el 21 % del grupo experimental (31 pacientes) frente al 13 % del grupo control (10 pacientes) permanecían vivos. Asimismo, se observó un aumento de la SLP, con una mediana de 2,0 meses en el grupo tratado con TAS-102 frente a 1,8 meses en el grupo placebo (HR = 0,57; IC95%: 0,47–0,70; $p < 0,0001$). Como objetivos secundarios, se observó un aumento significativo en la tasa de control de la enfermedad (44 % vs. 14 %) y un mayor tiempo hasta el deterioro del PS ≥ 2 a favor del grupo experimental (4,3 vs. 2,3 meses; HR = 0,69; IC95%: 0,56–0,85; $p = 0,0005$).

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

Sin embargo, actualmente este tratamiento está excluido de la financiación por el SNS.

La inmunoterapia también ha demostrado tener un papel en segunda línea y sucesivas líneas de tratamiento. Nivolumab ha sido estudiado en CG. ATTRACTION-2 fue el primer estudio de fase III, aleatorizado, en población asiática que demostró la eficacia de nivolumab en pacientes con CG irreseccable o recurrente.¹²⁹

En este estudio, 493 pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento estándar (> 2 líneas de tratamiento) se asignaron aleatoriamente para recibir nivolumab o placebo, observándose una SG significativamente superior en los pacientes tratados con nivolumab (5,26 vs. 4,14 meses; HR = 0,63; IC95%: 0,50–0,78; $p < 0,001$), con una TRO del 11 %.

Pembrolizumab fue aprobado por la FDA en 2017 y por la EMA en 2022 para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos MSI-H o con dMMR, irresecables o metastásicos, que han progresado tras un tratamiento previo y que no tienen opciones terapéuticas alternativas satisfactorias.

El estudio que sustenta la aprobación del uso de pembrolizumab en segunda línea en CG, de intestino delgado y biliar irresecable o metastásico MSI-H/dMMR que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo es el ensayo clínico KEYNOTE-158.¹³⁰ Este ensayo es un estudio de fase II, no aleatorizado, abierto, multicohorte y multicéntrico, que evalúa el beneficio del tratamiento con pembrolizumab en pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos que habían progresado o eran intolerantes a, al menos, una línea previa de tratamiento.

El objetivo primario fue la TRO (revisión centralizada), definida como la proporción de pacientes con RC y RP. Otros objetivos secundarios fueron la DR, la SLP y la SG. Con una mediana de seguimiento de 37,5 meses (rango: 0,2–29,7 meses), se incluyeron 351 pacientes con un total de 28 tipos tumorales diferentes. En un análisis actualizado de la cohorte K del estudio KEYNOTE-158, en la que se incluía el adenocarcinoma gástrico, según una revisión radiológica central independiente, la TRO fue del 30,8 %, con 27 pacientes que alcanzaron una RC, y la mediana de la DR fue de 47,5 meses. Entre los 42 pacientes con CG, la TRO fue del 31 %.

Sin embargo, no solo este ensayo ha demostrado la eficacia de los ICI en tumores MSI-H. En el ensayo de fase II KEYNOTE-059, en una cohorte de pacientes con CG y de la UGE recurrente o metastásico previamente tratados, cuatro de siete pacientes con tumores MSI-H obtuvieron una respuesta objetiva con pembrolizumab en monoterapia, con una TRO del 57,1 %.⁹¹ La mediana de SG y SLP no se alcanzó en estos pacientes.

El ensayo de fase III KEYNOTE-061 evaluó el tratamiento en segunda línea, en el que los pacientes se aleatorizaron para recibir pembrolizumab frente a paclitaxel.¹³¹ Entre el 5,3 % de los pacientes con tumores MSI-H, la mediana de SG no se alcanzó con pembrolizumab, en comparación con 8,1 meses con paclitaxel. La mediana de SLP fue de 17,8 meses y la TRO del 46,7 % en los pacientes con tumores MSI-H tratados con pembrolizumab, frente a 3,5 meses y 16,7 %, respectivamente, con paclitaxel en monoterapia.

Tabla 5. Tratamiento de segunda línea de tratamiento y posteriores

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
121	Shitara K et al. N Engl J Med. 2020 DESTINY-Gastric01	Fase II, abierto, aleatorizado 2:1 (≥ 2 líneas previas)	187	Experimental: T-Dxd 6,4 mg/kg cada 3 sem. (n = 125) Control: QT elección IP (irinotecán 150 mg/m ² cada 15 días [n = 55] o paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8 y 15 cada 28 días [n = 7])	Objetivos primarios					Seguridad: Neutropenia G ≥ 3: 51 % en brazo experimental vs. 24 % en el brazo control. Anemia G ≥ 3: 38 % vs. 23 % Neumonitis G ≥ 3: 2,4 % en brazo experimental.
					TRO confirmada % (IC95%)	43 % (34-52)	12 % (5-24)	< 0,001		
					RC (%) RP (%)	10 (8 %) 41 (34%)	RC 0 (0 %) RP 7 (12 %)			
					Objetivos secundarios					
					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. Lancet Oncol 2023 DESTINY-Gastric02	Fase II, un solo brazo (≥ 1 líneas previas)	79	T-Dxd 6,4 mg/kg cada 3 sem.	Objetivos primarios					Seguridad: Neutropenia G ≥ 3: 6 (8 %) Anemia G ≥ 3: 11 (14 %) Neumonitis 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 %)				
					Objetivos secundarios					
					SLP (m) (IC95%)	5,6 (4,2-8,3)				
					SG (m) (IC95%)	12,1 (9,4-15,4)				
129	Kang YK et al. Lancet 2017 ONO-4538-12, ATTRACTION-2	Fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1 (≥ 2 líneas previas)	493	nivolumab (n = 330) o placebo 3 mg/kg cada 2 sem. (n = 163)	Objetivo primario					Toxicidad G 3 o 4 (%): 34 (10 %) en brazo experimental vs. 7 (4 %) en brazo control.
					SG (m)	5,26	4,14	< 0,0001	0,63 (0,51-0,78)	
					Objetivos secundarios					
					SLP (m)	1,61	1,45	0,0001	0,60 (0,49-0,75)	
					Tasa SG % 12 m Tasas SG % 18 m	26,2 % (20,7-32) 16,2 % (10-23,7)	10,9 % (6,2-17) 5 % (1,8-10,6)			

Tabla 5. Tratamiento de segunda línea de tratamiento y posteriores

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
91	Fuchs CS et al. JAMA Oncol 2018 KEYNOTE059	Fase II, abierto, un solo brazo, CG/UGE (≥ 2 líneas previas)	259	pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas x 35 ciclos o hasta progresión o toxicidad inaceptable	Objetivos primarios					
					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))				
					Objetivos secundarios					
					DR (m) (IC95%)	8,4 (1,6+ – 17,3+)				
					SLP (m) (IC95%)	2,0 (2,0–2,1)				
131	Shitara K et al. Lancet 2018 KEYNOTE-061	Fase III, aleatorizado 1:1, abierto en segunda línea)	592 (395 PD-L1 CPS ≥ 1)	Experimental: pembrolizumab 200 mg cada 3 sem. x 35 ciclos o hasta progresión o toxicidad inaceptable (n = 196) Control: paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 ciclos cada 28 días (n = 199)	Objetivos primarios					SLP en pacientes con 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)				
					Objetivos secundarios					
					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, multicéntrico, abierto	168	docetaxel 75 mg/m ² día 1 (ciclo 21 días) (n = 84) vs. MTS (n = 84)	Objetivo primario					ECOG 0-2
					SG mediana (m)	5,2	3,6		0,67 (0,49–0,92)	

Tabla 5. Tratamiento de segunda línea de tratamiento y posteriores

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
113	Thuss-Patience PC et al. <i>Eur J Cancer</i> 2011 AIO	Fase III, aleatorizado	40	irinotecán en monoterapia vs. MTS	Objetivo primario					
					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, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, abierto	202	docetaxel 60 mg/m ² cada 3 sem. o irinotecán 150 mg/m ² cada 2 sem (n = 133) vs. MTS (n = 69)	Objetivo primario					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, aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, abierto	219	paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 (ciclo 28 días) (n = 108) vs. irinotecán 150 mg/m ² días 1 y 15 (ciclo 28 días) (n = 111)	Objetivo primario					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, aleatorizado (1:1), doble ciego	665	ramucirumab 8 mg/kg días 1, 15 + paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 (ciclo 28 días) (n = 330) vs. placebo + paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 (ciclo 28 días) (n = 335)	Objetivo primario					Aumento estadísticamente significativo de SG para ramucirumab + paclitaxel frente a placebo + paclitaxel ECOG 0-1
					SG mediana (m)	9,6	7,4		0,807 (0,678-0,962)	

Tabla 5. Tratamiento de segunda línea de tratamiento y posteriores

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados					Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)	
125	Fuchs CS <i>et al.</i> <i>Lancet</i> 2014 REGARD	Fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego	355	ramucirumab 8 mg/kg IV cada 14 días + MTS (n = 238) vs. placebo + MTS (n = 117)	Objetivo primario					SG significativamente superior con ramucirumab + MTS frente a placebo + MTS. ECOG 0-1.
					SG mediana (m)	5,2	3,8	0,036	0,776 (0,60–0,99)	
127	Li J <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol.</i> 2016	Fase III aleatorizado, doble ciego	273	apatinib 850 mg/24 h vs. placebo	Objetivo primario					
					SG mediana (m)	6,5	4,7	0,015	0,70 (0,53–0,93)	
					Objetivo secundario					
					SLP mediana (m)	2,6	1,8	< 0,001	0,44 (0,33–0,59)	
130	Marabelle A, <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2020 KEYNOTE-158	Fase II, abierto, un solo brazo, multicohorte en cáncer no colorrectal MSI-H/dMMR (≥ 1 líneas previas)	233 (24 gástrico)	pembrolizumab 200 mg cada 3 sem. x 35 ciclos o hasta progresión o toxicidad inaceptable	Objetivos primarios					
					TRO % (IC95%)	45,8 % (25,6–67,2)				
					RC	4				
					RP	7				
					Objetivos secundarios					
					SLP (m) IC95%	11,0 (2,1–NA)				
					SG (m) (IC95%)	NA (7,2–NA)				
DR (m) (IC95%)	NA (6,3–28,4+)									

Tabla 5. Tratamiento de segunda línea de tratamiento y posteriores

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados				
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p	HR (IC95%)
128	Shitara K, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2018 KEYNOTE-061	Fase III, aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico, en pacientes con CG o UGE avanzado PD-L1 ≥ 1 en progresión a una primera línea	592 (395 PD-L1 ≥ 1)	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas vs. paclitaxel 80 mg/m ² días 1, 8, 15 cada 28 días	Objetivos primarios				
					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)
					Objetivos secundarios				
					TS	16 % (11–22)	14 % (9–19)		
					DR (m)	18,0 (8,3–NA)	5,2 (3,2–15,3)		
Seguridad	AA 53 % AA grado 3-5: 14 %	AA 84 % AA grado 3-5: 35 %							

Tabla 5. Tratamiento de segunda línea de tratamiento y posteriores

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados			
					Parámetros de eficacia	Grupo Exptal. (n)	Grupo Control (n)	p
117	Assersohn L, et al. <i>Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.</i> 2004	Fase II, de un solo brazo, en CG, gastroesofágico o de esófago metastásico o recurrente	38	FOLFIRI (irinotecán 180 mg/m ² + leucovorina 125 mg/m ² + 5-FU 400 mg/m ² en bolo + 5-FU 2.400 mg/m ² IC durante 48 h), cada 14 días	Objetivo primario			
					TRG (%)	29 % (IC95% 15,4-45,9)		
					Toxicidad de grado 3/4	neutropenia (26,4 %) anemia (13,2 %) náuseas/vómitos (13,2 %) diarrea (7,9 %)		
					Objetivos secundarios			
					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: irinotecán vs. FOLFIRI en CG metastásico o recurrente	59	irinotecán 150 mg/m ² cada 14 días vs. FOLFIRI (irinotecán 150 mg/m ² + leucovorina 20 mg/m ² + 5-FU 2.000 mg/m ² IC durante 48 h), cada 14 días	Objetivo primario			
					TRO (%)	20,0 % (IC95%: 5,6-34,3)	17,2 % (IC95%: 3,4-30,9)	0,525
					Objetivos secundarios			
					SLP (m)	2,2	3,0	0,481
					SG (m)	5,8	6,7	0,514

5-FU: 5-fluorouracilo; **CG:** cáncer gástrico; **CPS:** puntuación positiva combinada; **dMMR:** deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento; **DR:** duración de la respuesta; **IC:** infusión continua; **ITT:** intención de tratar; **IV:** intravenoso; m: meses; **MSI-H:** inestabilidad de microsatélites alta; **MTS:** mejor tratamiento de soporte; **NA:** no alcanzado; **QT:** quimioterapia; **QTRT:** quimiorradioterapia; **RC:** respuesta completa; **TRO:** tasa de respuesta objetiva; **RC:** respuesta completa; **RP:** respuesta parcial; sem.: semanas; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TS:** tiempo de supervivencia; **UGE:** unión gastroesofágica.

Recomendaciones en el tratamiento de segunda línea o posteriores

Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión del paciente en un ensayo clínico como primera opción.

En pacientes que presenten **MSI-H/dMMR**, se recomienda el tratamiento con pembrolizumab (*nivel de evidencia IA*), siempre que no hayan recibido inmunoterapia en primera línea.

En el resto de los pacientes, se recomienda tratamiento con alguna de las siguientes opciones:

- **Primera opción** en pacientes que no hayan recibido taxanos previamente o que no presenten neurotoxicidad:
docetaxel 75 mg/m² cada 21 días o paclitaxel 80 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 28 días (*nivel de evidencia IA*).
- **Segunda opción**: irinotecán en monoterapia (*nivel de evidencia IA*) o FOLFIRI (*nivel de evidencia IIIB*).

B.4 Radioterapia paliativa

La RT paliativa en el CG es una modalidad de tratamiento cuyo objetivo es el control de los síntomas en pacientes con esta enfermedad. El objetivo primario es controlar síntomas como:

- El sangrado tumoral: melenas, hematemesis, anemia con requerimiento transfusional.
- El dolor.
- La obstrucción: disfagia, saciedad precoz, vómitos y pérdida de peso, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El principal beneficio respecto a otros abordajes paliativos (laserterapia endoscópica, colocación de *stent*, gastrectomía paliativa, *bypass* quirúrgico, QT, etc.) es su carácter no invasivo y su accesibilidad a muchos pacientes, incluso en aquellos con un índice de Karnofsky bajo o un ECOG elevado.

Este beneficio ya se ha demostrado en diversos ensayos aleatorizados en otros tumores. En CG la evidencia no es tan sólida, aunque se dispone de estudios prospectivos y retrospectivos.

B.4.1 Conceptos básicos de la radioterapia paliativa

El primer aspecto a tener en cuenta es que las dosis y, por tanto, el número de sesiones serán inferiores a los empleados en RT a dosis radicales o en el contexto preoperatorio o posoperatorio. En consecuencia, los efectos secundarios serán menores.

El principal síntoma que hay que paliar es el sangrado tumoral y la anemia resultante, que en muchos casos condiciona la indicación de QT (tratamiento de elección en pacientes metastásicos o inoperables). En muchos casos, el control de la anemia puede permitir la administración secuencial de QT.

El sangrado puede objetivarse mediante criterios clínicos (melenas, hematemesis o requerimientos transfusionales) o endoscópicos. La mayoría de los ensayos publicados (*véase el apartado B.4.2 Evidencia científica*) incluyen la gastroscopia diagnóstica como criterio de inclusión, lo que permite identificar con precisión el punto de sangrado.

La irradiación y el daño resultante actúan sobre el endotelio vascular, provocando agregación plaquetaria y el correspondiente efecto hemostático.

Como se detalla en el apartado siguiente (*B.4.2 Evidencia científica*), la RT paliativa incluye distintos esquemas de tratamiento, que suelen oscilar entre 5 y 10 sesiones, aunque existen esquemas de hasta 20 sesiones o incluso tratamientos en sesión única. Para poder establecer una comparación, se utiliza el concepto de dosis biológica equivalente (BED, por sus siglas en inglés), derivado del modelo lineal/cuadrático sobre el efecto (muerte celular) de la radiación.

Se calcula mediante la siguiente fórmula:

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

donde n es el número de sesiones y d la dosis por fracción (Gy), asumiendo un cociente α/β de 10.

La BED permite comparar el efecto de diferentes esquemas de tratamiento.

B.4.2 Evidencia científica

Se presenta la evidencia científica publicada en los últimos 20 años. En nuestra revisión se han incluido ensayos en pacientes con CG metastásico o inoperable con clínica asociada, especialmente sangrado digestivo, tratados con RT a dosis paliativas.

En la siguiente tabla (Tabla 6) se incluyen estudios retrospectivos y tres estudios prospectivos.^{132-146;147-149} Existen también dos metanálisis relevantes.^{147,150} La mayoría de los centros son asiáticos (con una mayor prevalencia de CG) y la gran mayoría describen la experiencia de un único centro hospitalario; solo dos son multiinstitucionales.^{144,149} La mayoría presentan porcentajes de pacientes metastásicos de entre el 75 % y el 100 % de la serie, y prácticamente todos incluyen una endoscopia diagnóstica con identificación del punto de sangrado.

