



ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
DE LA USC

Lola
Macía Rivas

Tesis doctoral

Evaluación de la eficacia, toxicidad y factores predictores de respuesta de los distintos tratamientos empleados en práctica clínica en cáncer gastroesofágico localmente avanzado

Santiago de Compostela, 2025



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA,
TOXICIDAD Y FACTORES
PREDICTORES DE RESPUESTA DE LOS
DISTINTOS TRATAMIENTOS
EMPLEADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA EN
CÁNCER GASTROESOFÁGICO
LOCALMENTE AVANZADO**

Autora

Lola Macía Rivas

Director: Rafael López López y Paula Jiménez Fonseca

Tutor/a: Rafael López López

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA





ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Dña. Lola Macía Rivas declara no tener ningún conflicto de intereses en relación con la tesis doctoral titulada:

Evaluación de la eficacia, toxicidad y factores predictores de respuesta de los distintos tratamientos empleados en práctica clínica en cáncer gastroesofágico localmente avanzado

En Oviedo, a 23 de mayo de 2025



RESUMEN

Contexto

El cáncer gástrico y esofágico ocupa, a nivel mundial, el quinto lugar en incidencia y el tercero en mortalidad para el primero, así como el octavo en incidencia y el sexto en mortalidad para el segundo. Estas neoplasias agrupan entidades heterogéneas, definidas por subtipo histológico (adenocarcinoma o carcinoma epidermoide) y localización anatómica (esófago, unión gastroesofágica o estómago), cuyas características clínicas, biológicas y terapéuticas difieren significativamente.

A pesar de los avances en tratamiento, la supervivencia sigue siendo limitada y existe escasa evidencia de comparaciones directas entre diferentes esquemas y secuencias terapéuticas. Este estudio pretende aportar datos sobre el manejo, los resultados terapéuticos y los factores pronósticos en pacientes con cáncer gastroesofágico localmente avanzado de práctica clínica.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con cáncer gastroesofágico localmente avanzado del registro nacional AGAMENON-SEOM, un estudio observacional, ambispectivo y multicéntrico. Se analizaron las características basales de los pacientes, los abordajes terapéuticos y esquemas de quimioterapia empleados, la realización y características de la cirugía, la toxicidad y resultados de efectividad. Se recogieron variables demográficas y clínicas al diagnóstico, los regímenes de quimioterapia administrados, las características de la cirugía realizada, así como la toxicidad y la efectividad de los tratamientos. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se estimaron mediante el método de Kaplan–Meier. Para identificar factores pronósticos de SG se emplearon modelos de regresión de Cox. Los pacientes se estratificaron en cuatro grupos según histología y localización: carcinoma epidermoide de esófago y unión gastroesofágica (CEE/UGE), adenocarcinoma de esófago (ACE), adenocarcinoma de unión gastroesofágica (ACUGE) y adenocarcinoma gástrico (ACG).

Resultados

La cohorte incluyó 1.716 pacientes con cáncer gastroesofágico localmente avanzado (73% varones; mediana de edad 67 años), de los cuales 306 (17,8%) presentaban carcinoma epidermoide y 1.410 (82,2%) adenocarcinoma. Se distribuyeron en cuatro grupos: CEE/UGE (N=306), ACE (N=230), ACUGE (N=270) y ACG (N=910). La mediana de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global fue de 13,8 meses (IC95%: 10,6-18,7) y 20,9 meses (18,1-27,4) en CEE/UGE; de 17,2 meses (15,1-26,9) y 35,9 meses (28,7-59,9) en ACE; de 23,1 meses (17,1-31,3) y 35,2 meses (21,2-44,5) en ACUGE; y de 53,9 meses (46,1-73,6) y 79,2 meses (62,5-92,9) en ACG, respectivamente.

En ACE no se observaron diferencias significativas de SG entre quimioterapia perioperatoria y quimiorradioterapia neoadyuvante (43,7 vs. 60,3 meses; $p=0,18$). La quimiorradioterapia neoadyuvante presentó una menor incidencia de toxicidad grado ≥ 3 que la quimioterapia perioperatoria (20-23% vs. 23-38%); la neutropenia grado ≥ 3 ,

especialmente con FLOT (20-43%), fue el evento adverso más frecuente, mientras que la mucositis grado ≥ 3 predominó en tratados con quimiorradioterapia (4-8%).

En el análisis multivariante, un estado funcional ECOG 0, estadios TNM precoces y resección R0 se asociaron con mejor pronóstico; de forma específica, en CEE/UGE la localización proximal (HR 0,68; IC95%: 0,47-0,97; $p=0,0345$) y los esquemas con cisplatino y 5-FU (HR 0,62; IC95%: 0,42-0,91; $p=0,0152$) conferían mayor supervivencia, mientras que en ACUGE un alto grado de regresión tumoral tras neoadyuvancia multiplicó por tres el beneficio (HR 3,02; IC95%: 1,16-7,85; $p=0,0231$). La ausencia de cirugía fue el factor de peor pronóstico.

Conclusiones

En esta muestra de pacientes con carcinoma gastroesofágico localmente avanzado del registro nacional AGAMENON-SEOM hemos encontrado una serie de variables clínicas y asociadas con el tratamiento con impacto pronóstico.

Los subtipos histológicos y según localización de cáncer gastroesofágico presentan diferencias que deberían ser tenidas en cuenta en el diseño de los ensayos clínicos.

SUMMARY

Background

Gastric and esophageal cancers rank fifth and third worldwide in incidence and mortality, respectively, for gastric cancer, and eighth and sixth, respectively, for esophageal cancer. These malignancies comprise heterogeneous entities defined by histological subtype (adenocarcinoma or squamous cell carcinoma) and anatomical location (esophagus, gastroesophageal junction, or stomach), with significantly different clinical, biological, and therapeutic characteristics.

Despite advances in treatment, survival remains limited, and there is scarce evidence from direct comparisons between different therapeutic regimens and sequences. This study aims to provide data on the management, treatment outcomes, and prognostic factors in patients with locally advanced gastroesophageal cancer in real-world clinical practice.

Materials and Methods

Patients with locally advanced gastroesophageal cancer were included from the national AGAMENON-SEOM registry, an ambispective, multicenter and observational study. We analyzed baseline demographic and clinical characteristics, treatment approaches –including chemotherapy regimens– surgery details, toxicity, and effectiveness outcomes. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated using the Kaplan-Meier method. Cox regression models were used to identify prognostic factors for OS. Patients were stratified into four groups based on histology and location: squamous cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction (SCCE/GEJ), esophageal adenocarcinoma (EAC), gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJAC), and gastric adenocarcinoma (GAC).

Results

The cohort included 1,716 patients with locally advanced gastroesophageal cancer (73% male; median age 67 years), of whom 306 (17.8%) had squamous cell carcinoma and 1,410 (82.2%) had adenocarcinoma. They were distributed into four groups: SCCE/GEJ (N=306), EAC (N=230), GEJAC (N=270), and GAC (N=910). Median PFS and OS were 13.8 months (95%CI: 10.6-18.7) and 20.9 months (18.1-27.4) for SCCE/GEJ; 17.2 months (15.1-26.9) and 35.9 months (28.7-59.9) for EAC; 23.1 months (17.1-31.3) and 35.2 months (21.2-44.5) for GEJAC; and 53.9 months (46.1-73.6) and 79.2 months (62.5-92.9) for GAC, respectively.

In EAC, no significant OS differences were observed between perioperative chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy (43.7 vs. 60.3 months; $p=0.18$). Neoadjuvant chemoradiotherapy was associated with a lower incidence of grade ≥ 3 toxicity compared to perioperative chemotherapy (20-23% vs. 23-38%); grade ≥ 3 neutropenia, particularly with FLOR (20-43%), was the most frequent adverse event, while grade ≥ 3 mucositis was more common with chemoradiotherapy (4-8%).

In multivariate analysis, ECOG performance status 0, early TNM stages, and R0 resection were associated with better prognosis. Specifically, in SCCE/GEJ, proximal tumor location (HR 0.68; 95%CI: 0.47-0.97; $p=0.0345$) and regimens including cisplatin and 5-FU (HR 0.62; 95%CI: 0.42-0.91; $p=0.0152$) conferred better survival. In GEJAC, a high degree of tumor

regression after neoadjuvant therapy tripled the benefit (HR 3.02; 95%CI: 1.16-7.85; $p=0.0231$). The absence of surgery was the strongest negative prognostic factor.

Conclusions

In this sample of patients with locally advanced gastroesophageal carcinoma from the AGAMENON-SEOM national registry, we identified several clinical and treatment-related variables with prognostic impact.

Histological subtypes and tumor location in gastroesophageal cancers show differences that should be considered in the design of clinical trials.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Rafael y Paula. Por su disponibilidad y apoyo. Sin vuestra guía y compromiso, este trabajo no habría sido posible. A Paula, especialmente, por ser motor, gracias por tu optimismo y motivación y por tener siempre una palabra amable y una actitud positiva.