La indicación de RT es, en todos los casos, a dosis paliativas y casi siempre con finalidad hemostática, aunque en algunos estudios se permite la inclusión de pacientes con indicación antiálgica o desobstructiva.^{132,133} Habitualmente se permite el tratamiento previo endoscópico o quimioterápico; por el contrario, la RT previa es un criterio de exclusión.

El esquema de tratamiento más habitual es de 30 Gy en 10 sesiones (3 Gy por fracción), lo que corresponde a una BED de 39. También suele utilizarse el esquema de 20 Gy en 5 sesiones (4 Gy por fracción), correspondiente a una BED de 28.

La valoración de la respuesta implica el cese del sangrado. Es en este punto donde se observa mayor variabilidad entre los diferentes estudios, ya que pocos incluyen la evaluación endoscópica. Habitualmente se emplea el control de las cifras de hemoglobina o de los requerimientos transfusionales. Otras variables incluyen la mediana de la SG (en meses) y la supervivencia libre de resangrado o la SLA.

Las tasas de respuesta suelen ser elevadas, habitualmente del orden del 50 %-95 % según las series de casos. Las tasas más bajas se observan en las publicaciones de Tey, con un 54 %, y de Chaw, con un 50 %.^{132,136} La más alta se describe en el estudio de Kawabata, con un 95 %.¹⁴⁶ En los tres ensayos prospectivos presentados, las tasas de respuesta fueron del 80 %, del 80,6 % y del 69 %.^{130,146-147}

En muchos estudios se tiene en cuenta que la valoración de la respuesta mediante cifras de hemoglobina presenta limitaciones; en muchos casos se produce con retraso (lo que dificulta la valoración de la respuesta aguda) o se ve limitada por factores de confusión relacionados con la anemia, como las comorbilidades del paciente o la toxicidad hematológica derivada del tratamiento quimioterápico.

La SG suele situarse en torno a 3-4 meses en la mayoría de las publicaciones, aunque algunos autores han demostrado que varía al estratificar según la respuesta al tratamiento. En la publicación de Tey, los pacientes respondedores presentaron un HR = 0,20 (IC95%: 0,07-0,57; $p < 0,01$).¹⁴⁸ El riesgo de muerte se asocia a la presencia de metástasis. Por el contrario, presentan mayor supervivencia los pacientes con buena calidad de vida (ECOG o PS bajos) y con posibilidad de recibir QT, ya sea concomitante o secuencial.

Las tasas de toxicidad son bajas. Muchos estudios no reportan toxicidad de grado ≥ 3 . En este aspecto, destacan las seis toxicidades de grado 3 descritas en la publicación de Takeda, aunque representan únicamente un 5 % del total (117 pacientes).¹⁴⁴

Existen publicaciones en las que se evalúa la reirradiación. En la serie de Chaw se realiza con una dosis única de 8 Gy (dos casos).¹³⁶ En la de Lee se describe un único caso (20 Gy en 10 sesiones). Takeda y Kawabata presentan tres casos cada uno; en el estudio de Kawabata, en dos casos se administraron 15 Gy en 5 fracciones y en el otro, 20 Gy en 10 fracciones.^{141,144,146}

En este ámbito, la serie más numerosa corresponde al ensayo prospectivo de Tanaka, con seis casos.¹⁴⁷ En todos ellos, la zona a tratar se marcó mediante 3–4 clips endoscópicos (para ajustar al máximo el volumen de tratamiento) y los pacientes recibieron 15 Gy en 5 fracciones (2,5 Gy por fracción), correspondiente a una BED de 19,9. En relación con la reirradiación, la recomendación de los autores es evitar una BED total > 50 (sumando ambas irradiaciones) para reducir la toxicidad y el riesgo asociado, especialmente la perforación.

B.4.3 Escalada de dosis

Existen diferentes publicaciones que han evaluado el papel de la escalada de dosis en RT paliativa. Kim demuestra que una BED < 41 se asocia a un peor control local.¹³³ Hashimoto obtiene mejores resultados con BED ≥ 50 ($p = 0,04$).¹³⁴ Tey describe una mayor tasa de resangrado en pacientes con BED ≤ 39 (36,1 %) frente a BED > 39 (solo 22,2 %), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,78$).¹³⁷ Mitsuhashi tampoco observa diferencias estadísticamente significativas al estratificar por límite inferior a superior a BED 39.¹⁴³

Por el contrario, Yu obtiene resultados estadísticamente significativos:¹⁴² el análisis multivariante demuestra que el tiempo libre de resangrado aumenta a medida que se incrementa la BED empleada (HR = 0,871; IC95%: 0,788–0,963; $p = 0,007$). En el estudio de Takeda también se alcanza significación estadística, observándose una mejor hemostasia con BED altas: BED ≥ 39 Gy: 71,1 % frente a BED < 39 Gy: 32,4 % ($p < 0,0001$).¹⁴⁴

En este contexto, destaca el metanálisis de Viani.¹⁵⁰ Partiendo de la hipótesis de que el control del sangrado es un factor pronóstico de supervivencia, se analiza la posible relación con el esquema de RT hemostática empleado. Se incluyen numerosos estudios previamente mencionados en la *Tabla 6*, concretamente 11 (10 retrospectivos y 1 prospectivo). Incluyen pacientes con CG en progresión local tratados con RT hemostática, estratificados según el nivel de BED:

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

El esquema más frecuente fue 30 Gy en 10 fracciones. La BED media fue de 39 Gy (rango: 7,2–50 Gy). Se incluyeron 409 pacientes. La supervivencia mediana fue de 3,31 meses (IC95%: 2,73–3,9). Se obtuvo una respuesta hemostática > 75 %. Cuatro estudios (230 pacientes) demostraron diferencias en supervivencia entre pacientes respondedores y no respondedores, con una diferencia de 75,8 días (IC95%: 51–99; $p < 0,0001$).

Supervivencia estratificada por 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 tiempo libre de resangrado fue de una media de 2,26 meses (IC95%: 1,5–2,9).

Otra conclusión relevante es que las BED más altas se asocian a una mayor tasa de respuesta. El umbral no está claramente definido, aunque la respuesta es superior con BED > 30 Gy. En términos cuantitativos: BED > 30 Gy: 92 % frente a BED₁₀ > 30 Gy: 92 % frente a BED₁₀ ≤ 30 Gy: 53 %; $p = 0,001$.

Otra conclusión es que los pacientes respondedores presentan una mayor supervivencia: 47 días frente a 113,5 días ($p < 0,001$), lo que supone una diferencia de 2,5 meses. No obstante, no queda claro si este beneficio se debe a un efecto directo del tratamiento (respuesta tumoral local) o a un efecto indirecto (mejor control del sangrado, mejoría del índice de Karnofsky, posibilidad de administrar QT, etc.).

B.4.4 Dosis única

En relación con el papel de la dosis única de RT, destaca el ensayo prospectivo JROSG 17-3, ya mencionado en la referencia de Saito et al.¹⁴⁹ Este ensayo japonés incluye 15 centros hospitalarios y es de carácter prospectivo. Sekii et al. publicaron un análisis secundario en el que evalúan el papel de la administración de una única fracción de 8 Gy.¹⁵¹ Se tiene en cuenta el índice pronóstico paliativo, considerando variables como el PS, la ingesta oral, el edema, la disnea en reposo o la presencia de delirio. Los autores concluyen que este esquema es adecuado para pacientes con una supervivencia estimada no superior a 2 meses.

Recomendaciones

Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión del paciente en un ensayo clínico como primera opción.

Se recomienda considerar la radioterapia a dosis paliativas en el cáncer gástrico para el control de la sintomatología local, especialmente en pacientes con sangrado activo o anemia con requerimiento transfusional.

- **Como opción inicial**, se recomienda emplear esquemas de tratamiento con una dosis biológicamente equivalente (BED) ≥ 30 Gy. Puede considerarse en pacientes oligometastásicos, con buen estado funcional y estabilidad hemodinámica.
- **En pacientes frágiles o con comorbilidades importantes**, considerar esquemas con BED < 30 Gy o dosis única de 8 Gy.

En el contexto de reirradiación, se recomienda utilizar esquemas con BED baja, como dosis única de 8 Gy (BED de 14,4) o 15 Gy en 5 fracciones (BED de 19,9).

Tabla 6. Radioterapia paliativa

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Técnica RT	Reirradiación	Respuesta	SG	Toxicidad G ≥ 3	Observaciones
141	Lee et al. 2021	Retrospectivo Yonsei Cancer Center	57 pacientes confirmación endoscópica de sangrado gástrico 50 pacientes metastásicos (87,7%) 46 pacientes (80,7 %) con tratamiento endoscópico previo	Diferentes regímenes: 25 Gy en 5 fx (29,8 %) 20 Gy en 5 fx (24,6 %) 30 Gy en 10 fx (22,8 %)	Promedio 37,5 (23,6–58,5)	3D	Sí; 1 caso: 20 Gy en 10 fx (previamente: 30 Gy en 10 fx)	43 pacientes respondieron (75,4 %) Resangrado: Hb < 7,0 g/dL o requerimiento transfusional Hb media (g/dL): 1 mes pre-RT: 6,6 ± 1,3 al finalizar RT: 9,7 ± 1,0 1 mes post-RT: 10,3 ± 1,1 2 meses post-RT: 9,7 ± 1,6	Mediana de seguimiento: 3,3 meses SG en respondedores a 3 meses: 25 vs. 10 semanas (p = 0,048) Tiempo libre de resangrado: media de 6,4 semanas 60,2 % pacientes libres de resangrado a 3 meses	No	Se permitió QT concomitante, pre-RT y post-RT. Respuesta radiológica evaluada mediante TC: las RP fueron más frecuentes en pacientes respondedores (25,0 % vs 10,8 %; p = 0,023); sin diferencias en el resangrado según BED ₁₀ 37,5 Gy (p = 0,134), fracción de 4 Gy (p = 0,348) o n.º de fracciones (p = 0,303).
142	Yu et al. 2021	Retrospectivo Asian Medical Center Seoul	61 pacientes 41 (67,2 %) metastásicos Confirmación endoscópica de sangrado gástrico Solo RT paliativa hemostática	Diferentes regímenes Dosis media: 30 Gy (12,5–50) Dosis diaria: 1,8–3 Gy	Promedio 39 (16–60)	RT 4D con control respiratorio	No	54 pacientes respondieron (88,5 %) Hb media (g/dL): Pre-RT: 7,1 (3,3–10,4) 1 mes post-RT: 10,1 (5,4–14,2) 2 meses post-RT: 10,2 (5,7–15,1) 3 meses post-RT: 10,4 (5,4–14,5)	Mediana seguimiento: 4,8 meses (IC95%: 3,7–5,9) Resangrado en 19 casos (35,2 %) Tiempo medio de aparición: 6 meses	1 paciente: náuseas que motivaron la suspensión del tto. (dosis acumulada 18 Gy)	Se permitió QT pre-RT y/o post-RT; 49,2 % de pacientes recibieron QT post-RT. El análisis multivariado mostró mayor tiempo libre de resangrado con mayor BED ₁₀ (HR = 0,871; p = 0,007) y con QT tras RT (HR = 0,276; p = 0,004).

Tabla 6. Radioterapia paliativa

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Técnica RT	Reirradiación	Respuesta	SG	Toxicidad G ≥ 3	Observaciones
143	Mitsuhashi et al. 2021	Retropectivo Hitachinaka General Hospital	28 pacientes 15 (53 %) metastásicos Solo RT paliativa hemostática	Diferentes regímenes Dosis media: 30 Gy (12,5–50) Dosis diaria: 1,8–3 Gy. Diferentes regímenes; dosis media: 30 Gy (20–40); esquema más frecuente: 30 Gy en 10 fx (17/28 pac.)	≤ 39 en 19 pac. (68 %) ≥ 39 en 9 pac. (32 %)	RT 4D con control respiratorio	No	Hb media durante el tratamiento (g/dL): No transfundidos: Pre-RT: 9,5 ± 1,5 1 mes post-RT: 9,9 ± 2,0 Transfundidos: Pre-RT: 7,5 ± 0,9 Post-RT: 9,7 ± 0,9 1 mes post-RT: 10,0 ± 1,1	Supervivencia libre de transfusión a 1 año: 69,4 %; SG (mediana) 3,7 meses SG a 1 año: 12,1 %	1 caso G 5 (hemorragia masiva)	Se permitió QT concomitante, pre-RT y post-RT. Sin diferencias significativas en SG según BED ₁₀ 39 Gy y/o uso de QT.
144	Takeda et al. 2022	Retrospectivo Multiinstitucional realizado en 4 hospitales de Japón	117 pacientes 91 (75,8 %) metastásicos Solo RT paliativa hemostática	Esquema más utilizado: 30 Gy en 10 fx (3,0 Gy/fx) en el 64,2 % de pac. También: 20 Gy en 5 fx (19,2 %)	39	RT 3D RT 4D con control respiratorio si disponible	3 casos Tiempo medio entre tto: 141 días	71 pacientes respondieron (59,6 %; n = 120, incluyendo 3 reirradiaciones) Hb media (g/dL): Inicio de RT: 8,2 4 semanas post-RT: 8,9 (p = 0,006) Requerimientos transfusionales: 1 mes pre-RT: 716 mL; 1 mes post-RT: 230 mL (p < 0,0001)	Supervivencia a 6 meses: 37,3 % a 12 meses: 18,6 %	6 casos (5 %) 5 pacientes con obstrucción y requerimiento de nutrición parenteral 1 paciente con perforación gástrica que precisó cirugía	El análisis multivariado mostró mejor hemostasia con BED ₁₀ ≥ 39 Gy vs. < 39 Gy (71,1 % vs. 32,4 %; p < 0,0001). Factores asociados a menor SG: presencia de metástasis, albúmina sérica baja, niveles elevados de urea y relación neutrófilos/linfocitos elevada.

Tabla 6. Radioterapia paliativa

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Técnica RT	Reirradiación	Respuesta	SG	Toxicidad G ≥ 3	Comentarios
145	Sugita et al. 2022	Retrospectivo Realizado en el Saitama Medical Center (Japón).	33 pacientes; 30 (91 %) metastásicos; solo RT paliativa hemostática; todos con confirmación endoscópica de sangrado	Esquema más utilizado: 30 Gy en 10 fx (3,0 Gy/fx) en 25 pacientes (75 %)	39 en 25 pacientes	RT 3D	No	24 pacientes respondieron (73 %). Hb media (g/dL): Pre-RT: 6,3 (4,3–11,0); Post-RT: 9,7 (6,1–14,2) (incremento significativo; $p = 0,0001$) Tiempo medio libre de resangrado: 149,5 días	3,7 meses La supervivencia fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes respondedores ($p = 0,0026$)	No	15 pacientes recibieron QT post-RT (45 %). El análisis multivariado mostró beneficio en pacientes con buen ECOG/PS ($p = 0,008$), respuesta a RT ($p = 0,005$) y QT post-RT ($p = 0,006$).
146	Kawabata et al. 2022	Retrospectivo Realizado en el Kyoto Okamoto Memorial Hospital (Japón)	20 pacientes; 9 (45 %) metastásicos; solo RT paliativa hemostática	Esquema más utilizado: 30 Gy en 10 fx (3,0 Gy/fx) en 20 pacientes (80 %)	Dosis media: 39,9 Gy (14,1–39,9)	RT 3D	3 casos: 2 con 15 Gy en 5 fx (BED: 19,9) 1 con 20 Gy en 10 fx (BED: 24) Tiempo medio entre tratamientos: 361 días.	19 de 20 pacientes respondieron (95 %) Hb media (g/dL): 1 mes pre-RT: 8,0 ± 1,1 1 mes post-RT: 9,8 ± 1,3 (incremento significativo; $p = 0,01$) Concentrados de hematíes: 1 mes pre-RT: 6,8 ± 3,3 1 mes post-RT: 0,6 ± 1,5 ($p < 0,01$)	12 meses	2 casos: 1 de obstrucción y 1 de perforación	Se permitió QT concomitante, pre-RT y post-RT. Perforación en todos los pacientes reirradiados a los 80 días, con BED acumulada de 58,9 Gy, próxima a la TD5/5 de 60 Gy descrita en la literatura.

Tabla 6. Radioterapia paliativa

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Técnica RT	Reirradiación	Respuesta	SG	Toxicidad G ≥ 3	Comentarios
148	Tey et al. 2019	Estudio prospectivo Realizado en el National Cancer Institute (Singapur)	52 pacientes; 37 (74 %) metastásicos Solo RT paliativa hemostática	36 Gy en 12 fx (3 Gy/fx) Órganos de riesgo: V15 riñones ≤ 50 % V27 hígado ≤ 60 % y D _{máx} médula ≤ 36 Gy	48,6	RT 3D	No	40 de 50 pacientes respondieron (80 %) Duración media de la respuesta: 102 días 1 caso con dolor (resuelto) 2 casos con disfagia a sólidos (resueltos)	12 meses; mediana: 2,8 meses 36 de 50 pacientes vivos al mes de finalizar la RT (72 %) Tiempo medio: 83 días	2 casos (5 %): 1 anorexia y 1 gastritis (ingreso de 1 semana)	Se excluyeron pacientes con RT abdominal previa y se evitó la QT concomitante. El riesgo de muerte se asoció a la presencia de metástasis (HR = 3,7; IC95%: 1,05–13,07; p = 0,04) y a la respuesta a la RT hemostática (HR = 0,20; IC95%: 0,07–0,57; p < 0,01).
147	Tanaka et al. 2020	Estudio prospectivo Realizado en el Asahi University Hospital (Mizuho, Japón)	33 pacientes; 4 metastásicos Criterios de inclusión: confirmación endoscópica de sangrado + Hb < 8 g/dL.	Tratamiento inicial: 20 Gy en 5 fx D _{máx.} intestino < 20 Gy Hígado: dosis media < 20 Gy Riñones: dosis media < 15 Gy	28	RT 3D	6 casos 15 Gy en 5 fracciones	25 de 31 pacientes respondieron (80,6 %) Duración media de la respuesta: 63 días	Mediana: 3 meses Tiempo medio: 91 días	No El 100 % presentan náuseas 20 de 31 pacientes (64,5 %) recibieron domperidona profiláctica (10 mg/día durante la RT)	En la reirradiación, se recomienda el marcaje endoscópico del tumor con 3–4 clips para ajustar el CTV. Reirradiación de 15 Gy para mantener una BED ₁₀ total < 50 Gy y reducir la toxicidad y el riesgo de perforación.

Tabla 6. Radioterapia paliativa

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Esquema RT	BED ₁₀ (Gy)	Técnica RT	Reirradiación	Respuesta	SG	Toxicidad G ≥ 3	Comentarios
149	Saito et al. 2022 JROSG 17-3	Prospectivo y multiinstitucional (15 centros) en Japón	55 pacientes; 42 (76 %) metastásicos Criterios de inclusión: confirmación endoscópica de sangrado + Hb < 8 g/dL.	Diferentes esquemas: 30 Gy en 10 fx (20 pacientes, 38 %) 20 Gy en 5 fx (17 pacientes, 32 %) Sesión única de 8 Gy (11 pacientes, 21 %)	39 (38 %) 28 (32 %)	RT 3D	No	38/55 pacientes respondieron (69 %) Tasa de respuesta por protocolo (denominador: pacientes que completaron la RT planificada y permanecieron vivos): a 2 semanas: 56 % a 4 semanas: 78 % a 8 semanas: 90 %	3,8 meses (IC95%: 2,8–6,1 meses)	1 caso (2 %) Anorexia grado 3	Exclusión: RT previa o tratamiento sistémico reciente (≤ 2 semanas antes de RT). 36 pacientes recibieron tratamiento sistémico previo (65 %). La BED no se asoció significativamente con el resangrado (HR = 0,98; IC95%: 0,92–1,04; p = 0,49).

BED: dosis biológicamente efectiva; **CTV:** volumen clínico objetivo; **ECOG:** estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; **fx:** fracciones; **Hb:** hemoglobina; **pac.:** pacientes; **PS:** estado funcional; **RT:** radioterapia; **tto.:** tratamiento.

C. Tratamiento médico y con irradiación del cáncer de la unión gastroesofágica

Introducción

Según la clasificación anatómica de Siewert, las neoplasias de la UGE se dividen en tres subtipos, que deben considerarse en el manejo de los pacientes:¹⁴

- **Tipo I:** adenocarcinoma del esófago distal, que suele aparecer en un esófago de Barrett y puede infiltrar la UGE desde proximal. Se localiza entre 1 y 5 cm por encima de la UGE. Teóricamente se origina en el epitelio glandular esofágico o en áreas de metaplasia intestinal. La prevalencia de esófago de Barrett en pacientes con tumores tipo I es mayor que en los tipos II y III.
- **Tipo II:** se trata del verdadero adenocarcinoma del cardias, que se origina en el epitelio cardial. Se localiza entre 1 cm proximal y 2 cm distales a la UGE. Algunos estudios indican que las características del tipo II son más similares a las del tipo III.
- **Tipo III:** adenocarcinoma subcardial que infiltra la UGE y se localiza entre 2 y 5 cm por debajo de la UGE. Se origina en la mucosa gástrica y se asocia a la infección por *Helicobacter pylori* y a la gastritis atrófica.

Las guías de la UICC y la 8.ª edición del TNM recomiendan que en los tumores Siewert I y II se utilice la estadificación del cáncer de esófago, mientras que en los Siewert III, es decir, tumores cuyo epicentro está a más de 2 cm distales de la UGE, se emplee la estadificación del CG.¹⁵²

C.1 Quimiorradioterapia radical

El tratamiento estándar de los tumores de la UGE localmente avanzados se basa en el tratamiento oncológico perioperatorio y la cirugía; sin embargo, hay pacientes que no son candidatos al tratamiento quirúrgico, ya sea por inoperabilidad, por comorbilidades o porque la neoplasia es irreseccable (T4b). En estos pacientes puede valorarse el tratamiento con QTRT con intención definitiva.

Parte de la evidencia científica disponible para el tratamiento radical con QTRT en tumores de la UGE proviene principalmente de estudios diseñados para el carcinoma de esófago torácico. A pesar de esta limitación, la extrapolación de los esquemas terapéuticos está justificada por la similitud anatomopatológica y el comportamiento biológico entre el adenocarcinoma de esófago distal y los tumores Siewert I–II. Los estudios más recientes con técnicas modernas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés) y la radioterapia de arco modulada volumétricamente (VMAT, por sus siglas en inglés) ya han incluido exclusivamente pacientes con UGE, lo que refuerza esta extrapolación.

El estudio RTOG 85-01 reclutó pacientes con carcinoma escamoso o adenocarcinoma en estadios cT1–3N0–1M0 y con un índice de Karnofsky ≥ 50 , con el objetivo de demostrar el beneficio de la QTRT concomitante con intención definitiva frente a la RT exclusiva en la SG.¹⁵³ El régimen de QTRT concomitante definitiva consistió en 50 Gy administrados en 25 fracciones durante 5 semanas, junto con infusión de cisplatino en los días iniciales de las semanas 1, 5, 8 y 11, y una infusión continua de

5-FU a una dosis de 1.000 mg/m² durante los primeros 4 días de esas mismas semanas. En comparación, el grupo de RT recibió 64 Gy en 32 fracciones a lo largo de 6,4 semanas, sin QT.

Los pacientes tratados con QTRT concomitante definitiva presentaron una menor tolerancia, completando el tratamiento el 68 % de los pacientes, y un 10 % sufrieron efectos tóxicos potencialmente mortales (frente al 2 % en el grupo de RT exclusiva). La supervivencia a los 12 y 24 meses fue, en el grupo de tratamiento combinado, del 50 % y del 38 %, respectivamente, mientras que en el grupo tratado con RT exclusiva fue del 33 % y del 10 % ($p < 0,001$). Los datos a largo plazo mostraron un beneficio significativo en la SG a 5 años, alcanzando el 26 % (15 %–37 %) en el grupo tratado con QTRT concomitante definitiva, en comparación con el 0 % en el grupo de RT exclusiva. Los efectos tóxicos agudos graves fueron más frecuentes en el grupo de QTRT concomitante definitiva, sin diferencias significativas en los efectos tardíos graves entre ambos grupos.¹⁵⁴ En el seguimiento no aleatorizado posterior, la persistencia de enfermedad locorregional residual fue el modo más común de fracaso del tratamiento; sin embargo, ocurrió con menor frecuencia en el grupo de QTRT concomitante definitiva (26 %) que en el de RT exclusiva (37 %).

El ensayo RTOG 85-01 no solo fue crucial al establecer el beneficio en SG del tratamiento combinado con QTRT concomitante definitiva como tratamiento de elección en el carcinoma esofágico y de la unión gastroesofágica no candidatos a cirugía, sino también un referente para futuros estudios clínicos. Aunque incluyó mayoritariamente pacientes con cáncer de esófago torácico, sus resultados apoyan la dosis de RT previamente mencionada en combinación con QT en este contexto.¹⁵³

Posteriormente, el estudio INT 0123 (RTOG 94-05) reclutó una población similar de pacientes utilizando el mismo esquema de QT, con el objetivo de evaluar el impacto en la supervivencia de dosis altas de RT (64,8 Gy) frente a la dosis estándar (50,4 Gy). El ensayo fue interrumpido tras un análisis provisional debido a un mayor número de muertes en el brazo de altas dosis. Aunque en el análisis posterior no se pudo establecer una relación causal directa, se concluyó que la escalada de dosis no aportaba beneficio y que la dosis estándar de 50,4 Gy es preferible en pacientes tratados con QT concomitante.¹⁵⁵ Es importante contextualizar que este estudio se realizó con técnicas de RT convencional (2D/3D), previas a la era de la IMRT, lo que podría haber contribuido a la mayor toxicidad observada con dosis escaladas.

Versteijne *et al.* reportaron recurrencias locorregionales en el 41 % de los pacientes. De estas, el 86 % ocurrió durante el primer año, localizándose principalmente en el lecho tumoral. Las recurrencias ganglionares extrarregionales se presentaron en un 22 %, mientras que las regionales se observaron en solo un 1 %. Estos hallazgos pusieron de manifiesto la necesidad de optimizar los esquemas de tratamiento, con dosis de RT más altas dirigidas al tumor primario y el uso de técnicas más avanzadas.¹⁵⁶

El estudio ARTDECO evaluó dosis altas de RT (61,6 Gy) mediante IMRT o VMAT, combinadas con QT semanal con carboplatino y paclitaxel. Aunque el cumplimiento del tratamiento fue elevado, no se observó una mejora en la SLP local, con tasas a 3 años del 73 % para el grupo de dosis alta y del 70 % para el grupo de dosis estándar (50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy). No se observaron diferencias significativas entre adenocarcinomas y carcinomas escamosos.¹⁵⁷

El ensayo CONCORDE (PRODIGE-26) reclutó pacientes en estadios I–III, asignándolos a recibir 50 Gy en 25 fracciones (dosis estándar) o 66 Gy en 33 fracciones (dosis alta), ambos en combinación con QT FOLFOX-4. Las tasas de SLP local a 2 años fueron similares: 42,7 % (IC95%: 33,2 %–51,8 %) para dosis estándar y 43,8 % (IC95%: 34,1 %–54,1 %) para dosis alta, sin diferencias en toxicidad tardía.¹⁵⁸

Según un metanálisis reciente de estudios aleatorizados publicado por Wang *et al.*, tanto la dosis estándar de 50 Gy en fracciones de 2 Gy como la de 50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy proporcionan una SG y una SLP local comparables a las obtenidas con dosis más altas, pero con menor toxicidad. Incluso con técnicas modernas de RT, los esquemas con dosis altas no han demostrado un beneficio clínico adicional significativo. Por lo tanto, la dosis de 50,4 Gy administrada en fracciones de 1,8 Gy continúa siendo el esquema estándar de RT cuando el tratamiento tiene intención definitiva.¹⁵⁹

Recomendaciones

Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión del paciente en un ensayo clínico como primera opción.

El tratamiento con quimiorradioterapia (QTRT) con intención radical está indicado en tumores de la unión gastroesofágica Siewert I-II, en las siguientes situaciones: tumores con criterios de irresecabilidad (T4b), pacientes médicamente inoperables por comorbilidades o pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico.

Se recomiendan las técnicas de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la radioterapia de arco modulada volumétricamente (VMAT).

Las dosis recomendadas son:

- 50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy (esquema preferente).
- 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy (alternativa aceptable).

Los esquemas de QT concomitante recomendados son los siguientes:

- **Primera elección:** cisplatino + 5-FU concomitante con RT a dosis de 50,4 Gy (*nivel de evidencia IA*)
- **Alternativas en pacientes no candidatos a cisplatino:** carboplatino + paclitaxel semanal concomitante con RT a dosis de 50,4 Gy (*nivel de evidencia IC*) o FOLFOX concomitante con RT a dosis de 50,4 Gy (*nivel de evidencia IC*).

En pacientes no candidatos a tratamiento con QTRT, se seguirá el algoritmo terapéutico de la enfermedad avanzada o metastásica.

C.2 Quimiorradioterapia neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante está indicado en tumores cT3–T4 y/o cualquier T N1, sobre la base de la evidencia científica que se desarrolla a continuación.

La QTRT neoadyuvante seguida de cirugía es una opción terapéutica para el tratamiento del adenocarcinoma localmente avanzado y resecable de la UGE. Diversos metanálisis respaldan el beneficio en supervivencia de la QTRT concomitante neoadyuvante en comparación con la cirugía directa en cáncer de esófago y de la UGE.¹⁵⁸⁻¹⁵⁹

El estudio GERMAN POET es un ensayo en tumores de la UGE con histología de adenocarcinoma que demostró el beneficio de la QTRT neoadyuvante frente a la QT neoadyuvante. El reclutamiento inicialmente previsto era de 354 pacientes, pero el estudio se cerró de forma prematura tras incluir a 126 pacientes, que se aleatorizaron en dos brazos: 64 pacientes recibieron QT neoadyuvante tipo PLF (cisplatino, 5-FU y leucovorina) y 62 pacientes fueron tratados con QT PLF neoadyuvante seguida de RT (30 Gy en fracciones de 2 Gy), concomitante con cisplatino y etopósido. El objetivo del estudio era aumentar en un 10 % la SG a 3 años en el grupo tratado con QTRT respecto al grupo tratado con QT neoadyuvante. La mejora en la supervivencia (del 27,7 % al 47,7 % a favor del grupo tratado con QTRT neoadyuvante) no fue estadísticamente significativa (HR = 0,67; IC95%: 0,41–1,07; $p = 0,07$).

En 2017 se publicó una actualización de los resultados con datos de supervivencia a 5 años. La tasa de SG a 5 años fue del 40 % en el grupo tratado con QTRT neoadyuvante y del 24 % en el grupo tratado con QT neoadyuvante, si bien estas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística ($p = 0,055$).^{162,163}

Los ensayos aleatorizados más relevantes que respaldan la QTRT frente a cirugía directa son los siguientes:

Ensayo de fase III CROSS¹⁶⁴

Se trata de un estudio realizado en los Países Bajos, en el que 363 pacientes con tumores potencialmente resecables del esófago distal (89 %) o de la UGE (11 %) fueron asignados aleatoriamente a recibir QTRT seguida de cirugía o cirugía sola. La mayoría de los pacientes presentaban adenocarcinoma (75 %), mientras que el resto presentaba carcinoma escamoso (23 %) o carcinoma indiferenciado de células grandes (2 %).

Los pacientes que recibieron QTRT neoadyuvante fueron tratados con paclitaxel semanal a dosis bajas (50 mg/m²) más carboplatino (área bajo la curva [AUC] de 2) y RT concurrente (41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy, cinco fracciones por semana).

Con un seguimiento mediano de 45 meses, la adición de QTRT neoadyuvante a la cirugía mejoró la SG en la población global del estudio (mediana de SG: 49 frente a 24 meses; HR = 0,66; IC95%: 0,50–0,87), incluyendo a los pacientes con adenocarcinoma (HR = 0,73; IC95%: 0,52–1,00). Con un seguimiento más prolongado, el beneficio en SG se mantuvo en toda la población (SG a 5 años: 47 % frente a 33 %; HR = 0,67; IC95%: 0,51–0,87; SG a 10 años: 38 % frente a 25 %; HR = 0,70; IC95%: 0,55–0,89).

La QTRT neoadyuvante también mejoró la tasa de resección R0 (92 % frente a 69 %). Entre los pacientes tratados con QTRT neoadyuvante, la tasa de R_{1c} fue del 29 % (23 % en adenocarcinomas y 49 % en carcinomas escamosos). Aunque la QTRT neoadyuvante redujo las recaídas locorregionales aisladas

y las combinadas (locorregional + a distancia), la tasa de recaída a distancia aislada fue similar entre ambos brazos. La QTRT neoadyuvante fue bien tolerada, con una tasa de cumplimiento del 91 %. Las toxicidades de grado ≥ 3 más frecuentes asociadas a la QTRT fueron leucopenia (6 %), anorexia (5 %), fatiga (3 %) y neutropenia (2 %).

Ensayo de fase III (CALGB 9781)¹⁶⁵

Estudio en el que 56 pacientes con cáncer de esófago y de la UGE Siewert I (77 % con adenocarcinoma) fueron asignados aleatoriamente a recibir QTRT neoadyuvante seguida de cirugía o cirugía sola. Los pacientes tratados con QTRT neoadyuvante recibieron cisplatino (100 mg/m² los días 1 y 29) y 5-FU en infusión continua (1.000 mg/m²/día durante 96 horas, los días 1 a 4 y 29 a 32, tras la administración de cisplatino), junto con RT concurrente (50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy, cinco fracciones por semana).

El estudio se cerró de forma prematura debido a la baja tasa de inclusión. La adición de QTRT neoadyuvante a la cirugía mejoró la SG (mediana de SG: 4,48 frente a 1,79 años; tasa de SG a 5 años: 39 % frente a 16 %). En los pacientes tratados con QTRT neoadyuvante, la tasa de R_{Pc} fue del 40 %. La morbilidad y mortalidad perioperatorias fueron similares entre ambos grupos.