A los colaboradores del registro AGAMENON, por su labor desinteresada, y por todas las horas invertidas. Gracias a vuestro esfuerzo, este estudio ha podido llevarse a cabo.

A los pacientes, auténticos protagonistas de este trabajo, este estudio es por y para ellos.

A mi familia, por ser apoyo y referente. A mis padres, por ser ejemplo de dedicación, vocación y constancia.

A mis amigas, por comprender las ausencias y renunciaciones que este trabajo ha exigido.

A Jose, por soportarme y “suportarme”. No hay palabras para agradecer todo lo que haces por mí cada día. No me puedo imaginar un mejor compañero de camino y proyectos.

ABREVIATURAS

5-FU:	5-fluorouracilo
ACE:	adenocarcinoma de esófago
ACG:	adenocarcinoma gástrico/de estómago
ACGE:	adenocarcinoma gastroesofágico
ACUGE:	adenocarcinoma de la unión gastroesofágica
ADNct:	ADN circulante tumoral
AEMPS:	Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario
AIO:	<i>Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie</i>
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
C5F:	cisplatino y 5-FU
CAPOX:	capecitabina y oxaliplatino
CE:	cáncer de esófago
CEE:	cáncer escamoso/epidermoide de esófago
CG:	cáncer gástrico
CGE:	cáncer gastroesofágico
CGEm:	cáncer gastroesofágico irresecable y/o metastásico
CIN:	inestabilidad cromosómica
CLDN18.2:	Claudina 18.2
CPS:	<i>combined positive score</i>
CROSS:	carboplatino y paclitaxel combinado con radioterapia
DES:	disección endoscópica de la submucosa
dMMR:	reparación de desajuste de ADN deficiente
DOS:	docetaxel, oxaliplatino y S-1
EA:	eventos adversos
ECF:	epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG-PS:	estado general ECOG
ECX:	epirubicina, cisplatino y capecitabina
EOF:	epirubicina, oxaliplatino y 5-fluorouracilo
EOX:	epirubicina, oxaliplatino y capecitabina
EPA-SP:	estudio posautorización de seguimiento prospectivo
ESGE:	Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
FISH:	hibridación fluorescente in situ
FLOT:	5-fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino y docetaxel
FOLFOX:	oxaliplatino con 5-FU en bolo e infusión continua

FP:	cisplatino y 5-FU
GRT:	grado de regresión tumoral
GS:	estabilidad genómica
HER2:	factor de crecimiento epidérmico humano 2
HIPEC:	quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
HR:	cociente de riesgos (<i>Hazard ratio</i>)
IC:	intervalo de confianza
IHQ:	inmunohistoquímica
IMS:	inestabilidad de microsatélites
IMS-H:	alta inestabilidad de microsatélites
KN:	KEYNOTE
mFOLFOX6:	oxaliplatino con 5-FU en bolo e infusión continua
NCI:	<i>National Cancer Institute</i>
ORR:	tasa de respuesta objetiva
PET-TAC:	tomografía por emisión de positrones/TAC
QRT:	quimiorradioterapia
QT:	quimioterapia
R0:	resección quirúrgica completa
RCp:	respuesta completa patológica
REM:	resección endoscópica de la mucosa
RGPD:	Reglamento General de Protección de Datos
RIC:	rango intercuartílico
RNL:	cociente neutrófilos linfocitos
RT:	radioterapia
SEER:	Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (NCI)
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica
SG:	supervivencia global
SLE:	supervivencia libre de enfermedad
SLP:	supervivencia libre de progresión
SOX:	S-1 y oxaliplatino
SOXRT:	S-1, oxaliplatino y radioterapia
TAC:	tomografía axial computarizada
TAP:	<i>tumor area positivity</i>
TCGA:	<i>The Cancer Genome Atlas Research Network</i>
TMB:	carga mutacional tumoral
TPS:	<i>tumor proportion score</i>
UGE:	unión gastroesofágica
UICC:	<i>Union for International Cancer Control</i>
VEB:	virus de Epstein-Barr
XP:	capecitabina y cisplatino

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	13
1.1.1 Incidencia.....	13
1.1.2 Factores de riesgo	13
1.1.2.1 Factores ambientales.....	13
1.1.2.2 Factores genéticos.....	14
1.1.2.3 Lesiones premalignas.....	15
1.1.3 Mortalidad.....	15
1.1.4 Pronóstico	16
1.2 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO	16
1.2.1 Signos y síntomas	16
1.2.2 Diagnóstico	17
1.3 CLASIFICACIÓN.....	17
1.3.1 Histología.....	18
1.3.1.1 Clasificación macroscópica	18
1.3.1.2 Clasificación microscópica	19
1.3.1.2.1 Clasificación de Lauren	19
1.3.1.2.2 Clasificación de la OMS.....	19
1.3.2 Clasificación molecular	20
1.3.2.1.1 Sobreexpresión de HER2.....	21
1.3.2.1.2 PD-L1	21
1.3.2.1.3 Claudina 18.2.....	22
1.3.3 Estadiaje.....	22
1.3.3.1 Sistema TNM.....	22
1.4 TRATAMIENTO	25
1.4.1 Tratamiento del cáncer gástrico.....	25
1.4.1.1 Enfermedad localizada/locorregional resecable	25
1.4.1.1.1 Cirugía.....	25
1.4.1.1.2 Quimioterapia perioperatoria.....	26
1.4.1.1.3 Quimiorradioterapia adyuvante.....	30
1.4.1.1.4 Quimioterapia adyuvante	31
1.4.1.1.5 Quimioterapia perioperatoria y radioterapia.....	31
1.4.1.1.6 Inmunoterapia perioperatoria.....	32
1.4.1.2 Enfermedad locorregional irresecable y metastásica.....	33
1.4.2 Tratamiento del cáncer de esófago	35
1.4.2.1 Enfermedad localizada/locorregional resecable	35
1.4.2.1.1 Adenocarcinoma de esófago.....	36
1.4.2.1.2 Carcinoma escamoso de esófago	38
1.4.2.2 Enfermedad metastásica	40
2 JUSTIFICACIÓN	42
3 HIPÓTESIS	43

4	OBJETIVOS.....	44
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	44
4.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	44
5	MATERIAL Y MÉTODOS	45
5.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	45
5.1.1	Tipo de estudio	45
5.1.2	Centros participantes	45
5.1.3	Periodo de observación	45
5.1.4	Fuente de información y ámbito.....	45
5.2	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	46
5.2.1	Criterios de inclusión	46
5.2.2	Criterios de exclusión.....	46
5.2.3	Subgrupos de análisis	46
5.3	TRATAMIENTO.....	46
5.4	VARIABLES	46
5.4.1	Variables descriptivas	46
5.4.2	Variables resultado	47
5.5	ASPECTOS ÉTICOS	47
5.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
6	RESULTADOS	50
6.1	CARACTERÍSTICAS BASALES.....	50
6.2	CARCINOMA ESCAMOSO DE ESÓFAGO Y UGE.....	54
6.2.1	Características basales.....	54
6.2.2	Tratamiento sistémico	58
6.2.3	Toxicidad tratamiento sistémico	61
6.2.4	Tratamiento quirúrgico.....	63
6.2.5	Complicaciones del tratamiento quirúrgico	65
6.2.6	Efectividad	66
6.2.7	Desarrollo del modelo pronóstico	70
6.3	ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO	72
6.3.1	Características basales.....	72
6.3.2	Tratamiento sistémico	76
6.3.3	Tratamiento posoperatorio	79
6.3.4	Toxicidad del tratamiento sistémico	79
6.3.5	Tratamiento quirúrgico.....	82
6.3.6	Complicaciones del tratamiento quirúrgico	84
6.3.7	Efectividad	85
6.3.8	Desarrollo del modelo pronóstico	89
6.4	ADENOCARCINOMA DE LA UGE	91
6.4.1	Características basales.....	91
6.4.2	Tratamiento sistémico	95
6.4.3	Tratamiento posoperatorio	97

6.4.4	Toxicidad del tratamiento sistémico.....	98
6.4.5	Tratamiento quirúrgico	100
6.4.6	Complicaciones del tratamiento quirúrgico.....	102
6.4.7	Efectividad.....	103
6.4.8	Desarrollo del modelo pronóstico.....	107
6.5	ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO.....	111
6.5.1	Características basales	111
6.5.2	Tratamiento sistémico.....	116
6.5.3	Toxicidad del tratamiento sistémico.....	118
6.5.4	Tratamiento quirúrgico	121
6.5.5	Complicaciones del tratamiento quirúrgico.....	123
6.5.6	Efectividad.....	124
6.5.7	Desarrollo del modelo pronóstico.....	130
7	DISCUSIÓN.....	132
7.1	CARCINOMA ESCAMOSO DE ESÓFAGO Y UGE.....	132
7.2	ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO.....	134
7.3	ADENOCARCINOMA DE LA UGE.....	136
7.4	ADENOCARCINOMA GÁSTRICO	139
7.5	LIMITACIONES.....	143
7.6	FORTALEZAS.....	144
7.7	INVESTIGACIÓN FUTURA	145
8	CONCLUSIONES.....	146
8.1	CONCLUSIÓN PRINCIPAL.....	146
8.2	CONCLUSIONES SECUNDARIAS	146
9	BIBLIOGRAFÍA.....	147
10	ÍNDICE DE FIGURAS	155
11	ÍNDICE DE TABLAS	157
12	ANEXOS	161
12.1	ANEXO I: Aprobación del estudio actualizado y exención de consentimiento informado por el Comité de ética de la Investigación del centro de referencia	161
12.2	ANEXO II: Listado de centros participantes	162
12.3	ANEXO III: Listado de las principales variables	163

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

1.1.1 Incidencia

En el año 2020 se diagnosticaron 1.089.103 nuevos casos de cáncer gástrico (CG) y 604.100 de cáncer de esófago (CE) a nivel mundial, siendo estas la quinta y octava neoplasias en incidencia^{1,2}. Se espera que para el año 2030 esta cifra aumente a más de 1.400.000 casos de CG y 778.000 de CE³.