Otro ensayo aleatorizado realizado en Irlanda también demostró un beneficio en SG con QTRT neoadyuvante basada en cisplatino y 5-FU.¹⁶⁶ No obstante, actualmente existe controversia respecto al uso de QTRT preoperatoria en el contexto de QT perioperatoria, puesto que estudios recientes no han demostrado un beneficio en la supervivencia al añadir RT respecto a la QT sola.

Los ensayos aleatorizados más relevantes al respecto son los siguientes:

Ensayo multicéntrico de fase III Neo-AEGIS¹⁶⁷

Estudio en el que se aleatorizó a pacientes con adenocarcinoma de esófago o de la UGE localmente avanzado para recibir tratamiento perioperatorio con QT basada en regímenes aceptados (mayoritariamente ECF) o QTRT preoperatoria con carboplatino y paclitaxel y RT a 41,4 Gy en 23 fracciones. De los 362 pacientes incluidos, el 84 % presentaban enfermedad en estadio clínico T3, el 58 % eran ganglio-positivos, el 69 % presentaban tumores primarios esofágicos o Siewert tipo I, y el 31 % presentaban tumores Siewert tipo II de la UGE.

En el brazo de QT perioperatoria, el 90 % de los pacientes completaron toda la QT preoperatoria y el 59 % completaron al menos un ciclo posoperatorio. En el brazo de QTRT, el 99 % completó la RT planificada y el 87 % completó la QT concomitante.

El objetivo primario, la SG, fue similar en ambos grupos: mediana de 48,0 meses en el grupo de QT perioperatoria frente a 49,2 meses en el grupo de QTRT (HR = 1,03; IC95%: 0,77–1,38; $p = 0,82$), sin diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, la SLE fue de 32,4 meses con QT frente a 24,0 meses con QTRT (HR = 0,89; IC95%: 0,68–1,17; $p = 0,41$), sin significación estadística.

La tasa de R_{Pc} fue mayor en el grupo de QTRT (12 % frente a 4 %; $p = 0,012$), al igual que la tasa de resección R0 (96 % frente a 82 %; $p = 0,0003$). No se identificaron nuevas señales de toxicidad ni problemas de seguridad. La toxicidad hematológica de grado ≥ 3 , como la neutropenia, fue más frecuente en el grupo de QT perioperatoria (27 % frente a 6 %), sin diferencias relevantes en la mortalidad quirúrgica (3 % frente a 2 %).

Ensayo multicéntrico de fase III TOPGEAR²³

Estudio en el que se aleatorizó a pacientes con adenocarcinoma resecable de estómago o de la UGE para recibir QT perioperatoria o QTRT preoperatoria seguida de QT perioperatoria. De los 574 pacientes incluidos, 286 fueron asignados al grupo de QTRT preoperatoria y 288 al grupo de QT perioperatoria. Todos los pacientes recibieron QT basada en regímenes estándar, incluyendo epirrubicina, cisplatino y 5-FU, o bien 5-FU, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel.

El grupo de QTRT preoperatoria recibió además RT a una dosis de 45 Gy en 25 fracciones, junto con infusión de 5-FU. En el brazo de QT perioperatoria, el 90 % de los pacientes completaron toda la QT preoperatoria y el 60 % completaron la QT posoperatoria. En el brazo de QTRT preoperatoria, el 85 % completó la RT planificada y el 58 % completó la QT posoperatoria.

El objetivo primario, la SG, no mostró diferencias significativas entre los grupos. La mediana de SG fue de 46 meses en el grupo de QTRT preoperatoria frente a 49 meses en el grupo de QT perioperatoria (HR = 1,05; IC95%: 0,83–1,31; $p = 0,72$). El beneficio en supervivencia con QT perioperatoria se observó en todos los subgrupos predefinidos.

Asimismo, la SLP a 3 años fue similar entre los grupos (31 meses con QTRT preoperatoria frente a 32 meses con QT perioperatoria; HR = 1,02; IC95%: 0,79–1,22). Sin embargo, la tasa de RPc fue mayor en el grupo de QTRT preoperatoria (17 % frente a 8 %).

No se identificaron nuevas señales de toxicidad ni problemas de seguridad. Los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento fueron similares en ambos grupos.

Ensayo multicéntrico de fase III ESOPEC¹⁶⁸

Estudio en el que se aleatorizó a pacientes con adenocarcinoma de esófago o de la UGE para recibir tratamiento perioperatorio con QT FLOT o QTRT preoperatoria con carboplatino, paclitaxel y RT (41,4 Gy). De los 438 pacientes incluidos, el 80 % presentaba enfermedad en estadio clínico T3–T4, el 80 % eran ganglio-positivos, el 46 % presentaban tumores primarios esofágicos o Siewert tipo I, y el 31 % presentaba tumores Siewert tipo II de la UGE.

En el brazo FLOT, el 89 % de los pacientes completó toda la QT preoperatoria y el 53 % completó toda la QT posoperatoria. En el brazo de QTRT, el 89 % completó la RT planificada y el 68 % completó la QT planificada. El objetivo primario, la SG, fue superior en el grupo FLOT frente al de QTRT tanto a los 3 años (57,4 % frente a 50,7 %; HR = 0,70; IC95%: 0,53–0,92; $p = 0,01$) como a los 5 años (50,6 % frente a 38,7 %).

El beneficio en supervivencia con FLOT se observó en todos los subgrupos predefinidos, excepto en el subgrupo Siewert II–III. En este análisis de subgrupos se observó una interacción entre subgrupos ($p = 0,022$) a favor de los pacientes con tumores esofágicos y Siewert I, que presentaron un HR = 0,48 (IC95%: 0,32–0,71), en comparación con el subgrupo Siewert II–III, que presentó un HR = 0,99 (IC95%: 0,63–1,64). Asimismo, la SLP a 3 años también fue superior con FLOT (51,6 % frente a 35,0 %; HR = 0,66; IC95%: 0,51–0,85), al igual que la tasa de RPc (16,7 % frente a 10,1 %). No se identificaron nuevas señales de toxicidad ni problemas de seguridad.

No obstante, algunos expertos sugieren que, dado el avance en estrategias terapéuticas combinadas, como la incorporación de inmunoterapia a la QTRT neoadyuvante, la comparación entre QT perioperatoria con FLOT y QTRT neoadyuvante (según el esquema del estudio CROSS) podría no

reflejar completamente las opciones de tratamiento más actuales.

El ensayo clínico de fase III CheckMate-577 evaluó la seguridad y eficacia de nivolumab (n = 532) frente a placebo (n = 262) en pacientes con cáncer de la UGE que habían recibido QTRT neoadyuvante seguida de resección quirúrgica, pero con evidencia de enfermedad patológica residual.¹⁶⁹ Los resultados principales, tras una mediana de seguimiento de 24,4 meses, mostraron que la mediana de SLE fue significativamente superior en el grupo de nivolumab frente al grupo placebo (22,4 frente a 11 meses; HR = 0,69, IC95%: 0,56–0,86; $p < 0,001$). Este beneficio en la SLE se observó independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. Los AA de grado 3–4 se observaron en el 13 % de los pacientes del grupo de nivolumab frente al 6 % en el grupo placebo. Los AA más frecuentes en el grupo de nivolumab fueron fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético y prurito.

Es importante destacar que, aunque el estudio demostró una mejora significativa en la SLE, inicialmente no se proporcionaron datos sobre la SG. Posteriormente, en el congreso anual de ASCO 2025, se confirmó que se mantenía el beneficio en SLE frente a placebo (HR = 0,76; IC95%: 0,63–0,91) y se observó una mayor mediana de SG con nivolumab que con placebo (51,7 frente a 35,3 meses), aunque sin alcanzar significación estadística (HR = 0,85, IC95%: 0,70–1,04; $p = 0,1064$). Las tasas de SG a los 3 y 5 años con nivolumab frente a placebo fueron del 57 % frente al 50 % y del 46 % frente al 41 %, respectivamente.¹⁷⁰

El análisis de SG por subgrupos presentado en ASCO 2025 mostró que el subgrupo con PD-L1 ≥ 1 presentaba resultados estadísticamente superiores al subgrupo con PD-L1 < 1 , con una p de interacción intragrupal $< 0,1$. La histología escamosa también presentó mejores resultados numéricos, si bien sin interacción intergrupala.¹⁷¹

C.3 Quimioterapia perioperatoria

En los tumores de la UGE, se dispone de estudios de fase III que han evaluado la QT preoperatoria basada en cisplatino y 5-FU frente a cirugía, incluyendo principalmente o de forma exclusiva pacientes con estos tumores.¹⁷²⁻¹⁷⁵

En dos de estos estudios, la tasa de resección R0 fue significativamente mayor en el grupo tratado con QT, y en uno de ellos se observó, además, un incremento de la supervivencia.¹⁷²⁻¹⁷³

Dos estudios de fase III han evaluado asimismo el papel de la QT perioperatoria frente a la cirugía exclusiva en tumores del tercio inferior esofágico, tumores gástricos y tumores de la UGE. En uno de ellos, el estudio MAGIC, un 11,5 % de los pacientes incluidos presentaban tumores de la UGE, y se empleó el esquema ECF.¹⁹ En el segundo estudio, un 64 % de los pacientes presentaba tumores de la UGE y el régimen empleado fue cisplatino + 5-FU.²⁰ Los resultados de ambos estudios fueron similares y demostraron un incremento significativo en la SG y SLE en el grupo tratado con QT perioperatoria frente a la cirugía exclusiva. Se puede concluir que la administración de QT perioperatoria en pacientes con disección limitada mejora el pronóstico. Estos datos abren el debate sobre si las antraciclina son imprescindibles en este contexto.

Varios metanálisis han evaluado el papel de la QT neoadyuvante en pacientes con cáncer de esófago resecable, indicando un incremento de la SG con su adición respecto a la cirugía exclusiva en este grupo de pacientes.^{160,176,177}

El estudio FLOT4, ya comentado en el apartado *B.1 Tratamiento neoadyuvante*, demostró un beneficio en SG respecto al estándar del momento (ECF/ECX/EOF/EOX, según el esquema MAGIC y sus modificaciones).²² Cabe destacar que, de los 716 pacientes incluidos, 398 (56 %) estaban diagnosticados de cáncer de la UGE: 165 de tipo Siewert I y 233 de tipo Siewert II–III.

Actualmente se dispone de resultados preliminares de estudios que evalúan el papel de la quimioinmunoterapia en este contexto:

El estudio PANDA de fase II incluyó a 21 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable y no metastásico.¹⁷⁸ El objetivo primario fue evaluar la seguridad y la viabilidad del tratamiento neoadyuvante con atezolizumab (anti-PD-L1) en combinación con QT (docetaxel, oxaliplatino y capecitabina), y como objetivos secundarios se analizaron la eficacia del tratamiento mediante la respuesta patológica y los resultados clínicos, como la SLE y la SG.

El tratamiento fue bien tolerado. Se observaron AA inmunorrelacionados de grado 3 en el 10 % de los pacientes, sin acontecimientos de grado 4 o 5. En términos de eficacia, se obtuvo una R_{Pm} (≤ 10 % de tumor viable residual) en el 70 % de los pacientes, con una tasa de R_{Pc} (0 % de tumor viable residual) del 45 %. El estudio concluye que el tratamiento neoadyuvante con atezolizumab en combinación con QT es seguro y muestra una alta tasa de respuesta patológica en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE resecable.

El estudio DANTE de fase II/III incluyó a 295 pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico (\geq cT2 o cN1), que fueron aleatorizados para recibir tratamiento preoperatorio con FLOT en combinación con atezolizumab seguido de 8 ciclos de mantenimiento con atezolizumab, frente a FLOT perioperatorio. Los pacientes se estratificaron según la localización tumoral (unión Siewert I, unión Siewert II–III y gástrico), y el 60 % presentaban adenocarcinoma de la unión.

Solo se han presentado datos exploratorios de respuesta: ypT0, 23 % frente a 15 % en la rama de placebo; ypT0–T2, 61 % frente a 48 % en la rama de control; ypN0, 68 % frente a 54 % en la rama de atezolizumab y en la rama de placebo, respectivamente. La tasa de R_{Pc}, o TRG1a, fue mayor tras FLOT más atezolizumab (A: 24 %; B: 15 %; $p = 0,032$, test unilateral), y la diferencia fue más pronunciada en las subpoblaciones con PD-L1 CPS ≥ 10 (A: 33 %; B: 12 %) y MSI (A: 63 %; B: 27 %).¹⁷⁹

El estudio KEYNOTE-585 es un ensayo de fase III que incluye pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico no tratado, localmente avanzado y resecable. Un total de 804 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir pembrolizumab neoadyuvante (200 mg) o placebo más QT doble basada en cisplatino cada 3 semanas durante 3 ciclos (de los cuales 293 pacientes recibieron FLOT), seguida de cirugía y tratamiento adyuvante con pembrolizumab o placebo más QT durante 3 ciclos, seguido de pembrolizumab adyuvante o placebo durante 11 ciclos.

En la cohorte principal, tras una mediana de seguimiento de 47,7 meses (IQR: 38–54,8), pembrolizumab fue superior a placebo en cuanto a R_{Pc} (52 [12,9 %; IC95%: 9,8–16,6] de 402 frente a 8 [2,0 %; IC95%: 0,9–3,9] de 402; diferencia del 10,9 %; IC95%: 7,5–14,8; $p < 0,00001$).

La mediana de la SLA fue mayor con pembrolizumab frente a placebo (44,4 meses [IC95%: 33–NA] frente a 25,3 meses [IC95%: 20,6–33,9]; HR = 0,81; IC95%: 0,67–0,99; $p = 0,0198$), aunque no alcanzó el umbral de significación estadística predefinido ($p = 0,0178$). La mediana de la SG fue de 60,7 meses (IC95%: 51,5–NA) en el grupo de pembrolizumab frente a 58,0 meses (IC95%: 41,5–NA) en el grupo de placebo (HR = 0,90 [IC95%: 0,73–1,12]; $p = 0,174$).²⁵

El estudio de fase III MATTERHORN evaluó a 948 pacientes, de los cuales un 32 % presentaban tumores de la UGE, que fueron asignados para recibir durvalumab a dosis fija de 1.500 mg en combinación con QT FLOT o placebo + QT FLOT cada 4 semanas durante 2 ciclos antes de la cirugía, seguido de durvalumab o placebo cada 4 semanas hasta completar 12 ciclos tras la cirugía.²⁷ El objetivo primario fue la SLA, y los objetivos secundarios incluyeron la tasa R_{Pc} y la SG.

Con una mediana de seguimiento de 31,5 meses (26,7–36,6), el ensayo alcanzó su objetivo primario: la SLA a 2 años fue del 67,4 % en el grupo de durvalumab y del 58,5 % en el grupo placebo (HR = 0,71; IC95%: 0,58–0,86; $p < 0,001$). Asimismo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los objetivos secundarios, con una mayor tasa de R_{Pc} en el grupo de durvalumab (19,2 % frente a 7,2 %; RR = 2,69; IC95%: 1,86–3,90). También se observó una mejora en la SG, con una mediana de seguimiento de 43 meses, con un 68,6 % de pacientes vivos en el grupo tratado con FLOT + durvalumab frente al 61,9 % en el grupo estándar (HR = 0,78; IC95%: 0,63–0,96; $p = 0,021$). En el subgrupo de pacientes con tumores de la UGE, se obtuvo un HR = 0,69 (IC95%: 0,47–0,99).

Existe un estudio asiático de fase II, de un solo brazo, que incluyó a 29 pacientes y evaluó la eficacia y la seguridad de la combinación de camrelizumab (inhibidor de PD-1), oxaliplatino y S-1 como tratamiento neoadyuvante en pacientes con CG o de la UGE localmente avanzado y resecable. En cuanto a los resultados, se observaron una R_{Pc} en 3 pacientes (10,3 %), una R_{Pm} en 20 pacientes (69,0 %) y una tasa de resección R₀ en 28 pacientes (96,6 %). No se alcanzó la mediana de SG. En relación con la seguridad, se observaron AA relacionados con el tratamiento en 24 pacientes (82,8 %) y AA inmunorrelacionados en 13 pacientes (44,8 %), sin acontecimientos de grado ≤ 3 .¹⁸⁰

Existen dos metanálisis asiáticos que evalúan el papel de la inmunoterapia en este contexto:

- **Metanálisis de Danzhu Wu (2024):** evalúa la eficacia y seguridad de la inmunoterapia neoadyuvante en términos de tasa de R_{Pc}, tasa de R_{Pm} y tasa de conversión ganglionar (ypN0) en pacientes con cáncer de la UGE resecable, mediante una revisión sistemática y metanálisis de 21 estudios con 753 pacientes.¹⁸¹

Las principales inmunoterapias utilizadas fueron avelumab, camrelizumab, pembrolizumab, sintilimab, tislelizumab, nivolumab, ipilimumab y LP002. La inmunoterapia neoadyuvante mostró mejores tasas de R_{Pc} (26 %) y R_{Pm} (45 %) en comparación con la QT neoadyuvante o la QTRT neoadyuvante, cuyos valores fueron inferiores al 30 % y al 17 %, respectivamente.