En España, en 2024, se estima que se diagnosticarán 6.868 nuevos casos de CG ocupando este la duodécima posición en incidencia dentro de las neoplasias sólidas, y el CE el dieciochoava, con 2.269 nuevos casos diagnosticados⁴.

La incidencia varía en función de la región geográfica, observándose a nivel global una mayor incidencia en países asiáticos y Europa del Este. Dentro de España existen también diferencias en cuanto a la distribución del CG, existiendo una mayor incidencia en regiones de Castilla y León y Galicia, hecho que podría estar relacionado con el estilo de vida y la alimentación en estas regiones⁵.

Existen también variación en la incidencia en base a la localización anatómica del cáncer gastroesofágico (CGE), así, en países occidentales, la incidencia del CG distal (localizado en cuerpo y antro-píloro), ha disminuido los últimos años; sin embargo, el CG de cardias y de la unión gastroesofágica (UGE) ha aumentado. Este aumento podría estar asociado al aumento de factores de riesgo como la obesidad y el reflujo gastroesofágico⁶.

Se han observado también diferencias en cuanto al género. A nivel global, la incidencia en varones es más de dos veces superior que en mujeres. Esta diferencia es superior en Europa e inferior en los países en vías de desarrollo, en los que las tasas de CGE son comparables en ambos sexos^{1,2}.

Además, en los últimos años se ha detectado un aumento en la incidencia de CGE en pacientes menores de 50 años, siendo estos generalmente diagnosticados en estadios más avanzados. En estos casos la incidencia entre ambos sexos está más igualada^{7,8}.

1.1.2 Factores de riesgo

Se han identificado diferentes factores predisponentes a padecer CGE, ya sean factores ambientales o genéticos, así como ciertos procesos patológicos que se podrían considerar lesiones premalignas debido a la mayor incidencia de CGE observada en los pacientes que las presentan. Algunos de estos factores de riesgo varían en función de la localización tumoral.

1.1.2.1 Factores ambientales

En base a la localización del CGE, cabe destacar la relación de la infección por *Helicobacter pylori* y los hábitos dietéticos con los tumores gástricos no cardiales (80%), mientras que los CGE de cardias estarán relacionados con la obesidad y el reflujo gastroesofágico⁶.

Algunos hábitos dietéticos como el consumo elevado de alimentos en salazón, carnes procesadas o ahumados, caracterizadas por su alto contenido en nitritos, así como el alcohol, el café o el tabaco actúan aumentando el riesgo de padecer CGE, especialmente de localización no cardial. Otros alimentos, como frutas y verduras ricas en fibra y vitaminas parecen ejercer un papel protector^{9,10}.

El hábito tabáquico es uno de los factores de riesgo más significativos para carcinoma epidermoide de esófago (CEE). La exposición a los carcinógenos en el humo del tabaco daña el revestimiento del esófago y aumenta el riesgo de desarrollar este subtipo tumoral. Además, las dietas pobres en frutas, verduras y nutrientes esenciales como vitaminas A, C, y B1 (tiamina) y los alimentos ahumados y encurtidos, conservados con nitratos y nitritos, pueden contener carcinógenos asociados con el CEE.

El alcohol, especialmente cuando se consume en grandes cantidades, es un factor de riesgo importante. El efecto es potenciado cuando se combina con el tabaco.

La ingesta regular de bebidas a altas temperaturas puede dañar el revestimiento del esófago y aumentar el riesgo.

La exposición laboral a ciertos productos químicos, como los utilizados en la industria de fabricación de goma y plásticos, también incrementa el riesgo.

Otro de los factores relacionado con la aparición de CG no cardial es la infección por *Helicobacter pylori*. Esta provocará una respuesta tisular inflamatoria, que tendrá como consecuencias la aparición de hiperclorhidria, factor predisponente para la aparición de úlceras principalmente duodenales; así como el desarrollo de gastritis crónica atrófica. La gastritis crónica se clasifica en dos tipos; la tipo A está relacionado con la anemia perniciosa, se considera de origen autoinmune y afectará principalmente a cuerpo y fundus. La tipo B, más prevalente, se considera de origen ambiental y afectará principalmente al antro¹¹.

En los últimos años, se ha observado un aumento de los CGE no cardiales en adultos jóvenes (<50 años), especialmente en países como Reino Unido y Estados Unidos, países con una baja prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. Una posible explicación a este hecho es el aumento de disbiosis intestinal asociada a los cambios en el estilo de vida, así como un aumento de enfermedades autoinmunes en este grupo.⁷

Además se calcula que entre un 5 y un 10% de los CGE están relacionados con el virus de Epstein-Barr (VEB). En este caso, las localizaciones más frecuentemente afectadas son el cuerpo y fundus (62%)^{7,12,13}.

Algunos subtipos del virus papiloma humano (VPH) han sido implicados en el desarrollo de cánceres escamosos, incluido el esofágico.

1.1.2.2 Factores genéticos

Hasta en el 8-19% de los pacientes con CGE existen antecedentes familiares de cáncer gástrico. Un 30% de los casos familiares de CGE se deben al cáncer gástrico difuso hereditario, relacionado con una mutación en el gen de la e-cadherina (CDH1)¹⁴.

El CG también se relaciona con múltiples alteraciones genéticas y diversos síndromes familiares vinculados al cáncer. Entre ellos se encuentran el síndrome de Lynch que implica mutaciones en el gen MSH2, el síndrome de Li-Fraumeni relacionado con mutaciones en p53 y ATM5, el síndrome de Peutz-Jeghers asociado con alteraciones en LKB1/STK11, síndromes hereditarios de cáncer de ovario y de mama ligados al gen BRCA1, así como la poliposis adenomatosa familiar y la poliposis juvenil ambas vinculadas al gen APC¹⁴.

1.1.2.3 Lesiones premalignas

La ingesta accidental o intencional de sustancias corrosivas o caústicas puede causar daño a largo plazo y aumentar el riesgo de CEE.

Otras condiciones médicas preexistentes que incrementan el riesgo de CEE son la acalasia esofágica, la tilosis palmar y plantar y el síndrome de Plummer-Vinson (Paterson-Kelly).

La displasia intestinal de Barrett causada por el reflujo gastroesofágico y la exposición del epitelio del esófago a los ácidos gástricos incrementa el adenocarcinoma de esófago (ACE) distal.

El CG puede ser precedido por una variedad de lesiones premalignas y condiciones predisponentes. Entre ellas, la gastritis crónica atrófica se destaca como una disminución en las glándulas gástricas que conduce a una reducción en la secreción de ácido y pepsina, creando un entorno propicio para el desarrollo del cáncer. La metaplasia intestinal, donde las células gástricas normales son reemplazadas por células intestinales, y especialmente la displasia gástrica, que implica cambios en la forma, tamaño y organización de las células gástricas, también son importantes indicadores de riesgo. Los pólipos gástricos, especialmente los adenomas, pueden aumentar el riesgo de cáncer. Además, la anemia perniciosa emerge como un factor de riesgo significativo. Esta condición, causada por una absorción deficiente de vitamina B12 debido a la falta de factor intrínseco, conduce a cambios atróficos en el revestimiento del estómago. Estos cambios atróficos están relacionados con el desarrollo de gastritis crónica atrófica y metaplasia, incrementando así el riesgo de transformación maligna en el estómago.

Más allá de estas lesiones, existen condiciones que predisponen al CG. Los individuos con inmunodeficiencia, ya sea debido a condiciones médicas o tratamientos inmunosupresores, presentan un riesgo mayor de desarrollar CG debido a un sistema inmunitario menos eficaz en la eliminación de células anormales. Las personas con tipo sanguíneo A también han mostrado un riesgo ligeramente mayor de CG, aunque la razón exacta de esta asociación no está totalmente clara. La cirugía gástrica previa, especialmente aquella realizada por úlceras gástricas o duodenales, es otro factor de riesgo, ya que puede provocar cambios a largo plazo en las células del estómago. La enfermedad de Ménétrier, caracterizada por el engrosamiento de las paredes del estómago y la formación de pliegues grandes, aunque rara, se ha vinculado con un mayor riesgo de CG.

Estos factores de riesgo y condiciones premalignas subrayan la importancia de una evaluación integral del riesgo en cada paciente, considerando tanto características individuales como antecedentes médicos.

1.1.3 Mortalidad

En el año 2020, fallecieron 768.793 personas a nivel mundial de CG, siendo este el tercer cáncer en cuanto a mortalidad, y 544.076 con CE, siendo el sexto^{1,2}.

En España, en 2022 fallecieron por CG 4.757 personas, ocupando éste el séptimo cáncer sólido en mortalidad, y el CE el catorceavo con 1.847 fallecimientos⁴.

Se estima que esta mortalidad continuará en aumento, paralelamente al aumento de la incidencia, y para 2030 se espera que el número de fallecidos a nivel mundial por CG y CE aumente a 1.008.106 y 708.198, ocupando el tercer y sexto puesto, respectivamente¹⁵.

1.1.4 Pronóstico

La supervivencia del CGE está influenciada, entre otros factores, por el estadio tumoral, el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis.

La supervivencia a 5 años del CG, según los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del *National Cancer Institute* americano (SEER), e independientemente del estadio es de un 32-35%. Sin embargo, esta asciende hasta valores alrededor del 75% en los casos de CG localizado, llegando a más del 90% en estadios I. Lamentablemente, esta no es la situación más frecuente, dado que hasta un 36% son diagnosticados en estadio avanzado o con enfermedad metastásica. En estos casos, la supervivencia desciende hasta el 34% en enfermedad regional y a un 5-7% en los casos de enfermedad metastásica¹⁶.

El CE presenta unos resultados inferiores en cuanto a supervivencia. Según los últimos registros nacionales, la supervivencia neta estandarizada a 5 años independientemente del estadio fue del 13% en varones y del 15% en mujeres.¹⁷ Según los registros americanos, la supervivencia a 5 años de los pacientes con CE en cualquier estadio fue del 20-22% disminuyendo hasta el 5-6% en los estadios metastásicos¹⁶.

Otros factores que influirán en el pronóstico de estos pacientes son el estado general según la escala de estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), la cantidad y el número de localizaciones metastásicas también conocida como carga tumoral y la extensión a hueso, peritoneo o la presencia de ascitis. También son relevantes el grado histológico, el subtipo histológico de Lauren, el cociente de neutrófilos linfocitos (RNL), los niveles séricos de albúmina y fosfatasa alcalina. Además, el tipo de tratamiento administrado impacta en la supervivencia. Específicamente, se ha observado un impacto pronóstico favorable del uso de trastuzumab en los casos de CG con sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) así como los beneficios potenciales de la cirugía de metástasis en ciertas situaciones¹⁸⁻²¹.

1.2 CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

1.2.1 Signos y síntomas

Dada la escasez e inespecificidad de los signos y síntomas en los estadios iniciales de la enfermedad, y de la ausencia de programas de cribado poblacional en nuestro medio, el diagnóstico de la enfermedad temprana es escaso. En España, los programas de cribado y detección precoz se reservan para síndromes familiares asociados a CG o en pacientes con lesiones premalignas. Sin embargo, en los países asiáticos, dada la mayor incidencia de CG sí se han desarrollado cribados rutinarios mediante endoscopia digestiva alta^{12,22,23}.

El síntoma más frecuente en el CG es la pérdida de peso (62%), siendo también frecuentes el dolor abdominal (52%), las náuseas (34%) o la anorexia (32%). Existen además síntomas que se relacionan con la localización tumoral, así, los casos de cáncer antro-pilórico se asociarán con vómitos; los de cardias con disfagia, dispepsia y dolor retroesternal; y aquellos que presentan linitis plástica, se asocian con saciedad precoz, debido a la rigidez y pérdida de elasticidad y distensibilidad de la pared gástrica. En los pacientes en estadios avanzados, es frecuente la astenia, así como síntomas relacionados con las lesiones metastásicas^{12,24}.

El CE está más caracterizado por la presencia de disfagia, generalmente progresiva y que se suele acompañar con una marcada pérdida de peso. Otros síntomas que suelen estar presentes en estos pacientes son la odinofagia, dolor retroesternal, afonía o la hemoptisis²³.

En algunos casos, se pueden palpar adenopatías en la exploración. También, debido al sangrado tumoral se podrán observar melenas o heces negras y palidez debido a la anemia ferropénica que se desarrollará hasta en un 42% de los pacientes. En un porcentaje pequeño de pacientes se podría desarrollar un síndrome paraneoplásico, siendo los cutáneos los más habituales²⁴.

1.2.2 Diagnóstico

Para un diagnóstico adecuado, debe recopilarse la historia clínica completa del paciente, incluyendo los antecedentes personales y familiares, factores de riesgo o condiciones predisponentes; así como los síntomas presentes, el momento de aparición de estos, y la situación funcional del paciente (estado general ECOG o índice de Karnofsky).

Es también importante la evaluación del estado nutricional, incluyendo la capacidad para la alimentación oral. Esto permitirá la valoración de soporte nutricional precoz.

En los pacientes ancianos, se debe realizar además una evaluación geriátrica para detectar a los pacientes frágiles que requerirán una mayor vigilancia y un seguimiento complementario por un geriatra.

Se debe realizar un examen físico que incluya las regiones ganglionares y lesiones compatibles con síndromes paraneoplásicos cutáneos, así como una exploración abdominal que permita detectar la presencia de masas o megalias.

Se deben realizar estudios de laboratorio que deben incluir tanto hemograma como bioquímica, esto permitirá la evaluación de la función renal y hepática, importante de cara a la elección del tratamiento más apropiado para el paciente, así como evaluación de anemia u otras patologías intercurrentes.

La prueba estándar para el diagnóstico es la endoscopia digestiva alta, esta permitirá la visualización directa del tumor y la toma de biopsias para un correcto estudio del tumor primario. Su sensibilidad es muy elevada, pero esta se ve limitada en el diagnóstico de tumores submucosos como aquellos con linitis plástica, que pueden presentar una mucosa normal.

A partir de estas biopsias se realizará un estudio histológico para conocer el tipo y grado histológico, presencia de células en anillo de sello e invasión tumoral entre otros.

Las técnicas de imagen mediante tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica o tomografía por emisión de positrones/TAC (PET-TAC) permitirán el estudio de las localizaciones tumorales más allá del tubo digestivo, para poder descartar enfermedad metastásica y evaluar la afectación ganglionar.

Además, en los casos sin enfermedad metastásica se recomienda la realización de una ecoendoscopia para la estadificación locoregional, que permitirá definir la mejor estrategia terapéutica^{12,23,25}.

En estadios localmente avanzados de CG, especialmente en aquellos con sospecha clínica o radiológica de extensión peritoneal, está indicada la laparoscopia exploradora.

1.3 CLASIFICACIÓN

Es importante realizar una correcta caracterización anatómica, histológica y molecular del tumor ya que esta tendrá repercusión pronóstica, epidemiológica y patogénica.

La clasificación en base a la localización anatómica es relevante dadas las diferencias entre los CG, CE y las neoplasias de la UGE, que en la última clasificación TNM se consideran una entidad independiente. Existe controversia sobre el abordaje terapéutico de los cánceres de la UGE, con ensayos clínicos y recomendaciones que lo agrupan con el CE y otros con el CG.

1.3.1 Histología

El carcinoma de esófago se clasifica principalmente en dos subtipos histológicos: carcinoma de células escamosas (CCE) y adenocarcinoma (ACE). Cada uno de estos subtipos tiene características distintas, incluyendo la localización en el esófago, factores de riesgo asociados, y patrones epidemiológicos (Tabla 1). El CCE se origina en las células escamosas que recubren la mucosa del esófago. Estas células son las que forman la mayor parte del revestimiento esofágico. El ACE se origina en las células glandulares que están presentes en la parte inferior del esófago. Este tipo de células no forman parte del revestimiento normal del esófago, sino que están presentes en áreas de metaplasia y displasia como ocurre en el esófago de Barrett debido a la exposición a los ácidos gástricos por el reflujo gastroesofágico.