La tasa de conversión ganglionar (ypN0) fue del 60 %, superior a los valores observados con QT neoadyuvante o QTRT neoadyuvante (21 %–29 %). La incidencia de AA relacionados con el tratamiento fue del 66 %, similar a la toxicidad observada con QTRT neoadyuvante (67 %). Los AA más frecuentes fueron anemia, leucopenia y neutropenia, considerados manejables.

La tasa de complicaciones quirúrgicas fue del 48 %, incluyendo fistulas y derrames pleurales, aunque con buen pronóstico general. La tasa de retraso quirúrgico fue baja (9 %) y la tasa de resección quirúrgica fue elevada (90 %), comparable a la de QT neoadyuvante o QTRT neoadyuvante (85 %–95 %).

Como limitación, hay que destacar que la mayoría de los estudios incluidos son ensayos de un solo brazo y algunos están aún en curso, lo que limita la evaluación de resultados a largo plazo, como la SG.

- **Metanálisis de Jincheng Wang (2024):** evalúa la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia neoadyuvante en tumores gástricos y de la UGE reseccables. Se incluyeron 33 estudios (las principales inmunoterapias utilizadas fueron avelumab, camrelizumab, pembrolizumab, sintilimab, tislelizumab, nivolumab y durvalumab), con un total de 1.074 pacientes, de los cuales 1.015 fueron sometidos a cirugía y 847 lograron una resección R0.¹⁸²

Se observaron tasas de R₀ del 24 % (IC95%: 19 %–28 %) y una tasa de resección R0 del 96 % (IC95%: 95 %–98 %). Los autores concluyen que la inmunoterapia neoadyuvante, especialmente en combinación con QT o inmunoterapia dual, muestra resultados prometedores en términos de R₀ y tasas de resección R0, superando los estándares de estudios previos como CROSS y FLOT4-AIO. La tolerabilidad fue aceptable y las tasas de complicaciones posoperatorias fueron bajas. La expresión de PD-L1 (GPS ≥ 1) y la dMMR podrían ser indicadores de mejor respuesta a la inmunoterapia.

La principal limitación es que la mayoría de los estudios presentan un seguimiento corto y escasos datos sobre supervivencia a largo plazo. Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos para confirmar los beneficios en supervivencia y optimizar los regímenes de tratamiento.

C.4 Quimioinmunoterapia adyuvante

La información correspondiente a este apartado se encuentra en el apartado B.2 *Tratamiento adyuvante*.

En el cáncer de esófago y de la UGE, la inmunoterapia adyuvante solo ha demostrado beneficios en el ensayo CheckMate-577 tras el tratamiento neoadyuvante con QTRT.

Este ensayo clínico de fase III evaluó la seguridad y la eficacia de nivolumab (n = 532) frente a placebo (n = 262) en pacientes con cáncer de la UGE que habían recibido QTRT neoadyuvante seguida de resección quirúrgica, pero con evidencia de enfermedad patológica residual.

Tras una mediana de seguimiento de 24,4 meses, la mediana de SLE fue significativamente superior en el grupo de nivolumab frente al grupo placebo (22,4 frente a 11 meses; HR = 0,69; IC95%: no reportado; $p < 0,001$).

En el análisis actualizado presentado en el congreso ASCO 2025, con un seguimiento mínimo de 5 años, se confirmó el mantenimiento del beneficio en la SLE. La mediana de la SLE se duplicó con nivolumab (21,8 frente a 10,8 meses; HR = 0,76; IC95%: 0,63–0,91). En cuanto a la SG, se observó un aumento de la mediana en el brazo de nivolumab frente al grupo control, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística (51,7 frente a 35,3 meses; HR = 0,85; IC95%: 0,70–1,04; $p = 0,106$). En el análisis por subgrupos, el beneficio en SG fue más evidente en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 (HR = 0,79; IC95%: 0,64–0,99).

Los AA de grado 3–4 se observaron en el 13 % de los pacientes tratados con nivolumab frente al 6 % en el grupo placebo. Los AA más frecuentes en el grupo de nivolumab fueron fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético y prurito.¹⁶⁹

C.5 Enfermedad avanzada

La información correspondiente a este apartado, así como sus recomendaciones, se encuentra en el apartado B.3 Tratamiento del cáncer gástrico avanzado y metastásico.

Recomendaciones

Se recomienda, siempre que sea posible, la inclusión del paciente en un ensayo clínico como primera opción.

En el entorno asistencial, se recomienda seguir el siguiente algoritmo:

Tumores Siewert tipo I-II:

- **Histología escamosa QTRT neoadyuvante**

- Cisplatino y 5-FU concomitantes con RT a 50,4 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy (*nivel de evidencia IA*).
- Carboplatino y paclitaxel concomitantes con RT a 41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy (*nivel de evidencia IA*).

Si tras QTRT neoadyuvante y cirugía persiste enfermedad residual, se recomienda nivolumab adyuvante durante un máximo de 1 año (*nivel de evidencia IA*).

- **Histología adenocarcinoma**

- Se recomienda QT perioperatoria según esquema FLOT (*nivel de evidencia IA*).
- En pacientes no candidatos a FLOT, el tratamiento se valorará de manera individualizada en comité multidisciplinar.

Tumores Siewert tipo III:

- Se recomienda QT perioperatoria según el algoritmo de adenocarcinoma gástrico.

D. Poblaciones especiales

D.1 Inestabilidad de microsatélites y deficiencia del sistema de reparación del ADN

Los tumores que presentan MSI y dMMR constituyen un subgrupo distinto, aunque relativamente pequeño, de tumores gástricos, que representa aproximadamente el 9 % de los casos.¹¹

Cabe destacar que la prevalencia de tumores dMMR o MSI es mayor en la enfermedad en etapas tempranas en comparación con las etapas avanzadas (10,2 % [IC95%: 8,2–12,4] frente a 5,6 % [IC95%: 3,9–7,6]).^{183,184}

La dMMR/MSI ha emergido como un factor pronóstico favorable en tumores en etapas tempranas, así como un biomarcador predictivo positivo para los ICI y negativo para la QT doble basada en fluoropirimidinas y platino (FP).¹⁸⁵

Una proporción relevante de los pacientes con enfermedad localizada dMMR/MSI son de edad avanzada y, en muchos casos, pueden no ser candidatos a cirugía con elevada morbilidad o a QT perioperatoria intensiva.¹⁸⁶

En el ensayo MAGIC, se dispuso de datos del estado de microsatélites en 303 de los 503 pacientes inicialmente incluidos que fueron sometidos a cirugía. De estos, 20 pacientes (6,6 %) presentaban tumores MSI-H. Cabe destacar que todos los tumores MSI-H se localizaron en el estómago y no en la UGE o en el esófago distal. En el brazo de cirugía, los pacientes con tumores MSI-H/dMMR presentaron una SG superior en comparación con los pacientes con MSS/inestabilidad de microsatélites baja (MSI-L)/MMR competente (no se alcanzó la mediana de SG en el grupo MSI-H/dMMR frente a 20,5 meses [IC95%: 16,7–27,8] en el grupo MSS/MSI-L/MMR; HR = 0,42; IC95%: 0,15–1,15; $p = 0,09$). En cambio, en el brazo de tratamiento perioperatorio, los pacientes con MSI-H/dMMR presentaron una mediana de SG de 9,6 meses (IC95%: 0,1–22,5) frente a 19,5 meses (IC95%: 15,4–35,2) en el grupo MSS/MSI-L/MMR (HR = 2,18; IC95%: 1,08–4,42; $p = 0,03$).

Estos resultados confirman que el estado MSI-H/dMMR en CG es un factor de buen pronóstico y sugieren que el beneficio de la QT perioperatoria en este subgrupo es limitado e incluso podría resultar perjudicial.¹⁸⁷

En el estudio CLASSIC, se realizó un análisis *post hoc* no planificado en el que se evaluó el estado de los microsatélites y la expresión de PD-L1 como posibles biomarcadores pronósticos y predictivos.¹⁸⁸ De los 592 pacientes analizados (de 1.035 incluidos en el estudio CLASSIC), 40 (6,8 %) presentaban tumores MSI-H. En el análisis multivariable de SLE, tanto MSI-H como PD-L1 se identificaron como factores pronósticos independientes favorables. En la población MSS, se observó un claro beneficio de la QT adyuvante, con una SLE a 5 años del 66,8 % frente al 54,1 % ($p = 0,002$). En cambio, en la población MSI no se observó beneficio, con una SLE a 5 años del 83,9 % frente al 85,7 % ($p = 0,931$).

Los datos individuales de estos dos ensayos, junto con los de los ensayos ARTIST e ITACA-S, han sido analizados en un metanálisis que ha confirmado la ausencia de beneficio de la QT añadida a la cirugía en los tumores MSI-H (HR para SLE = 1,27; IC95%: 0,53–3,04; HR para SG = 1,50; IC95%: 0,55–4,12).¹⁸⁵

A pesar de que la evidencia es limitada, las guías ESMO recomiendan evitar la QT adyuvante en los CG MSI-H. En cuanto al tratamiento perioperatorio de la enfermedad MSI-H, los ensayos clínicos antiguos que no utilizaron taxanos no mostraron un beneficio de la QT perioperatoria en estos pacientes; sin embargo, si se requiere una respuesta para reducir el estadio tumoral MSI-H antes de la cirugía, se recomienda FLOT, en base a los resultados del estudio DANTE.²⁴

El estudio NEONIPIGA, un ensayo clínico de fase II realizado en Francia, evaluó la combinación de inmunoterapia neoadyuvante con nivolumab e ipilimumab, seguida de nivolumab adyuvante, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado y resecable con dMMR o MSI-H.¹⁸⁹ Los objetivos primarios fueron la tasa de R_{Pc} y la seguridad. El 59 % de los pacientes sometidos a cirugía alcanzaron una R_{Pc}, superando el objetivo inicial del estudio (20 %). En cuanto a la seguridad, los AA de grado 3–4 relacionados con la terapia neoadyuvante se observaron en el 19 % de los pacientes. La tasa de morbilidad quirúrgica fue del 55 %, con una muerte posoperatoria. La combinación de nivolumab e ipilimumab mostró una alta tasa de R_{Pc}, sin toxicidades inesperadas.

En el estudio INFINITY de fase II, 15 pacientes con dMMR o MSI recibieron una dosis única de tremelimumab y tres dosis de durvalumab como tratamiento neoadyuvante, seguidas de cirugía. La tasa de R_{Pc} fue del 60 %.¹⁹⁰

Los datos más recientes respaldan el uso de inmunoterapia sin QT en este subgrupo y plantean la posibilidad de evitar la cirugía en pacientes con respuesta clínica completa.

En el congreso AACR Annual Meeting 2025 se presentaron los resultados de un estudio de fase II en el que pacientes con tumores sólidos dMMR en estadios I, II o III susceptibles de cirugía curativa recibieron tratamiento neoadyuvante con dostarlimab durante 6 meses. La respuesta al tratamiento se evaluó en dos cohortes: los pacientes de la cohorte 1 presentaban dMMR, cáncer rectal localmente avanzado, mientras que los de la cohorte 2 presentaban tumores sólidos dMMR no rectales. Los pacientes con respuesta clínica completa podían optar por un manejo no quirúrgico, mientras que aquellos con enfermedad residual debían someterse a resección. En la cohorte 2, un total de 35 de los 54 pacientes que completaron el tratamiento alcanzaron una respuesta clínica completa, de los cuales 33 optaron por continuar con manejo no quirúrgico. En esta cohorte se incluyeron 14 pacientes con neoplasia gástrica, 3 con neoplasia de la UGE y 3 con tumores esofágicos. La tasa de respuesta clínica completa fue del 57 %, 33 % y 0 %, respectivamente.

Entre los 117 pacientes incluidos en el conjunto del estudio, la supervivencia libre de recurrencia a los 2 años fue del 92 % (IC95%: 86–99), con una mediana de seguimiento de 20,0 meses (rango: 0–60,8).

En cuanto a la población metastásica con MSI o dMMR, se trata de un subgrupo biológicamente distinto, caracterizado por una alta carga mutacional y un microambiente inmunogénico, lo que los hace particularmente sensibles a la inmunoterapia. La frecuencia de esta alteración se sitúa en torno al 3 %–7 % en enfermedad avanzada o metastásica.^{95,97,111}

Análisis de subgrupos de estudios aleatorizados en primera línea, como CheckMate-649, KEYNOTE-062 y KEYNOTE-859, han demostrado un beneficio clínico sustancial con el uso de inhibidores del punto de control PD-1 en pacientes con CG o de la UGE.^{95,111,97}

Estos hallazgos han sido reforzados por análisis agrupados de múltiples estudios con inmunoterapia.¹¹⁰

A pesar de la eficacia observada, persiste la incertidumbre sobre si los inhibidores de PD-1 deben administrarse en monoterapia o en combinación con QT.

No obstante, dado el beneficio observado en este subgrupo de pacientes, se recomienda considerar la inclusión de un inhibidor de PD-1 en el tratamiento de estos pacientes.

E. Soporte nutricional

La prevalencia de desnutrición en los pacientes con CG es elevada y variable, dependiendo del estadio de la enfermedad en el que se encuentren. Un metanálisis de 2025 muestra una prevalencia de desnutrición del 78 % en pacientes con cáncer esofágico y del 75 % en CG. La desnutrición duplica el riesgo de muerte en los pacientes con cáncer gastrointestinal.¹⁹¹

En pacientes oncológicos con malnutrición pueden coexistir diferentes alteraciones que interactúan entre sí: una ingesta oral inadecuada que conduce a pérdida de peso, la disminución de la masa muscular con impacto negativo en la capacidad funcional y la calidad de vida, y un síndrome de inflamación sistémica con alteración de las rutas metabólicas.¹⁹²

El impacto negativo de la desnutrición en la eficacia, la tolerancia y la respuesta a los tratamientos oncoespecíficos está bien establecido. La desnutrición reduce la tolerancia a los tratamientos y aumenta la toxicidad de los quimioterápicos debido a cambios en su distribución y eliminación.¹⁹³

La pérdida de al menos un 3 % del peso corporal se asocia a una reducción del 40 % en la probabilidad de completar la QT planificada. El 78 % de los pacientes con CG avanzado y un estado funcional ECOG ≥ 2 requieren reducción de dosis de QT, con una mediana de la SG de 5,2 frente a 9,8 meses en comparación con los pacientes con ECOG 0-1.¹⁹⁴

Mayores porcentajes de pérdida de peso y valores más bajos de índice de masa corporal (IMC) se asocian a una peor supervivencia.^{195,196} El cáncer gastrointestinal se asocia a un mayor deterioro de la calidad de vida (dolor, pérdida de apetito y náuseas) en comparación con otros tipos de cáncer (OR = 2,3; IC95%: 1,1-4,8), con una prevalencia superior al 60 % en pacientes malnutridos.¹⁹⁷

Los objetivos de la evaluación y la intervención nutricional en el CG y de la UGE son mantener o restablecer el estado nutricional y minimizar los efectos adversos de los tratamientos antitumorales. Un soporte nutricional precoz e intensivo, desde el diagnóstico y durante el tratamiento oncoespecífico, permite reducir la pérdida de peso antes, durante y después del tratamiento.¹⁹⁸ En este sentido, favorece el cumplimiento del tratamiento sin comprometer su continuidad o requerir modificaciones debidas a la malnutrición, pudiendo influir de forma relevante en la respuesta global, el tiempo hasta la progresión y la supervivencia.

E.1 Cribado nutricional

Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, por sus siglas en inglés) y de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN, por sus siglas en inglés) recomiendan realizar de forma precoz un cribado nutricional inicial en todos los pacientes oncológicos. Si el resultado es negativo, debe repetirse periódicamente; si es positivo, se recomienda realizar una evaluación nutricional completa e iniciar una intervención nutricional.^{192,199}

La experiencia demuestra que el cribado nutricional en pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, no se realiza con frecuencia por falta de conocimiento, de tiempo o por la dificultad en su realización e interpretación, lo que puede suponer un retraso en el diagnóstico y tratamiento nutricional. Se recomienda que los métodos de cribado nutricional en pacientes oncológicos sean sencillos y rápidos, de forma que puedan ser aplicados por profesionales sanitarios no especializados

en nutrición, e incluyan aspectos clínicos como el IMC, la pérdida de peso no intencionada y los cambios en la ingesta alimentaria.

Existen varias herramientas de cribado validadas y fiables para la identificación del riesgo nutricional en la población oncológica ambulatoria. Su implementación es económica, requiere poco tiempo y puede ser eficiente.²⁰⁰ No existe consenso sobre qué herramienta de cribado utilizar. Entre las más empleadas se encuentran el *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), el *Malnutrition Screening Tool* (MST) y el NUTRISCORE, que combinan variables cualitativas y cuantitativas para obtener una puntuación global de riesgo de malnutrición.

En esta guía se propone el uso del método de cribado NUTRISCORE, desarrollado en el ICO, basado en cuatro variables (véase el Anexo IV. Nutriscore).²⁰¹

- Pérdida de peso involuntaria y su porcentaje en los últimos 3 meses.
- Reducción de la ingesta.
- Localización del tumor.
- Tipo de tratamiento planificado.