Característica	Carcinoma de Células Escamosas o Epidermoide	Adenocarcinoma
Prevalencia	~60%	~40% ~70% en Europa y EE. UU.
Distribución geográfica	Asia, África, América del Sur	América del Norte, Europa Occidental
Factores de Riesgo	Tabaco, alcohol, dieta, VPH	Reflujo gastroesofágico, obesidad, esófago de Barrett
Localización	Tercio medio y superior del esófago	Tercio inferior del esófago
Distribución	70% en tercio medio 30% en tercio superior	Tercio inferior

Tabla 1. Resumen de características del cáncer esofágico según la histología

1.3.1.1 Clasificación macroscópica

Para la clasificación del CG temprano se emplea generalmente la clasificación japonesa EGC-JGES que lo divide en tres tipos de acuerdo a los hallazgos endoscópicos²⁶:

- Tipo 0-I o prominente: se trata de una lesión polipoidea que protruye más de 3 mm sobre la superficie de la mucosa gástrica
- Tipo 0-II o superficial (80%)
 - 0-IIa o superficial elevada: elevada sobre la mucosa gástrica menos de 3mm
 - 0-IIb o superficial plana: sin elevación o depresión sobre la mucosa gástrica
 - 0-IIc o superficial deprimida: deprimida respecto a la mucosa gástrica
- Tipo 0-III o excavada: lesión caracterizada por una excavación de tipo ulceroso de la mucosa gástrica

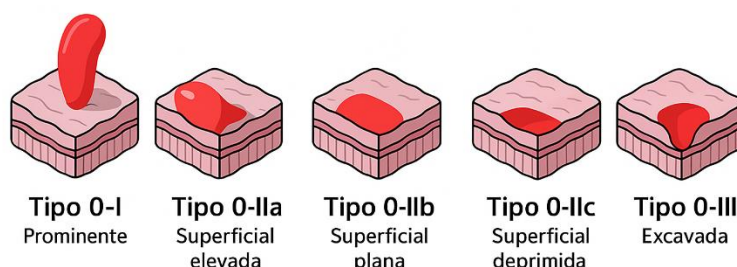


Figura 1. Clasificación EGC-JGES (Elaboración propia)²⁶

En casos de tumor avanzado se empleará la clasificación de Borrmann. Esta diferencia cuatro grupos en base a la apariencia²⁷:

- Tipo I o carcinoma polipoideo
- Tipo II o carcinoma fungoide
- Tipo III o carcinoma ulcerado
- Tipo IV o carcinoma infiltrativo difuso

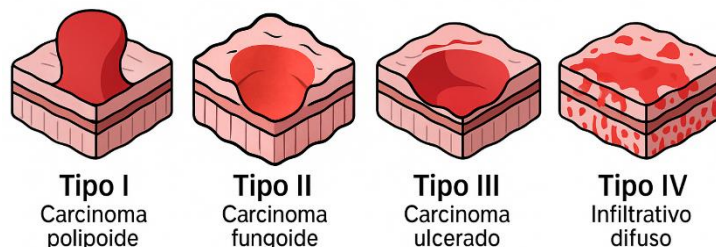


Figura 2. Clasificación de Borrmann (Elaboración propia)²⁷

1.3.1.2 Clasificación microscópica

Existen múltiples clasificaciones, sin embargo, las más aceptadas para el CG son las de Lauren y la de la OMS.

1.3.1.2.1 Clasificación de Lauren

Hasta el 95% de las neoplasias gástricas son adenocarcinomas, siendo este un grupo con una elevada heterogeneidad. Estos se dividen, empleando la clasificación histológica de Lauren, en cuatro subtipos: intestinal, difuso, mixto e indiferenciado²⁸.

El subtipo intestinal de Lauren es el más habitual a nivel global (53%) y el de mejor pronóstico. Se caracteriza por la presencia de estructuras glandulares que recuerdan a los adenocarcinomas colorrectales. Está asociado normalmente a la presencia de lesiones premalignas en pacientes con infección crónica por *Helicobacter pylori*. Su principal vía de diseminación es la hematológica, por lo que las metástasis hepáticas son las más frecuentes.

El subtipo difuso de Lauren (33%) se caracteriza por un patrón de crecimiento infiltrativo, son pobremente diferenciados, con pérdida de cohesión celular, altamente invasivos, con mayor frecuencia de células en anillo de sello y mayor tendencia a las metástasis, por lo que posee peor pronóstico. El patrón de metástasis es diferente, ya que la principal vía de diseminación es linfática y por lo tanto tiene mayor preferencia por el peritoneo, sobre todo en caso de afectación de la serosa gástrica. Al contrario que el subtipo intestinal, es más habitual en el sexo femenino y en edad temprana^{10,12,23,29}.

1.3.1.2.2 Clasificación de la OMS

La clasificación del CG de la OMS en su edición del año 2019, distingue dentro de los adenocarcinomas gástricos (ACG) cinco subtipos según la célula dominante^{30,31}.

El subtipo tubular es el más frecuente, presenta túbulos dilatados de manera prominente. En esta categoría se incluyen los tumores ricos en mucina intraluminal y los carcinomas tubulares pobremente diferenciados.

El carcinoma pobremente cohesivo está presente en un 20-54% de los CG, siendo más frecuente en los pacientes japoneses. Se compone de células tumorales aisladas o en pequeños agregados y puede contener o no células en anillo de sello.

El adenocarcinoma papilar es infrecuente, no suponiendo más del 2,7-9,9% de los CG. Tiene un patrón de crecimiento exofítico y bien diferenciado. Se asocia con una alta frecuencia de metástasis hepáticas y mal pronóstico.

El adenocarcinoma mucinoso (2,1-8,1% de los CG) se caracteriza por la presencia de células epiteliales malignas y depósitos de mucina que suponen un 50% del volumen tumoral.

El adenocarcinoma mixto, presente en un 6-22% de los casos de CG contiene dos o más componentes histológicos uno glandular (papilar o tubular) y otro con células en anillo de sello o pobremente cohesivo. Está relacionado con peor pronóstico.

1.3.2 Clasificación molecular

El CGE presenta una gran complejidad biológica debido a su heterogeneidad. Los avances en las técnicas de estudio molecular han permitido crear clasificaciones moleculares, basadas en características más complejas que las histológicas. En el año 2014, la red de investigación *The Cancer Genome Atlas Research Network* (TCGA) publicó una clasificación molecular en la que se dividían los tumores gástricos en cuatro grupos principales¹³.

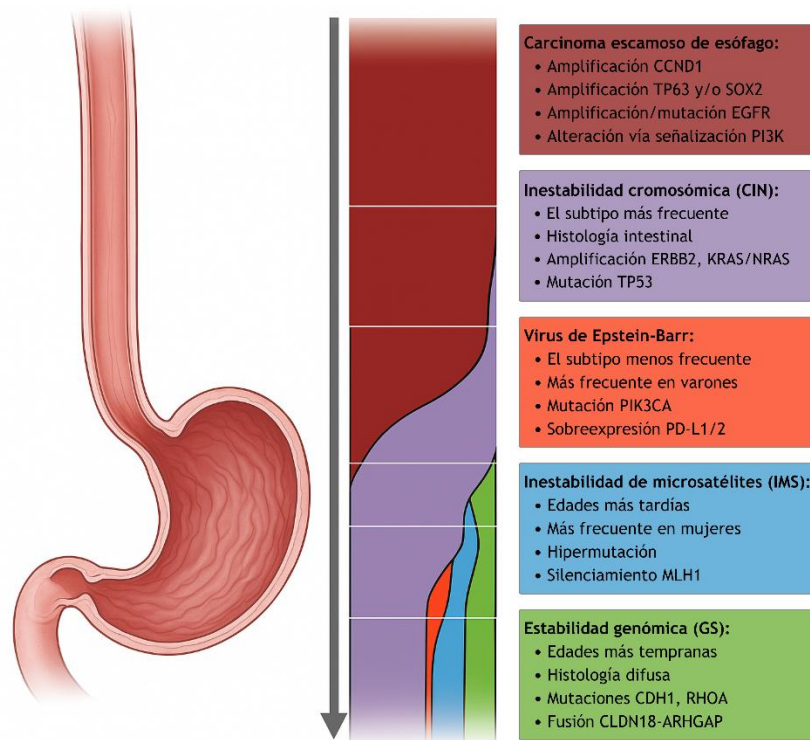


Figura 3. Clasificación molecular de los tumores gastroesofágicos (TCGA) (Elaboración propia)³²

El subtipo más frecuente (50%) es el de tumores con inestabilidad cromosómica (CIN), estos se observan con más frecuencia en los adenocarcinomas de la UGE/cardias (65%) y están asociados a una mayor respuesta a platinos y peor supervivencia. Generalmente poseen histología intestinal y es frecuente la presencia de mutaciones TP53 y la activación de la vía RTK-RAS.

El subtipo con inestabilidad de microsatélites (IMS) (22%) es más frecuente en mujeres, y en edades más tardías. Se asocian generalmente con el subtipo intestinal de Lauren, localizados habitualmente en antro y asociados con respuesta y beneficio con el tratamiento con inhibidores

de los puntos de control inmune. Presentan una elevada tasa de mutaciones que afectan a PIK3CA, ErbB3, HER2 y EGFR e hipermetilación de MLH1.