Un resultado positivo (puntuación ≥ 5) implica la necesidad de derivación al servicio de nutrición para una valoración nutricional completa del paciente.

Desde 2018, se han propuesto los criterios de la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) (véase el Anexo V. Criterios GLIM), un consenso internacional que busca unificar los criterios diagnósticos de desnutrición. Estos criterios permiten establecer el diagnóstico de malnutrición a partir de la combinación de al menos 3 criterios fenotípicos y 2 etiológicos, requiriendo, al menos, 1 criterio fenotípico y 1 criterio etiológico anómalos para diagnosticar la desnutrición.²⁰² Su uso ha sido validado en pacientes oncológicos.²⁰³

E.2 Valoración nutricional

La valoración del estado nutricional permite establecer el tipo y el grado de desnutrición existente. De acuerdo con las guías ESPEN sobre nutrición y cáncer, se recomienda realizar valoraciones nutricionales periódicas para facilitar una intervención nutricional precoz en pacientes oncológicos que presenten un déficit nutricional.¹⁹²

La valoración nutricional inicial debe incluir una revisión de la historia clínica y social del paciente, la medicación actual, los cambios de peso, la historia dietética y la presencia de síntomas con impacto en el estado nutricional (náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, disfagia, odinofagia, etc.). Asimismo, debe contemplar la evaluación de parámetros antropométricos, la composición corporal y la valoración funcional.

Las determinaciones analíticas deben incluir parámetros de inflamación sistémica, como la proteína C reactiva y la albúmina, esta última considerada un reactante negativo de fase aguda y no un marcador específico de desnutrición.²⁰⁴

La valoración global subjetiva y la valoración global subjetiva generada por el paciente son herramientas útiles para clasificar el estado nutricional, validadas también en pacientes oncológicos.²⁰⁵

En ausencia de técnicas como la calorimetría indirecta, la estimación del gasto energético puede realizarse mediante ecuaciones predictivas, con ajustes según el nivel de actividad y el grado de estrés metabólico. El gasto energético total puede también estimarse en torno a 25–30 kcal/kg/día. Las necesidades proteicas no están bien establecidas, pero se sitúan entre 1,2–1,5 g/kg/día, pudiendo alcanzar hasta 2 g/kg/día en situaciones de elevado catabolismo.²⁰⁶

E.3 Intervención nutricional

Algoritmo de intervención nutricional: véase el Anexo VI. *Soporte Nutricional en el CG y de la UGE.*

La intervención nutricional vendrá condicionada por:

- El estado nutricional del paciente en el momento del diagnóstico (estado nutricional adecuado o desnutrición).
- La funcionalidad del tubo digestivo (estenosis, obstrucción o sin afectación) y la capacidad para cubrir las necesidades nutricionales.
- El objetivo del tratamiento (curativo o paliativo).

El CG y el cáncer de la UGE se consideran entidades de alto riesgo nutricional, dadas las manifestaciones propias de la enfermedad y la toxicidad del tratamiento oncoespecífico, que pueden tener un impacto negativo en la ingesta.

El primer paso de la intervención nutricional es el consejo dietético, centrado en ayudar a controlar los síntomas digestivos relacionados con la ingesta y en garantizar un adecuado aporte energético y proteico. Debe priorizarse la vía oral siempre que sea posible, promoviendo una alimentación con enriquecimiento calórico y proteico que facilite la tolerancia digestiva, así como una correcta hidratación. La suplementación nutricional oral debe considerarse en aquellos pacientes que, a pesar de una alimentación enriquecida, no alcanzan sus requerimientos energéticos y proteicos.¹⁹²

En pacientes incapaces de mantener una ingesta adecuada a pesar del consejo dietético y la suplementación nutricional oral (ingesta < 60 % de los requerimientos durante 1–2 semanas o ingesta prácticamente nula durante 1 semana), debe considerarse el soporte nutricional por vía enteral o parenteral. La primera opción debe ser la nutrición enteral, reservándose la nutrición parenteral para aquellos casos en los que la vía digestiva no sea posible o resulte insuficiente.

Los pacientes desnutridos o con ayunos prolongados deben iniciar una renutrición progresiva, independientemente de la vía utilizada, para evitar el síndrome de realimentación, que puede influir negativamente en los resultados clínicos.^{54,207} Un estudio de 2017 estima que el riesgo de síndrome de realimentación en pacientes con cáncer es del 32 %, frente al 8 % en pacientes ingresados en medicina interna.²⁰⁸

Las guías ESPEN de nutrición y cáncer recomiendan, con un alto nivel de evidencia, mantener o incrementar la actividad física mediante ejercicio aeróbico y de resistencia, con el objetivo de optimizar la masa muscular y la capacidad funcional y metabólica.¹⁹²

E.3.1 Tipo de intervención nutricional

E.3.1.1 Consejo dietético

El CG y el cáncer de la UGE pueden ser asintomáticos o asociarse a síntomas que conducen a una reducción de la ingesta. En el CG es frecuente la presencia de anorexia, molestias epigástricas, saciedad precoz, plenitud posprandial, pirosis, náuseas y vómitos, entre otros. En el caso de la UGE, pueden añadirse síntomas como disfagia esofágica, regurgitación o sialorrea, que requieren un manejo dietético específico. Por otra parte, existen múltiples factores que modulan los requerimientos nutricionales de los pacientes (relacionados con la enfermedad oncológica y/o con el estilo de vida), por lo que es necesario individualizar y adaptar las recomendaciones dietéticas a la situación clínica y a los hábitos alimentarios de cada paciente, con el objetivo de mejorar la adherencia al tratamiento.

La clave del consejo nutricional es transmitir al paciente los objetivos y la justificación de las recomendaciones dietéticas, así como fomentar su implicación en la adopción de cambios que permitan cubrir las necesidades nutricionales aumentadas en el contexto de la enfermedad. Este aspecto es especialmente relevante en pacientes sometidos a tratamientos con intención curativa.

Deben evitarse los consejos dietéticos no basados en la evidencia científica, ya que su beneficio no está demostrado y pueden dar lugar a restricciones innecesarias que contribuyan a la malnutrición en el paciente oncológico.

Se ha demostrado en pacientes con cáncer de distintas localizaciones que el consejo dietético tiene un beneficio sostenido, con impacto positivo en el estado nutricional y en la calidad de vida.¹⁹⁹ En pacientes con CG, el soporte nutricional se asocia a una reducción de complicaciones y a una mejora tanto de la calidad de vida como de la supervivencia.^{199,209}

E.3.1.2 Suplementación nutricional

Su finalidad es complementar la dieta oral para cubrir la totalidad de las necesidades energéticas. Las guías ESPEN recomiendan iniciar suplementación nutricional oral cuando la ingesta se sitúa entre el 50 % y el 75 % de los requerimientos del paciente.¹⁹²

No obstante, no existe una recomendación clara sobre el tipo de suplemento más adecuado para cubrir las necesidades nutricionales. En general, se recomienda el uso de fórmulas hipercalóricas, normoproteicas o hiperproteicas en función de las necesidades y la tolerancia del paciente, priorizando aquellas de menor volumen.

Algunos estudios que evalúan los beneficios de añadir suplementación nutricional oral al consejo dietético han mostrado mejores resultados nutricionales, como aumento de peso, incremento del IMC o mejores puntuaciones en escalas de valoración nutricional.^{210,211} En situaciones en las que el tumor presenta características estenosantes, la suplementación nutricional oral puede utilizarse como dieta líquida completa.

E.3.1.3 Nutrición enteral

La nutrición enteral está indicada en pacientes que no son capaces de cubrir al menos el 50 % de sus necesidades nutricionales por vía oral y en los que la vía digestiva es funcional. En pacientes con CG y de la UGE, la vía de acceso al tubo digestivo puede realizarse mediante sonda nasointestinal o mediante una ostomía de nutrición, en función del estadio de la enfermedad, del tipo de tratamiento y de su duración estimada (neoadyuvante o radical).

En el caso de tratamiento radical con RT (tumores Siewert tipo I), véase el apartado correspondiente en la guía ICO-ICSPraxis en neoplasia de esófago.²¹²

Durante el tratamiento adyuvante, la alimentación oral puede complementarse con nutrición enteral si el paciente dispone de una sonda o una ostomía de nutrición colocada durante el acto quirúrgico. La elección de la fórmula de nutrición enteral dependerá de las necesidades del paciente. La administración puede realizarse en perfusión continua o de forma cíclica.

E.3.1.4 Nutrición parenteral

El uso de la nutrición parenteral se reserva a pacientes con imposibilidad de utilizar el tubo digestivo (por ejemplo, por obstrucción alta, vómitos incoercibles o íleo paralítico), en espera de iniciar algún tipo de tratamiento oncoespecífico, y que presenten desnutrición moderada/grave, con el objetivo de reiniciar la alimentación oral cuando sea posible.

La nutrición parenteral está indicada en casos de contraindicación de la nutrición enteral, cuando no existe posibilidad de sobrepasar la estenosis o cuando no se cubren los requerimientos. En pacientes con CG sometidos a tratamiento quirúrgico (gastrectomía), el uso de nutrición parenteral en el posoperatorio depende de la situación del paciente y de la experiencia de cada centro.²¹³

La nutrición parenteral domiciliaria puede considerarse en pacientes con obstrucción gastrointestinal, expectativa de vida superior a 1–3 meses y pronóstico vital condicionado por carencias nutricionales.^{192,214}

Los requisitos que deben cumplir estos pacientes son:

- Índice de Karnofsky > 50.
- Capacidad para entender el procedimiento.
- Autonomía y/o apoyo para realizar el tratamiento.

En cualquier caso, se debe valorar individualmente cada situación, definir los objetivos y pactar los criterios de retirada de la nutrición parenteral previamente al inicio del tratamiento.

E.3.2 Intervención nutricional según la intención del tratamiento

E.3.2.1 Tratamiento neoadyuvante

Durante el tratamiento neoadyuvante se debe ofrecer consejo dietético y/o suplementación nutricional ajustados a los síntomas, así como establecer un seguimiento periódico que facilite la continuidad del tratamiento.

La nutrición enteral no está indicada de forma rutinaria en pacientes que reciben QT; no obstante, debe valorarse el grado de intolerancia digestiva antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante. Si se prevé que no se podrán cubrir los requerimientos nutricionales, debe considerarse la colocación de una ostomía de nutrición como alternativa de soporte nutricional.

En los pacientes con cáncer de la UGE candidatos a tratamiento con QTRT, esta estrategia es especialmente relevante para garantizar un adecuado cumplimiento terapéutico.

Los pacientes candidatos a intervención quirúrgica deben seguir un programa de recuperación intensiva multimodal (RICA), ya que también en CG ha demostrado mejores resultados.^{215,216}

De acuerdo con las guías clínicas ESPEN y ASPEN, la optimización nutricional del paciente candidato a cirugía dentro del programa RICA debe incluir: suplementación preoperatoria y posoperatoria con fórmulas enriquecidas con inmunonutrientes (ácidos grasos ω -3, arginina, glutamina y nucleótidos), sobrecarga de carbohidratos la noche previa a la cirugía, reducción del tiempo de ayuno preoperatorio e inicio precoz de la nutrición oral en el periodo perioperatorio.^{217,218}

En caso de no ser posible la vía oral por el tipo de cirugía, debe iniciarse de forma precoz la nutrición por vía enteral o parenteral, en función de la situación clínica del paciente y de la práctica habitual de cada centro.¹⁹² En el posoperatorio, tanto por vía oral como enteral, los pacientes pueden beneficiarse del uso de fórmulas inmunomoduladoras.

La progresión de la alimentación variará en función del tipo de intervención quirúrgica realizada, para lo cual se proporcionarán las indicaciones correspondientes.

E.3.2.2 Tratamiento adyuvante

Las posibilidades de soporte nutricional durante la fase de tratamiento adyuvante dependen de la presencia de una ostomía de alimentación, lo que puede variar según la práctica de cada centro.

Existen series de pacientes en las que la nutrición enteral mediante yeyunostomía durante el tratamiento adyuvante ha permitido mantener el tratamiento sin incidencias y con menor impacto en el estado nutricional.²¹⁹

La suplementación nutricional en esta fase puede ser más difícil de tolerar debido a la aparición de síndrome del vaciamiento rápido o diarrea. En general, las fórmulas mejor toleradas son las normoproteicas o hiperproteicas y normocalóricas (máximo 1,25 kcal/mL). Un estudio reciente propone el uso de fórmulas específicas para diabetes mellitus para mejorar el control del síndrome del vaciamiento rápido.²²⁰

En pacientes sometidos a gastrectomía total o parcial, deben tenerse en cuenta posibles déficits de vitamina B12, hierro, calcio, calcidiol (vitamina D), cobre y zinc, que deben monitorizarse al menos de forma anual para su suplementación en caso necesario.

Otra posible complicación de la gastrectomía es la esteatorrea, que requiere tratamiento dietético intensivo y, en algunos casos, la introducción de enzimas pancreáticas.

E.3.2.3 Tratamiento paliativo

En pacientes en tratamiento antitumoral paliativo, la intervención nutricional depende del grado de tolerancia alimentaria y se basa habitualmente en el consejo dietético y la suplementación nutricional. Debe considerarse el uso de nutrición artificial mediante sonda nasogástrica, yeyunostomía o prótesis, en función de la localización del tumor, cuando la vía oral no sea posible y la funcionalidad del tubo digestivo lo permita.

La indicación de nutrición parenteral puede valorarse en el contexto de un abordaje multidisciplinar, teniendo en cuenta los objetivos y las limitaciones del tratamiento, así como el consentimiento informado del paciente. No obstante, la nutrición parenteral raramente está indicada en pacientes con enfermedad avanzada y expectativa de vida corta.^{192,214}

Si la supervivencia estimada es inferior a 3 meses, el tratamiento debe centrarse en el control de síntomas. Uno de los síntomas más frecuentes es la anorexia, que puede tratarse con fármacos orexígenos. Entre los diferentes fármacos disponibles, el acetato de megestrol y los glucocorticoides han mostrado mayor eficacia para aumentar el apetito y favorecer el aumento de peso.¹⁹² Ambos presentan potenciales efectos adversos que deben tenerse en cuenta.

Todas las indicaciones de soporte nutricional mediante nutrición artificial deben valorarse de forma individualizada en el contexto de un abordaje multidisciplinar.

F. Cuidados de Enfermería

El personal de enfermería de práctica avanzada, como parte del equipo de la Unidad Funcional de Tumores Esofagogástricos (UTEg), constituye la figura de referencia para el paciente y su familia a lo largo de todo el proceso oncológico. Su rol se basa en una formación especializada, un conocimiento experto, habilidades para la toma de decisiones complejas y competencias clínicas avanzadas.²²¹

Proporciona una atención personalizada, empoderando al paciente y promoviendo su participación en la toma de decisiones.²²² Asimismo, acompaña al paciente durante el proceso asistencial, aportando seguridad y confianza.²²³ Se trata de una figura clave en la coordinación interprofesional y entre los distintos niveles asistenciales, lo que resulta esencial para garantizar la continuidad de los cuidados y una atención integral.²²⁴

Función asistencial

Primera visita de Enfermería

Todos los pacientes diagnosticados de CG y de la UGE son citados a una primera visita con el personal de enfermería de práctica avanzada.

En esta primera visita se realiza la acogida, que incluye la presentación de la institución y del equipo de la unidad, así como de las funciones de cada uno de sus integrantes. Asimismo, se informa al paciente y a su familia de los circuitos asistenciales y de los teléfonos de contacto disponibles ante la aparición de síntomas o cualquier duda.

Se lleva a cabo una valoración integral del paciente y de su entorno familiar, teniendo en cuenta aspectos físicos, emocionales, sociofamiliares y nutricionales, con el objetivo de identificar posibles necesidades. A partir de esta valoración, se establece un plan de cuidados individualizado, coordinando y derivando aquellos casos que requieren un abordaje multidisciplinar.

La educación sanitaria del paciente y/o de su familia constituye un elemento clave desde esta primera visita y se mantiene a lo largo de todo el proceso oncológico. Se proporciona información, tanto oral como escrita, sobre la enfermedad, las pruebas diagnósticas y los tratamientos (QT y/o RT), incluyendo aspectos como la vía de administración, la duración y la periodicidad. Asimismo, se abordan los accesos venosos centrales, las toxicidades asociadas más frecuentes y las recomendaciones para su prevención y manejo en caso de posibles síntomas y efectos adversos del tratamiento.

Visitas seguimiento

Durante las visitas de seguimiento, se monitorizan los síntomas relacionados con la enfermedad y/o con la toxicidad del tratamiento. Estas visitas incluyen cuidados y atenciones específicos de la patología, así como asesoramiento al paciente y a su familia, con el objetivo de fomentar su autonomía, facilitar la detección precoz de signos de alarma y promover una actuación adecuada.

Las visitas pueden ser presenciales o telefónicas, programadas o a demanda, en función de las necesidades específicas de cada paciente y familia.

Función de gestión

Las funciones de gestión del personal de enfermería de práctica avanzada durante el proceso oncológico incluyen diversas actividades, entre las que destacan la gestión de casos en el comité, la agilización del proceso diagnóstico y de estadificación, el control de la programación y la realización de pruebas y visitas en los intervalos previstos, la coordinación de los planes de cuidados, la gestión de accesos venosos centrales y la conexión entre los diferentes servicios hospitalarios y extrahospitalarios.