Los tumores con estabilidad genómica (GS) (20%) son generalmente diagnosticados en edades más tempranas y están relacionados principalmente con el subtipo difuso de Lauren. En este caso es frecuente (37%) la mutación somática de CDH1. También encontraremos mutaciones de RHOA, siendo esta prácticamente exclusiva de este subtipo tumoral.

El subtipo de cáncer positivo para el VEB (9%) está relacionado normalmente con adenocarcinomas del fundus o cuerpo gástrico (62%). Son más frecuentes en pacientes varones (81%). La mutación PIK3CA está presente hasta en un 70% de los casos y son también frecuentes las amplificaciones de JAK2 y ErbB3 y la sobreexpresión de PD-L1/2.¹³

El CEE se asemeja más a otros cánceres escamosos que al ACE. Este último se asemeja por sus características moleculares al CG CIN.

El CEE se encontrará de forma predominante en las regiones más proximales del esófago y estará asociado con amplificaciones o mutaciones de EGFR en el 19% de los casos y con alteraciones de PIK3CA, PTEN o PIK3R1 que actuarán activando la vía de señalización de PI3K.

Sin embargo, el ACE se relacionará más con mutaciones en TP53, CDKN2A, ARID1A, SMAD4 y ErbB2, que estará alterada en el 32% de los casos.³²

1.3.2.1.1 *Sobreexpresión de HER2*

El HER2/neu o ErbB2 es un protooncogen que pertenece a la superfamilia de receptores localizados en la membrana plasmática. Cuenta con un dominio extracelular de unión al ligando y un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa. Su sobreexpresión en la membrana celular dota de propiedades oncogénicas a las células tumorales.

Esta familia de glicoproteínas controla numerosos procesos celulares como la angiogénesis, proliferación, diferenciación, supervivencia/apoptosis, migración, invasión y las metástasis.

El receptor HER2 está presente en tejidos normales, sin embargo, este se puede encontrar sobreexpresado y/o amplificado en tejidos tumorales. Se considera que un tumor gástrico sobreexpresa HER2 (HER2+) cuando este presenta una inmunohistoquímica (IHQ) de tres cruces o IHQ de dos cruces e inmunofluorescencia por hibridación fluorescente in situ (FISH) positiva. Las tasas de sobreexpresión y amplificación en el cáncer gástrico varían entre el 9-23 y el 12-27% respectivamente. Se recomienda testar el estatus HER2 en todos los pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico (ACGE). La sobreexpresión es más común en cánceres de subtipo intestinal, moderadamente diferenciados y de localización en la UGE.³³

Se estima que un 12-20% de los adenocarcinomas gástricos sobreexpresan HER2, sin embargo, no existe un consenso respecto a las consecuencias que esta característica molecular puede tener sobre el pronóstico, agresividad de la enfermedad o la supervivencia del cáncer gástrico sin tratamiento con agentes biológicos frente a HER2. Sin embargo, sí ha demostrado aplicabilidad clínica en la selección de pacientes con tumores avanzados para tratamiento con terapia anti-HER2.

1.3.2.1.2 *PD-L1*

El PD-L1 o ligando 1 de muerte programada forma parte de los inhibidores de puntos de control inmunitarios, proteínas que tienen como objetivo controlar la magnitud de las reacciones inmunitarias. Se ha observado que las células tumorales pueden expresar PD-L1,

que al unirse a la proteína 1 de muerte programada (PD-1) presente en los linfocitos T activarán una vía inhibitoria de la respuesta inmune celular. Este mecanismo permite al tumor evadir el sistema inmunitario, favoreciendo así el crecimiento tumoral.

Además, se ha observado que la respuesta a la inmunoterapia será superior en aquellos pacientes con una mayor expresión tumoral de PD-L1. Para determinar las células tumorales o inmunes que expresan PD-1 o PD-L1 se emplean técnicas de IHQ. Los resultados de estas determinaciones se pueden expresar con diferentes métodos de cálculo, dependiendo de si hacen referencia únicamente a un tipo celular (células tumorales o inmunes) o a ambos tipos.

El *tumor proportion score* (TPS) incluye únicamente células tumorales y se calcula dividiendo el número de células tumorales que expresan PD-L1 entre el total de células tumorales y multiplicado por 100. El *combined positive score* (CPS) se calcula de forma similar, pero en este caso el numerador incluye tanto las células tumorales como las células de infiltrado inmunológico asociadas al tumor que expresan PD-L1. Ambos métodos son visuales y basados en un conteo manual, por lo que resulta un proceso tedioso y con múltiples limitaciones. Es por eso que recientemente se ha propuesto otro método para determinación de la expresión de PD-L1, el *tumor area positivity* (TAP) en el que se determina el área ocupada por células tumorales e inmunes que expresan PD-L1 en relación con el área tumoral total (tanto células tumorales como las células inmunes asociadas)³⁴.

En el caso del cáncer de esófago se usan tanto CPS como TPS, sin embargo, en cáncer gástrico los ensayos de fase III emplean CPS.

1.3.2.1.3 Claudina 18.2

Las claudinas son proteínas que forman parte del entramado que aproxima las células adyacentes formando las uniones estrechas (o *tight junctions*), que crean una barrera de impermeabilidad e impiden el flujo de sustancias entre células. La claudina 18 en su isoforma 2 (CLDN18.2) se expresa únicamente en células de la pared mucosa gástrica. Durante la transformación molecular asociada al crecimiento tumoral, la mucosa pierde su polaridad, provocando que la Claudina 18.2 esté más expuesta, convirtiéndose en una posible diana terapéutica para los anticuerpos dirigidos contra ella^{35,36}.

1.3.3 Estadía

Los sistemas de estadificación son empleados en la práctica clínica para la clasificación del tumor y para la toma de decisiones terapéuticas. Los principales sistemas empleados son el TNM y la clasificación japonesa.

Ambas, en sus últimas versiones incluyen tanto la clasificación clínica como patológica del cáncer. La clasificación clínica se basa en las pruebas realizadas al diagnóstico para determinar la idoneidad de la cirugía, ayuda a la selección del tratamiento y evaluación de las opciones terapéuticas. La clasificación patológica se basa en la clasificación clínica, pero completando esta información con aquella obtenida de la pieza quirúrgica; esta clasificación ayudará en la toma de decisiones sobre la necesidad de tratamiento adicional y aporta además información pronóstica.

1.3.3.1 Sistema TNM

El sistema TNM ha sido desarrollado por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *Union for International Cancer Control* (UICC) y se basa en tres pilares principales, la infiltración del tumor en la pared (T), el número de ganglios linfáticos afectados

(N) y la presencia de metástasis a distancia (M) en los casos de CG; incluyendo también, desde la última versión (8ª) actualizada en 2017, el grado (G) en el CG y de la UGE.

En esta última versión se realiza una modificación en relación a la clasificación de los cánceres de la UGE, clasificándose como CE aquellos cuyo epicentro se encuentra en los 2 cm proximales al cardias (Siewert 1/2); y como CG los localizados a más de 2 cm de la UGE o a 2 cm de la UGE pero sin tocarla.

Tabla 2. Estadíaaje TNM del CG. Fuente: AJCC

Estadificación del cáncer gástrico - clasificación TNM-AJCC 8ª edición (2017)		
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, displasia de alto grado	
T1	El tumor invade lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa	
	T1a	El tumor invade lámina propia o muscular de la mucosa
	T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia	
T3	El tumor invade la subserosa sin invadir el peritoneo visceral o estructuras adyacentes	
T4	El tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes	
	T4a	Invade serosa (incluyendo peritoneo visceral)
	T4b	Invade órganos o estructuras adyacentes
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar	
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales	
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales	
N2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales	
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales	
	N3a	Metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales
	N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia	
M1	Presencia de metástasis a distancia	

Tabla 3. Estadíaaje TNM del adenocarcinoma de esófago y UGE. Fuente: AJCC

Estadificación del adenocarcinoma de esófago y UGE - clasificación TNM-AJCC 8ª edición (2017)		
Tx	El tumor primario no se puede evaluar	
T0	No hay evidencia de tumor primario	
Tis	Displasia de alto grado, definida como células tumorales confinadas al epitelio por la membrana basal	
T1	El tumor invade lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa	
	T1a	El tumor invade lámina propia o muscular de la mucosa
	T1b	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia	
T3	El tumor invade la adventicia	
T4	El tumor invade estructuras adyacentes	
	T4a	Invade pleura, pericardio, vena ácigos, diafragma o peritoneo
	T4b	Invade otras estructuras adyacentes como la aorta, cuerpo vertebral o vía respiratoria
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar	
N0	No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales	
N1	Metástasis en 1 a 2 ganglios linfáticos regionales	
N2	Metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales	
N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales	
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia	
M1	Presencia de metástasis a distancia	
GX	No se puede evaluar el grado histológico	
G1	Bien diferenciado	
G2	Moderadamente diferenciado	
G3	Pobremente diferenciado o no diferenciado	

La clasificación de las neoplasias en diferentes estadios (I-IV) se realiza considerando estas características comentadas anteriormente. El estadiaje se considerará clínico cuando se determine mediante estudios funcionales o de imagen, y patológico cuando se base en el análisis de la pieza quirúrgica.

Tabla 4. Estadiaje clínico agrupado del CG. Fuente: AJCC

Estadio Clínico CG - clasificación TNM/AJCC 8ª edición (2017)			
Estadio I	T1/T2	N0	M0
Estadio IIA	T1/T2	N1/N2/N3	M0
Estadio IIB	T3/T4a	N0	M0
Estadio III	T3/T4a	N1/N2/N3	M0
Estadio IVA	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 5. Estadiaje patológico agrupado del CG. Fuente: AJCC

Estadio patológico CG - clasificación TNM/AJCC 8ª edición (2017)		
Estadio IA	T1N0	M0
Estadio IB	T1N1, T2N0	M0
Estadio IIA	T1N2, T2N1, T3N0	M0
Estadio IIB	T1N3a, T2N2, T3N1, T4aN0	M0
Estadio IIIA	T2N3a, T3N2, T4aN1/N2, T4bN0	M0
Estadio IIIB	T1/T2N3b, T3/T4aN3a, T4bN1/N2	M0
Estadio IIIC	T3/T4aN3b, T4bN3b	M0
Estadio IVB	Cualquier T, cualquier N	M1

Tabla 6. Estadiaje clínico agrupado del adenocarcinoma de esófago y UGE. Fuente: AJCC

Estadio clínico - clasificación TNM/AJCC 8ª edición (2017)		
Estadio I	T1N0	M0
Estadio IIA	T1N1	M0
Estadio IIB	T2N0	M0
Estadio III	T2N1, T3/T3aN0/N1	M0
Estadio IVA	T1-T4aN2, T4bN0-N2, T1-T4N3	M0
Estadio IVB	Cualquier T, cualquier N	M1

Tabla 7. Estadiaje patológico agrupado del adenocarcinoma de esófago y UGE. Fuente: AJCC

Estadio patológico - clasificación TNM/AJCC 8ª edición (2017)		
Estadio IA	T1aN0GX/G1	M0
Estadio IB	T1aN0G2, T1bN0GX-G2	M0
Estadio IC	T1N0G3, T2N0G1/G2	M0
Estadio IIA	T2N0GX/G3	M0
Estadio IIB	T1N1GX-G3, T2N1GX-G3	M0
Estadio IIIA	T1N2GX-G3, T2N1GX-G3	M0
Estadio IIIB	T2N2Gx-G3, T3N1/N2GX-G3, T4aN0-N1GX-G3	M0
Estadio IVA	T4aN2GX-G3, T4bN0-N2GX-G3, T1-T4N3GX-G3	M0
Estadio IVB	Cualquier T, cualquier N	M1

Además, la 8ª edición de la clasificación TNM del AJCC incorpora la clasificación postneoadyuvancia. En esta los grupos por estadio son los mismos que en la clasificación patológica, pero la información pronóstica se presenta usando solo los estadios globales I-IV.

1.4 TRATAMIENTO

Históricamente, los ensayos clínicos diferenciaban los cánceres por su localización, esófago o estómago, incluyendo el adenocarcinoma de UGE (ACUGE) indistintamente en estudios de ambas áreas. Además, los resultados de ensayos en CG se aplicaban en esquemas de tratamiento para CE.

En los últimos años se está observando una tendencia en los ensayos clínicos, especialmente en los de enfermedad avanzada, a agrupar por histología, diferenciando entre CEE y ACGE.

1.4.1 Tratamiento del cáncer gástrico

1.4.1.1 Enfermedad localizada/locorregional resecable

1.4.1.1.1 Cirugía

La cirugía es la única forma de tratamiento curativo para el CGE resecable, aunque dado que un porcentaje importante de pacientes recae tras la resección quirúrgica, el estándar de tratamiento en estadios \geq IB incluye el tratamiento combinado.

Se aconseja que la resección sea realizada en unidades de referencia, dado que se ha demostrado que los resultados de esta se verán influenciados por la experiencia y subespecialización del cirujano.

La extensión de la resección está determinada por el estadio preoperatorio y condicionada por la invasión tumoral de cabeza de páncreas, hilio hepático, mesocolon transversal, arteria mesentérica o aorta, considerándose estos casos irresecables.

La resección endoscópica está recomendada en el CG en estadios muy tempranos (T1a) que estén confinados en la mucosa, bien diferenciados (G1-2), con un tamaño \leq 2 cm y no ulcerados. Algunos autores valoran la realización de este tipo de resección en los casos en los que solo se cumplan dos de estos criterios.

En el CE, la resección endoscópica se reserva para los estadios T1a sin factores de mal pronóstico (M2 o M3 bien diferenciados y sin invasión linfo-vascular) o los adenocarcinomas estadio T1b superficiales, que incluyen solo a la submucosa y sin otras características desfavorables.

En la práctica clínica se emplean dos técnicas de resección endoscópica, la resección endoscópica de la mucosa (REM) y la disección endoscópica de la submucosa (DES). La Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) recomienda la DES como tratamiento de elección en la mayor parte de las lesiones neoplásicas gástricas superficiales.

La resección endoscópica en el CGE en estadio temprano debe realizarse en bloque, permitiendo una evaluación histológica completa de los márgenes de resección laterales y basales.

La cirugía se llevará a cabo en los casos en los que no se pueda realizar una resección endoscópica. La extensión de la resección tumoral y ganglionar y de la linfadenectomía dependerá de la localización tumoral, estadiaje TNM y subtipo histológico.

En los pacientes con CG estadios IB-III se recomienda la gastrectomía radical. Esta podrá ser subtotal en los casos en los que se pueda conseguir una adecuada resección de los márgenes tumorales, debiendo estos ser \geq 3 cm en los tumores con patrón de crecimiento expansivo

(incluyendo el subtipo intestinal) y ≥ 5 cm en aquellos con crecimiento infiltrativo (incluyendo los subtipos pobremente cohesivo y difuso).

En el CE localmente avanzado o en los estadios iniciales con características de mal pronóstico, la resección quirúrgica es la técnica de elección. El abordaje quirúrgico y extensión variará en base a la localización tumoral y el estadio funcional del paciente.

La cirugía laparoscópica se está convirtiendo en una de las opciones recomendadas en el CG, debido a su potencial beneficio al reducir la morbilidad postoperatoria y reducir el tiempo de recuperación manteniendo similares resultados en cuanto a la resección ganglionar frente a la cirugía abierta.

La extensión de la resección ganglionar en el CG ha sido ampliamente debatida. La resección D1 incluye los nódulos linfáticos perigástricos así como los que se encuentran en la arteria gástrica izquierda. Las resecciones D1+ y D2 incluyen la exéresis de nódulos linfáticos adicionales a lo largo de la arteria hepática, esplénica y tronco celiaco. Las guías de práctica clínica recomiendan la resección de al menos 15 nódulos linfáticos para un correcto estadiaje dado que varios estudios han demostrado que el número de ganglios analizados se relaciona con la supervivencia. En general en los países occidentales la linfadenectomía D2 es el procedimiento estándar en pacientes con buena situación funcional. Sin embargo, la pancreatometomía y esplenectomía profiláctica asociada a este tipo de linfadenectomía ya no se recomienda de forma rutinaria, pudiendo reducirse las tasas de mortalidad y morbilidad perioperatorias a un 15 y 3% respectivamente^{12,37,38}.

El abordaje quirúrgico está asociado con altas tasas de recurrencia regional y a distancia, es por ello por lo que este se asocia generalmente a tratamiento neoadyuvante o adyuvante sistémico, combinado o no con radioterapia, con el objetivo de prolongar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global en estos pacientes.

1.4.1.1.2 Quimioterapia perioperatoria

Los beneficios potenciales de la quimioterapia (QT) perioperatoria son la reducción del tamaño y carga tumoral, el control de la enfermedad microscópica y la mayor posibilidad de obtener una resección quirúrgica completa (R0). Se estima que en pacientes con resección R0, la supervivencia global (SG) a los cinco años aumenta un 10-15% con la administración de estos tratamientos. En la actualidad, existe consenso especialmente en países occidentales sobre que la QT perioperatoria es el mejor tratamiento asociado con la cirugía radical.

Tres ensayos clínicos de fase III europeos han mostrado la eficacia de la administración de QT perioperatoria con esquemas basados en platinos y fluoropirimidinas, el tercero asociando además docetaxel.