Función de formación, docencia e investigación

La investigación y la práctica basada en la evidencia favorecen el desarrollo del pensamiento crítico y promueven la innovación, aspectos imprescindibles para ofrecer cuidados de mejor calidad.²²⁵

El personal de enfermería de práctica avanzada colabora en el desarrollo de guías, protocolos y publicaciones, participa en la formación de otros miembros del equipo y profesionales sanitarios, y contribuye a la difusión del conocimiento mediante su participación en jornadas y congresos nacionales e internacionales.

G. Cuidados Paliativos

El CG y el cáncer de la UGE son enfermedades oncológicas asociadas a una elevada morbilidad y mortalidad. Desafortunadamente, muchos casos se diagnostican en estadios avanzados, cuando la intención curativa ya no es viable. En este contexto, es importante realizar una derivación precoz a la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP), con el objetivo de mejorar la calidad de vida y facilitar el acceso a tratamientos oncológicos.²²⁶⁻²²⁸

Las principales sociedades científicas internacionales, como la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), coinciden en la necesidad de una integración precoz y estructurada de los cuidados paliativos en el tratamiento oncológico habitual.

La ASCO recomienda que los pacientes con tumores sólidos avanzados sean derivados a equipos interdisciplinarios especializados en cuidados paliativos desde el momento del diagnóstico, tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario. Esta atención incluye el control activo de los síntomas físicos y emocionales, el apoyo en la toma de decisiones médicas, la educación sobre la enfermedad y el acompañamiento en la planificación anticipada de cuidados, integrando también a los cuidadores en el proceso asistencial.²²⁶

Por su parte, la ESMO subraya la importancia de realizar una evaluación periódica del dolor y de otros síntomas, así como de adaptar las vías de administración de los tratamientos en función del estado funcional del paciente. Asimismo, considera la sedación paliativa como una herramienta legítima para el control de síntomas refractarios en fases terminales, siempre en el marco de una planificación anticipada centrada en la dignidad y la voluntad del paciente.²²⁸

Ambas guías destacan que la atención paliativa no debe limitarse a las últimas etapas de la vida, sino que debe formar parte activa y complementaria del plan terapéutico desde las fases iniciales del diagnóstico de la enfermedad incurable, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y la experiencia global del paciente oncológico.²²⁶⁻²²⁸ En este sentido, la integración entre cuidados paliativos y oncología representa un cambio de paradigma hacia una atención centrada en la persona, adaptada a sus necesidades físicas, emocionales y espirituales.²²⁹

G.1 Carga sintomática y tratamientos

G.1.1 Obstrucción gástrica

Es una complicación frecuente, especialmente cuando el tumor afecta la mitad inferior del estómago. Puede provocar náuseas, vómitos, dolor abdominal, desnutrición y deshidratación.

Se recomienda realizar una valoración endoscópica para determinar la localización y la gravedad de la obstrucción, así como para establecer la mejor opción terapéutica (quirúrgica o endoscópica con colocación de stents).²³⁰⁻²³²

1. Gastroenteroanastomosis endoscópica: consiste en crear una comunicación entre el estómago y un asa intestinal mediante prótesis metálicas autoexpandibles guiadas por ecografía endoscópica. El objetivo es permitir el paso de los alimentos más allá de la zona obstruida, especialmente en aquellos pacientes en los que la cirugía no es viable.

En cuanto a ventajas, se trata de una técnica menos invasiva, con un tiempo de recuperación más corto, una alta tasa de éxito y menor probabilidad de reobstrucción. En la mayoría de los pacientes permite reiniciar la ingesta oral de forma precoz tras el procedimiento.

Como contraindicación, no se recomienda en pacientes con ascitis grave.

2. Stents metálicos (SEMS): opción menos invasiva, con alivio sintomático rápido. Se recomiendan principalmente en pacientes con una esperanza de vida limitada.

- **Cubiertos:** evitan el crecimiento tumoral en el interior del stent, pero presentan mayor riesgo de migración.
- **Descubiertos:** menor riesgo de migración, pero mayor riesgo de obstrucción. ^{230,231,233}

3. Gastroyeyunostomía: indicada en pacientes con mejor pronóstico y condiciones generales que permitan la cirugía. Es una solución más duradera y con menor riesgo de reobstrucción. Puede realizarse por vía abierta o laparoscópica, con menor tasa de complicaciones en centros con experiencia. Como principal inconveniente, presenta un mayor tiempo de recuperación. ^{230,233,234}

Durante el ingreso, debe realizarse una valoración conjunta con el equipo de nutrición. En función de la situación clínica y funcional del paciente, puede considerarse el inicio de nutrición parenteral o enteral por vía yeyunal si la obstrucción es grave y la cirugía no es viable.

Para el tratamiento de la oclusión intestinal maligna (especialmente en el contexto de carcinomatosis peritoneal), en el ICO se dispone del protocolo: *Oclusión intestinal maligna en el paciente oncológico avanzado. Protocolo de tratamiento y actuación (2022)*.

G.1.2 Hemorragia digestiva

Es una complicación frecuente, especialmente en tumores ulcerados. El sangrado puede ser brusco y grave, incluso potencialmente mortal. Los síntomas incluyen anemia, melenas y hematemesis.

Un estudio con 127 pacientes con CG inoperable evaluó si el lansoprazol prevenía el sangrado tumoral. Aunque se observó una ligera reducción en las tasas de hemorragia, la diferencia respecto a placebo no fue significativa. Los autores sugieren investigar el uso de inhibidores de la bomba de protones en fases más precoces del tratamiento con QT. ²³⁰⁻²³²

Tratamientos disponibles:

- **Endoscopia:** tratamiento de primera línea, con tasas de éxito entre el 31 % y el 100 %. No obstante, presenta una elevada tasa de resangrado (41 %-80 %).
- **Radioterapia hemostática:** es la opción con mayor nivel de evidencia. Permite el control de la hemorragia en el 69 %-91 % de los pacientes y una rápida mejoría de los niveles de hemoglobina.
- **Embolización arterial:** útil cuando se localiza el foco de sangrado. Se recomienda en casos refractarios en los que la RT no es factible o resulta ineficaz. Presenta una eficacia del 40 %-65 % de los casos. ^{227,233}

G.1.3 Ascitis maligna

Es una manifestación frecuente en estadios avanzados. Chung y Kozuch revisaron el tratamiento de la ascitis maligna y señalan que el uso de diuréticos tiene un papel limitado.²³⁵ Aunque pueden ser útiles en casos seleccionados, especialmente en presencia de hipoalbuminemia o componente de hipertensión portal, en general no son eficaces para controlar la ascitis asociada al cáncer. Por este motivo, suelen preferirse otras opciones como la paracentesis repetida o el drenaje peritoneal.²³⁵

Existen estudios que evalúan la viabilidad, seguridad y eficacia del drenaje peritoneal mediante la colocación de catéteres peritoneales tunelizados, como los utilizados en diálisis peritoneal o hemodiálisis. Ambos han demostrado ser eficaces para el manejo paliativo de la ascitis maligna, con altas tasas de permeabilidad y bajas tasas de complicaciones.^{230-232,236-238}

Ascitis maligna refractaria (criterios según la literatura):

- Ascitis secundaria a enfermedad oncológica avanzada.
- Múltiples paracentesis previas (habitualmente ≥ 5).
- Presencia de carcinomatosis peritoneal.
- Síntomas que comprometen la calidad de vida (distensión abdominal, disnea, náuseas, edema, etc.).²³⁶

En estos casos, debe considerarse la colocación de un catéter peritoneal permanente, que:

- Permita el manejo domiciliario.
- Mejore la calidad de vida.
- Reduzca hospitalizaciones y visitas a urgencias.

Contraindicaciones: coagulopatía no corregible, ascitis loculada o infección peritoneal activa.

Duración funcional: mediana de 77–113 días, con algunos casos superiores a 1 año.^{236,238}

G.1.4 Dolor

Para el tratamiento del dolor oncológico, se recomienda consultar la guía *ICO-ICSPraxis para el tratamiento del dolor oncológico*.²³⁹

G.1.5 Planificación anticipada de cuidados y situación de final de vida

En diferentes estudios de calidad moderada se ha analizado el efecto de la integración precoz de los cuidados paliativos en pacientes con CG avanzado. Se ha observado una ligera mejoría en la calidad de vida, aunque sin alcanzar significación estadística.^{230,231}

Debe enfatizarse que los cuidados paliativos también ayudan a pacientes y profesionales a establecer objetivos terapéuticos realistas y alcanzables, así como a facilitar la toma de decisiones, mediante la provisión de información adecuada y la valoración de los valores y preferencias del paciente.²⁴⁰

Como parte del manejo óptimo, se recomienda consultar la guía *ICO-ICSPraxis para la atención al final de la vida*.²⁴¹

Recomendaciones

Los cuidados paliativos son un pilar fundamental en el manejo del CG y del cáncer de la UGE. Su implementación precoz y coordinada con el tratamiento oncológico puede:

- Mejorar la calidad de vida.
- Reducir complicaciones.
- Facilitar la toma de decisiones centradas en el paciente.

El manejo debe ser siempre individualizado, en función de los síntomas predominantes, el estado funcional y las preferencias del paciente. Asimismo, debe integrarse la planificación anticipada de cuidados dentro del plan terapéutico y promoverse el desarrollo de la investigación y de protocolos clínicos que permitan ofrecer una atención integral, humanizada y de calidad.

Anexo I. Esquemas de tratamiento

Protocolo	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Esquema FLOT	Docetaxel 50 mg/m ² IV, día 1 Oxaliplatino 85 mg/m ² IV, día 1 Ácido folínico 200 mg/m ² IV, día 1 5-FU 2.600 mg/m ² IV, día 1 en IC de 24 horas	Cada 14 días 4 ciclos en neoadyuvancia y 4 ciclos en adyuvancia postcirugía
Esquema CF (LA/metastásico)	Cisplatino 75-100 mg/m ² IV, día 1 5-FU 750-1.000 mg/m ² /día IV, en IC de 4 días	Cada 28 días
Carboplatino + 5-FU	Carboplatino 5 AUC IV, día 1 5-FU 1.000 mg/m ² /día IV en IC de 2 a 4 días	Cada 21 días
Esquema CAPOX (Classic)	Oxaliplatino 130 mg/m ² IV, día 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, dos veces al día durante 14 días En pacientes mayores de 70 años considerar dosis de inicio de 850 mg/m ² oral dos veces al día*	Cada 21 días
Esquema FOLFOXm	Oxaliplatino 85 mg/m ² IV, día 1 Ácido folínico 400 mg/m ² IV, día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo IV, día 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, día 1 en IC de 46 horas	Cada 14 días
Esquema de McDonald modificado	Quimioterapia: Ácido folínico 20 mg/m ² IV, día 1 5-FU 425 mg/m ² /día IV, día 1 en IC de 5 días QTRT: 5-FU 200 mg/m ² /día IV, día 1 en IC de 5 días concomitante con RT (25 sesiones)	QT: 1 ciclo de 28 días antes de la RT (semana 1-4) QTRT: semana 5-9 + 4 semanas de descanso (semanas 10-13) QT post-RT: 2 ciclos cada 28 días (semanas 14 y 18)
Trastuzumab + cisplatino + 5-FU	Trastuzumab 8 mg/kg IV, día 1 (dosis de carga en el ciclo 1 y posteriormente 6 mg/kg) Cisplatino 130 mg/m ² IV, día 1 5-FU 1.000 mg/m ² /día IV, en IC de 4 días	Cada 21 días Cisplatino y 5-FU durante un máximo de 6 ciclos*
Trastuzumab + cisplatino + capecitabina	Trastuzumab 8 mg/kg IV, día 1 dosis de carga en el ciclo 1 y posteriormente 6 mg/kg Cisplatino 130 mg/m ² IV, día 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, dos veces al día durante 14 días	Cada 21 días Cisplatino y capecitabina durante un máximo de 6 ciclos*
Trastuzumab + FOLFOX	Trastuzumab 6 mg/kg IV, día 1 dosis de carga en el ciclo 1 y posteriormente 4 mg/kg Oxaliplatino 85 mg/m ² IV, día 1 Ácido folínico 400 mg/m ² IV, día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo IV, día 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, día 1 en IC de 46 horas	Cada 14 días Oxaliplatino hasta toxicidad inaceptable o un máximo de 12 ciclos*

Anexo I. Esquemas de tratamiento

Protocolo	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Trastuzumab + CAPOX	Trastuzumab 8 mg/kg IV, día 1 dosis de carga en el ciclo 1 y posteriormente 6 mg/kg Oxaliplatino 130 mg/m ² IV, día 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, dos veces al día durante 14 días	Cada 21 días Oxaliplatino hasta toxicidad inaceptable o un máximo de 8 ciclos*
Esquema EGF	Epirrubicina 50 mg/m ² IV, día 1 Cisplatino 60 mg/m ² IV, día 1 5-FU 200 mg/m ² /día en IC de 21 días (= 1.400 mg/m ² en IC de 7 días, días 1, 8 y 15)	Cada 21 días
Esquema TPF	Docetaxel 75 mg/m ² IV, día 1 Cisplatino 75 mg/m ² IV, día 1 5-FU 750 mg/m ² IV, día 1 en IC de 5 días	Cada 21 días
Esquema TFOX	Docetaxel 50 mg/m ² IV, día 1 Oxaliplatino 85 mg/m ² IV, día 1 Ácido folínico 400 mg/m ² IV, día 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, día 1 en infusor de 46 horas	Cada 14 días
Nivolumab + FOLFOX	Nivolumab 240 mg IV (o 3 mg/kg de peso hasta un máximo de 240 mg) día 1 Oxaliplatino 85 mg/m ² IV, día 1 Ácido folínico 400 mg/m ² IV, día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo IV, día 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, día 1 en IC de 46 horas	Cada 14 días Oxaliplatino hasta toxicidad inaceptable o un máximo de 12 ciclos*
Nivolumab + CAPOX	Nivolumab 360 mg IV (o 4,5 mg/kg de peso hasta un máximo de 360 mg) día 1 Oxaliplatino 130 mg/m ² IV, día 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, dos veces al día durante 14 días	Cada 21 días Oxaliplatino hasta toxicidad inaceptable o un máximo de 6 ciclos*
Nivolumab monoterapia	Nivolumab 240 mg IV (o 3 mg/kg hasta un máximo de 240 mg) día 1, o Nivolumab 480 mg IV (o 6 mg/kg hasta un máximo de 480 mg) día 1	240 mg cada 14 días 480 mg cada 28 días
Pembrolizumab + FOLFOX	Pembrolizumab 400 mg IV, día 1 Oxaliplatino 85 mg/m ² IV, días 1, 15 y 29 Ácido folínico 400 mg/m ² IV, días 1, 15 y 29 5-FU 400 mg/m ² bolo IV, días 1, 15 y 29 5-FU 2.400 mg/m ² IV, días 1, 15 y 29 en infusor de 46 horas	Cada 42 días *Oxaliplatino hasta toxicidad inaceptable o 6 ciclos
Pembrolizumab + cisplatino + 5-FU	Pembrolizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de peso hasta un máximo de 200 mg) día 1 Cisplatino 80 mg/m ² IV, día 1 5-FU 800 mg/m ² /día IV, en IC de 5 días	Cada 21 días Cisplatino y 5-FU durante un máximo de 6 ciclos*

Anexo I. Esquemas de tratamiento

Protocolo	Fármacos y dosificación	Frecuencia
Pembrolizumab + CAPOX	Pembrolizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de peso hasta un máximo de 200 mg) día 1 Oxaliplatino 130 mg/m ² IV, día 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, dos veces al día durante 14 días	Cada 21 días Oxaliplatino hasta toxicidad inaceptable o un máximo de 6 ciclos*
Pembrolizumab monoterapia	Pembrolizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de peso hasta un máximo de 200 mg) día 1	Cada 14 días
Tislelizumab + cisplatino + 5-FU	Tislelizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de peso hasta un máximo de 200 mg) día 1 Cisplatino 80 mg/m ² IV, día 1 5-FU 800 mg/m ² /día IV, en IC de 5 días	Cada 21 días Cisplatino y 5-FU durante un máximo de 6 ciclos*
Tislelizumab + CAPOX	Tislelizumab 200 mg IV (o 2 mg/kg de peso hasta un máximo de 200 mg) día 1 Oxaliplatino 130 mg/m ² IV, día 1 Capecitabina 1.000 mg/m ² oral, dos veces al día durante 14 días	Cada 21 días Oxaliplatino hasta toxicidad inaceptable o un máximo de 6 ciclos*
Docetaxel	Docetaxel 60 mg/m ² IV, día 1	Cada 21 días
Irinotecán	Irinotecán 150 mg/m ² IV, día 1	Cada 14 días
Esquema FOLFIRI	Iriotecán 180 mg/m ² IV, día 1 Ácido folínico 400 mg/m ² IV, día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo IV, día 1 5-FU 2.400 mg/m ² IV, día 1 en IC de 46 horas	Cada 14 días

IC: infusión continua; **5-FU:** 5-fluorouracilo; **IV:** vía intravenosa; **LA:** localmente avanzado; **QT:** quimioterapia; **QTRT:** quimiorradioterapia; **RT:** radioterapia.

* **McDonald:** el tratamiento consiste en un primer ciclo de QT con 5-FU y ácido folínico por vía intravenosa, administrados del día 1 al 5. A los 28 días desde el inicio del tratamiento, se inicia la QTRT concomitante, que consiste en 25 fracciones de RT (5 semanas), junto con QT administrada los 4 primeros y los 3 últimos días del ciclo. Posteriormente, se realiza un período de descanso de 4 semanas. A continuación, se administran 2 ciclos adicionales de QT con 5-FU y ácido folínico, administrados del día 1 al 5 cada 28 días.

Anexo II. Seguimiento

Mes	Visita/Exploración física	Perfil bioquímico oncológico	Marcadores tumorales	Endoscopia ^{147*}	TC TA
		Hemograma y 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: tomografía computarizada toracoabdominal.

* En caso de gastrectomía subtotal.

** En caso de gastrectomía total, de forma anual, B1, B9, B12, hierro, ferritina, albúmina, prealbúmina y proteína C reactiva.

PET: UGE, tipos I y II según la clasificación de Siewert

- Estadificación.
- Valoración de la respuesta.
- Sospecha de recaída con TC TA negativa.

Anexo III. Estadificación según UICC-TNM 8.^a edición

Cáncer gástrico

Tumor primario (T):

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

* **Nota**: el tumor que afecta a los ligamentos gastrocólicos o gastrohepáticos, o al epiplón mayor o menor, sin perforar el peritoneo visceral, se clasifica como T3.

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

*** **Nota**: la extensión intramural hacia el duodeno o el esófago se clasifica según la mayor profundidad de invasión en cualquiera de estas localizaciones.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales incluyen los ganglios perigástricos, situados a lo largo de las curvaturas mayor y menor, así como los localizados a lo largo de la arteria gástrica izquierda, la arteria hepática común, la arteria esplénica y el tronco celíaco, y los ganglios hepatoduodenales. La afectación de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como los retropancreáticos, mesentéricos o paraaórticos, se clasifica como metástasis a distancia.

- **Nx**: los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
- **N0**: no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.*
- **N1**: metástasis en 1–2 ganglios linfáticos regionales.
- **N2**: metástasis en 3–6 ganglios linfáticos regionales.
- **N3**: metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.
 - **N3a**: metástasis en 7–15 ganglios linfáticos regionales.
 - **N3b**: metástasis en ≥ 16 ganglios linfáticos regionales.

* **Nota**: se debe utilizar la designación **pN0** cuando todos los ganglios linfáticos examinados son negativos, independientemente del número total de ganglios extirpados y analizados.

Metástasis a distancia (M)

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

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

Agrupación por estadios clínicos del cáncer gástrico

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

Cáncer de la unión gastroesofágica

Tumor primario (T):

- **Tx:** el tumor primario no se puede evaluar.
- **T0:** no hay evidencia de tumor primario.
- **Tis:** carcinoma *in situ* (displasia de alto grado), definido como células malignas confinadas al epitelio por la membrana basal.
- **T1:** el tumor invade la lámina propia, la *muscularis mucosae* o la submucosa.
 - **T1a:** el tumor invade la lámina propia o la *muscularis mucosae*.
 - **T1b:** el tumor invade la submucosa.
- **T2:** el tumor invade la *muscularis mucosae* propia.
- **T3:** el tumor invade la adventicia.
- **T4:** el tumor invade estructuras adyacentes.
 - **T4a:** el tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo.
 - **T4b:** el tumor invade estructuras adyacentes, como la aorta, los cuerpos vertebrales o la vía aérea.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- **Nx:** los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
- **N0:** no hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.*
- **N1:** metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales.
- **N2:** metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales.
- **N3:** metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

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

Agrupación por estadios (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 Cualquier T, N3, M0
Estadio IVB	Cualquier T, cualquier N, M1

Clasificación simplificada basada en la UICC-TNM 8.ª edición.

En el caso de tumores escamosos de esófago distal con afectación de la UGE, se sigue la clasificación del carcinoma escamoso de esófago.

Anexo IV. Nutriscore

NUTRISCORE

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

A. ¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?

- No 0
- No lo sé 2

Sí. ¿Cuántos kilos ha perdido?

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

B. ¿Ha comido menos durante la última semana debido a una disminución del apetito?

- No 0
- Sí 1

Localización / neoplasias	Riesgo nutricional	Puntuación
Cabeza y cuello Tracto digestivo superior: esófago, estómago, páncreas, intestinal Linfomas con afectación del tubo digestivo	Alto*	+2
Pulmón Abdomen y pelvis: hígado, vía biliar, riñón, ovario, endometrio	Medio	+1
Mama Sistema nervioso central Vejiga, próstata Colorrectal Leucemias, otros linfomas Otros	Bajo	0
Tratamiento	Sí (+2)	No (+0)
El paciente recibe RT y QT concomitante		
El paciente está recibiendo RT hiperfraccionada		
Trasplante de progenitores hematopoyéticos		
	Sí (+1)	No (+0)
El paciente está recibiendo QT		
El paciente recibe únicamente RT		
	Sí (+0)	No (+0)
Otros tratamientos o tratamientos exclusivamente sintomáticos		

* Este cribado debe repetirse **semanalmente** en pacientes con riesgo nutricional elevado.

Resultado de la prueba: _____ puntos.

Si la puntuación es ≥ 5 , el paciente presenta riesgo de desnutrición y debe ser derivado a la Unidad de Nutrición.

Anexo V. Criterios GLIM

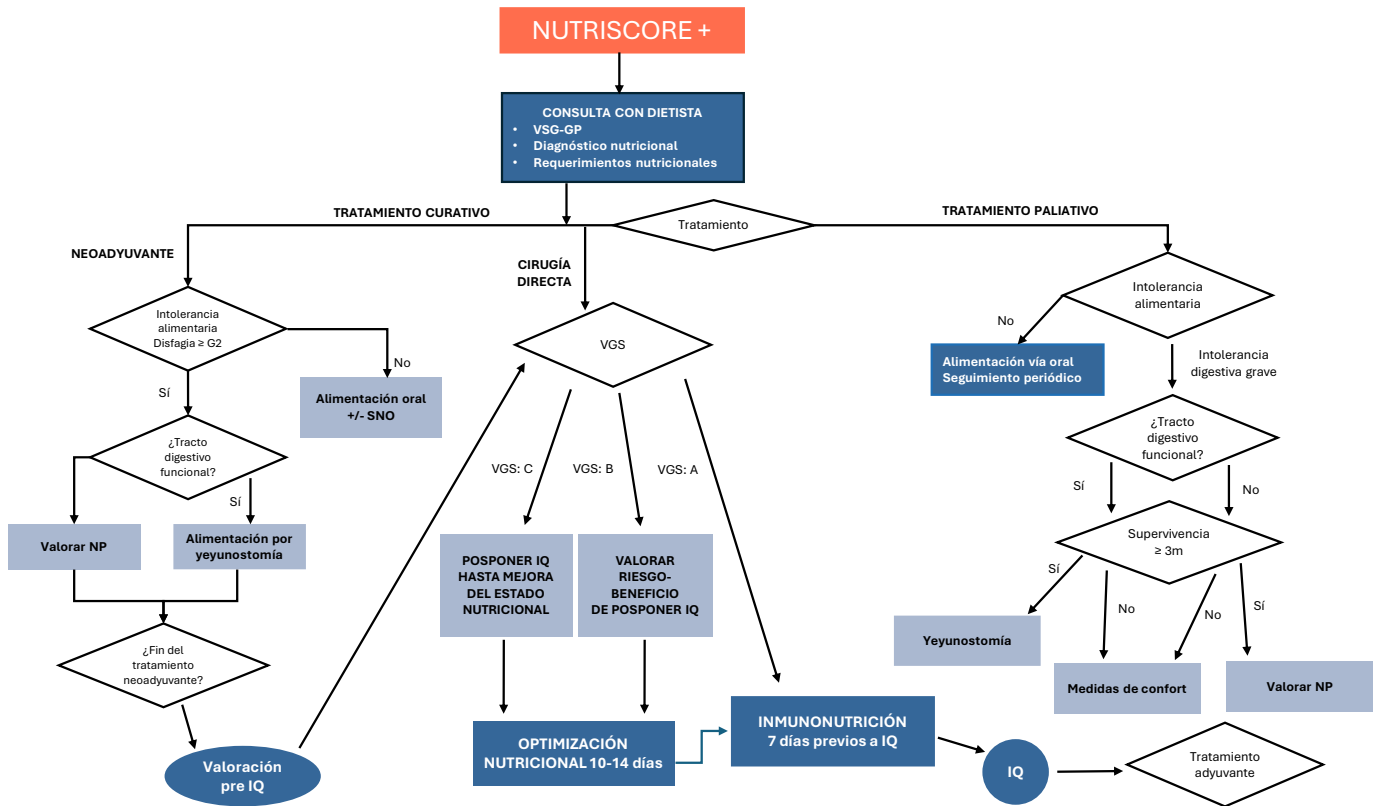
El diagnóstico de desnutrición relacionada con la enfermedad se establece con la presencia de al menos un criterio fenotípico y un criterio etiológico, según los criterios GLIM.

Criterios fenotípicos	Criterios etiológicos
Pérdida de peso	Reducción de la ingesta o de la absorción de nutrientes
> 5 % en los últimos 6 meses o > 10 % en más de 6 meses	Ingesta \leq 50 % de los requerimientos energéticos durante > 1 semana o cualquier reducción durante \geq 2 semanas
> 10 % en los últimos 6 meses o > 20 % en más de 6 meses	Cualquier afectación gastrointestinal que altere la asimilación de los alimentos
IMC bajo	Estado de inflamación
< 20 kg/m ² si < 70 años o < 22 kg/m ² si \geq 70 años Asia: < 18,5 kg/m ² si < 70 años o < 20 kg/m ² si \geq 70 años	Relacionada con enfermedad aguda o cirugía
< 18,5kg/m ² si <70 años o < 20 kg/m ² si \geq 70 años	Relacionado con enfermedad crónica
Masa muscular reducida*	
* Según una técnica validada de medición de la composición corporal (DEXA, BIA, etc.)	

Clasificación de la gravedad de desnutrición según los criterios fenotípicos

	Pérdida de peso	IMC bajo	Masa muscular reducida
Desnutrición moderada	> 5 % en los últimos 6 meses o > 10 % en más de 6 meses	< 20 kg/m ² si < 70 años o < 22 kg/m ² si \geq 70 años Asia: < 18,5 kg/m ²	Déficit leve/moderado
Desnutrición grave	> 10 % en los últimos 6 meses o > 20 % en más de 6 meses	< 18,5 kg/m ² si < 70 años o < 20 kg/m ² si \geq 70 años	Déficit grave

Anexo VI. Soporte nutricional en el CG y de la UGE



Anexo VII. Propuesta de indicadores para evaluar el seguimiento de los resultados

Se establecen los indicadores de calidad que se detallan a continuación para evaluar los resultados derivados de la implantación de la *ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica*, a partir de la fecha de inicio de su aplicación.

Se recomienda que la evaluación y el seguimiento de estos indicadores se lleven a cabo por los miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis, con la colaboración necesaria en cada caso (gestor de datos clínicos, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de resultado

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

Indicadores de proceso

1. Intervalo de tiempo para completar la estadificación.
2. Intervalo entre el final del tratamiento neoadyuvante y la cirugía.
3. Intervalo entre la cirugía y el inicio del tratamiento adyuvante.
4. Intervalo entre la primera visita y el inicio del tratamiento en pacientes con buen estado nutricional.
5. Porcentaje de pacientes con valoración nutricional inicial.
6. Porcentaje de pacientes evaluados en comité antes de iniciar el tratamiento y antes de la cirugía.
7. Porcentaje de pacientes metastásicos sintomáticos con valoración por la unidad de Cuidados Paliativos.

Anexo VIII. Tomografía computarizada multidetector y PET-TC

La tomografía computarizada multidetector (TCMD) es la técnica de elección en la estadificación del CG. Su precisión varía en función del estadio y aumenta con el uso de reconstrucciones multiplanares.

Parámetros técnicos

El paciente debe estar en ayunas durante al menos 6-8 horas antes de la prueba para garantizar el vaciado gástrico completo.

Algunos grupos administran una inyección intramuscular o intravenosa de butilbromuro de hioscina (Buscapina®) 10-15 minutos antes de la prueba, si no existen contraindicaciones (glaucoma, arritmias cardíacas, antecedentes de alergia, obstrucción del tracto urinario, íleo paralítico).

El contraste oral utilizado para distender el estómago es neutro (agua). La administración de contraste positivo (bario diluido o contraste oral hidrosoluble) dificulta la valoración del realce de la mucosa gástrica tras la administración de contraste intravenoso y la visualización de las lesiones, y los contrastes orales negativos son mucho menos habituales.

Se recomienda la ingesta de 1-1,5 litros de agua 15-30 minutos antes de la prueba. Para optimizar la distensión gástrica, el paciente debe colocarse en decúbito prono en caso de tumores del cardias y del antro.

Se realiza una TCMD toracoabdominal tras la administración de contraste intravenoso yodado hidrosoluble no iónico, a una dosis de 2 ml/kg de peso y a una velocidad de inyección de 3-4 ml/s mediante un inyector automático.

La bibliografía respalda la realización de un estudio dinámico multicéntrico basado en la adquisición de dos o tres fases:

- **Fase arterial:** TC toracoabdominal con cortes axiales desde los vértices pulmonares hasta las crestas ilíacas en fase arterial a los 40 segundos.
- **Fase portal:** aproximadamente a los 70 segundos tras la administración del contraste intravenoso, desde las bases pulmonares hasta la sínfisis púbica.
- **Fase tardía o de equilibrio abdominal:** útil para la mejor caracterización de las lesiones hepáticas y para la detección de lesiones con patrón lítico. Debe incluir el abdomen superior. Aproximadamente entre los 120 y 180 segundos.

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

Se recomienda que la TCMD disponga de al menos 16 detectores para permitir adquisiciones con colimación inferior a 1,25 mm, que permitan hacer reconstrucciones multiplanares.

La TCMD toracoabdominal permite la estadificación local y a distancia. Los cortes axiales con posteriores reconstrucciones multiplanares abdominales, permiten evaluar la localización, la profundidad y la extensión local del tumor.

En función de la histología tumoral y del componente fibroso, el realce en la adquisición arterial puede ser mayor o menor. La sensibilidad y la especificidad de la TCMD en la detección de metástasis hepáticas (las más frecuentes) son del 74 % y del 99 %, respectivamente. La principal limitación de la TCMD es la dificultad para detectar la diseminación peritoneal sutil.

En la estadificación del CG, la realización de la PET-TC con ¹⁸F-FDG no está indicada en la práctica clínica diaria, debido a la baja avidéz por el radiofármaco que presentan con frecuencia determinados subtipos histológicos, en particular los tumores de tipo difuso según la clasificación de Lauren y los carcinomas de células en anillo de sello. Sin embargo, esta técnica está indicada en la estadificación de los tumores de la UGE, donde permite una adecuada valoración tanto del tumor primario (en términos de extensión y actividad metabólica) como de una posible diseminación locorregional o a distancia. Su principal utilidad radica en la evaluación de la afectación ganglionar (N) y metastásica (M) según la clasificación TNM.

Parámetros técnicos

El paciente debe permanecer en ayunas durante al menos 6 horas antes de la administración del radiofármaco, así como mantener una adecuada hidratación (1–1,5 litros de agua). Antes de la inyección, se debe controlar la glucemia para asegurar que no supere los valores recomendados (180–200 mg/dL), ya que niveles elevados pueden competir con la captación del radiofármaco marcado con flúor-18 y disminuir el rendimiento diagnóstico de la prueba.

La dosis de ¹⁸F-FDG administrada es aproximadamente de 0,1 mCi/kg de peso. El paciente deberá permanecer en reposo durante aproximadamente 60 minutos; a continuación, se adquirirán imágenes en un equipo híbrido PET-TC desde la base del cráneo hasta el tercio medio de los muslos. Posteriormente, las imágenes serán reconstruidas por el personal técnico e interpretadas por el médico especialista en Medicina Nuclear.

En caso de que el paciente no disponga de un estudio previo de TC con contraste yodado, la PET-TC con ¹⁸F-FDG para estadificación podrá realizarse con contraste, con adquisición de cuerpo completo en fase arterial y fase portal hepática tardía, con el objetivo de descartar presencia de metástasis hepáticas en esta localización.

Otras indicaciones incluyen:

- **Valoración de la respuesta:** en pacientes con PET basal en el estudio de extensión, intentando replicar las mismas condiciones de adquisición de imagen (dosis, tiempo) del estudio inicial.
- **Sospecha de recidiva:** en pacientes con clínica sugestiva de recurrencia tumoral y con TC que no evidencia enfermedad.
- **En pacientes oligometastásicos:** para descartar diseminación a otras localizaciones que contraindiquen un tratamiento locorregional con intención 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, Fountzilias 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.** Cambolor 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