El estudio MAGIC incluyó a 503 pacientes que fueron aleatorizados a recibir únicamente abordaje quirúrgico o a recibir QT perioperatoria. Esta QT consistió en 6 ciclos de tratamiento (tres pre y tres posoperatorios) basados en epirubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) en infusión continua (ECF). De los pacientes asignados a recibir tratamiento perioperatorio, un 86% completó el tratamiento preoperatorio y solo un 41,6% el posoperatorio. El grupo de pacientes que recibió QT perioperatoria presentó a la hora de la cirugía un menor diámetro tumoral, así como menor invasión nodular. Con este estudio, se demostró el beneficio en términos de supervivencia, tanto SG (HR 0,75; IC95%: 0,6-0,93; p=0,009) SLE (HR 0,66; IC95%: 0,53-0,81; p<0,001), de la administración de ECF perioperatorio frente a la cirugía sin tratamiento sistémico en pacientes con cáncer gástrico resecable en estadios II y III. Además, no se observaron diferencias en cuanto a las complicaciones posoperatorias y tasas de

mortalidad a los 30 días, siendo estas similares en ambos grupos de tratamiento. En general, la tolerancia al tratamiento perioperatorio fue aceptable, destacando únicamente la aparición de neutropenia grados 3-4 en un 20% de los pacientes³⁹.

Se realizó un análisis *post hoc* de los resultados del estudio MAGIC con el objetivo de comparar la supervivencia de los pacientes en base a la presencia de IMS. Los resultados revelaron que, en el grupo de pacientes que solo recibieron tratamiento quirúrgico, aquellos con IMS presentaban una SG mayor en comparación con aquellos sin IMS (no alcanzada frente a 20,5 meses; HR 0,42; IC95%: 0,15-1,15; $p = 0,09$). Asimismo, en el grupo de pacientes asignados a recibir QT perioperatoria, el beneficio fue superior en aquellos pacientes sin IMS (19,5 vs. 9,6 meses; HR 2,18; IC95%: 1,08-4,42; $p = 0,03$)⁴⁰.

El estudio francés ACCORD-07 (FNCLCC/FFCD 9703) presentó resultados similares a los observados en el estudio MAGIC. En este caso, se incluyeron 224 pacientes con ACGE (64% UGE) que fueron aleatorizados a recibir QT perioperatoria o solamente cirugía. En este caso, el régimen de QT estaba basado en una combinación de cisplatino (100 mg/m²) y una perfusión de 5-FU (800 mg/m²/d durante 5 días), pauta que difiere de la empleada en el estudio MAGIC (60 mg/m² de cisplatino y 200 mg/m²/d de 5-FU durante 21 días). En este estudio no se incluyeron las antraciclinas en el tratamiento QT. Los pacientes en tratamiento con QT perioperatoria debían recibir 2-3 ciclos preoperatorios y 3-4 ciclos posoperatorios. El tratamiento preoperatorio se administró en el 97% de los pacientes y el posoperatorio en el 50%, datos similares a los observados en el estudio MAGIC. En cuanto a la toxicidad, esta parece ser inferior respecto la observada en el estudio MAGIC, destacando también en este caso la aparición de neutropenia grado 3-4, que se observó en un 20% de los pacientes. En cuanto a los resultados de supervivencia, se observó un beneficio en términos de SG (HR 0,69; IC95%: 0,5-0,95; $p=0,02$), SLE (HR 0,65; IC95%: 0,48-0,89; $p=0,003$) y resección R0 (84% vs. 74%; $p=0,04$) en el grupo que recibió QT perioperatoria. Los resultados de este ensayo sugieren que el uso de antraciclinas puede no ser necesario en estos pacientes. Además, el análisis por subgrupos ha demostrado un mayor beneficio en pacientes con tumores de la UGE⁴¹.

Ambos estudios pusieron en valor el uso de QT perioperatoria en el abordaje del CGE, sin embargo, existía controversia sobre el esquema que debería ser empleado en estos casos. El grupo de trabajo alemán *Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* (AIO) llevó a cabo un estudio de fase III que ayudó a definir el esquema de QT perioperatoria de elección. El ensayo FLOT4-AIO incluyó a 716 pacientes con cánceres T2-4 y/o N+ que fueron aleatorizados a recibir QT perioperatoria con el esquema FLOT (5-FU, leucovorin, oxaliplatino y docetaxel) o el esquema ECF/X empleado en el ensayo MAGIC. En el brazo de tratamiento con FLOT, los pacientes recibieron cuatro ciclos pre y cuatro poscirugía con una combinación de 5-FU 2600 mg/m² en infusión continua de 24h, leucovorin 200 mg/m², oxaliplatino 85 mg/m² y docetaxel 50 mg/m² cada 14 días. Los pacientes en tratamiento con ECF tenían la opción de sustituir el 5-FU por capecitabina (ECX) a criterio del investigador, administrándose ésta a una dosis de 625 mg/m²/12 horas vía oral durante 21 días. El tratamiento completo precirugía fue administrado en un 90% de los pacientes y el posoperatorio en un 46 y 37% en los pacientes en tratamiento con FLOT y ECF/X respectivamente.

En este estudio se observaron unos resultados que favorecían al esquema FLOT frente al ECF/X en términos de SG (50 vs. 35 meses; HR 0,77; IC95%: 0,63-0,94; $p=0,012$) y SLE (30 vs. 18 meses; HR 0,75; IC95%: 0,62-0,91; $p=0,0036$). También fueron superiores la tasa de respuesta, de resección tumoral y de resección completa. En cuanto al número de hospitalizaciones, complicaciones quirúrgicas y eventos adversos (EA) graves (grado 3-4), estos fueron similares en términos absolutos en ambos grupos, sin embargo, el perfil de estos EA fue diferente, predominando con el esquema FLOT la aparición de infecciones (18% vs.

9%), neutropenia (51% vs. 39%), diarrea (10% vs. 4%) y neuropatía (7% vs. 2%); y siendo más frecuente con el esquema ECF/X la presencia de náuseas (16% vs. 7%), vómitos (8% vs. 2%), eventos tromboembólicos (6% vs. 3%) y anemia (6% vs. 3%)⁴².

Debido al elevado porcentaje de pacientes que no recibían el tratamiento perioperatorio completo en estos estudios, se planteó el estudio fase III EORTC 40954 que tenía como objetivo comparar la QT sin componente posoperatorio frente a la cirugía sola en los pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado de estómago y UGE. El esquema de QT empleado consistía en 2 ciclos preoperatorios de cisplatino 50 mg/m² los días 1, 15 y 29 seguido de ácido folínico 500 mg/m², y una infusión de 24h de 2000 mg/m² de 5-FU los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36. Este estudio fue cerrado de manera precoz por no alcanzar el reclutamiento suficiente, y es por ello por lo que los resultados obtenidos presentan bajo poder estadístico. A pesar de ello sí se observaron diferencias en cuanto a la tasa de resección completa (81,9% vs. 66,7%; p=0,036) sin suponer esto una diferencia en supervivencia⁴³.

Dos ensayos asiáticos fase III estudiaron el beneficio de la QT perioperatoria frente a la QT adyuvante en los pacientes con CGE localmente avanzado con gastrectomía D2. El estudio PRODIGY incluyó a 484 pacientes que fueron aleatorizados a recibir o no QT preoperatoria con docetaxel, oxaliplatino y S-1 (DOS). En ambos brazos de tratamiento se realizó gastrectomía D2 y se administró QT adyuvante con S-1. En este estudio se observó un aumento en la SLP a 3 años en los pacientes que recibieron QT preoperatoria frente a los que solo recibieron tratamiento adyuvante (66,3% vs. 60,2%; HR 0,7; IC95%: 0,52-0,95; p=0,023). El tratamiento fue bien tolerado a excepción de dos EA grado 5 en el grupo que recibió neoadyuvancia con DOS⁴⁴.

El estudio RESOLVE incluyó a 1.022 pacientes con CGE localmente avanzado candidatos a gastrectomía D2. Estos fueron aleatorizados en tres grupos para recibir QT adyuvante con ocho ciclos de CAPOX (oxaliplatino 130mg/m² d1 y capecitabina 1200mg/m²/12h vía oral durante 14 días, cada 21 días), o SOX (oxaliplatino 130mg/m² d1 y 40-60 mg de S-1 cada 12h durante 14 días, cada 21 días), o QT perioperatoria con tres ciclos de SOX preoperatorios y cinco ciclos posoperatorios, seguido de tres ciclos de S-1 en monoterapia. En este estudio se observó un aumento de la SLE a 3 años en el tratamiento perioperatorio frente a CAPOX adyuvante (59,4% vs. 51,1%; HR 0,77; IC95%: 0,61-0,97; p=0,028), confirmándose así la superioridad de la QT perioperatoria frente a la QT adyuvante que ya se había observado en los estudios europeos MAGIC y FLOT. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a SLE entre la adyuvancia con CAPOX o SOX. El perfil de toxicidad fue similar en ambos grupos, siendo el EA grado 3-4 más frecuente la neutropenia en los 3 grupos y siendo superior en el brazo de tratamiento perioperatorio la aparición de trombocitopenia (5%; p=0,013) y anemia (3%; p=0,0048) grados 3-4. Este estudio ofrece una alternativa de tratamiento eficaz para los pacientes no candidatos a recibir triplete⁴⁵.

En el caso de pacientes con sobreexpresión de HER2, varios estudios han estudiado la utilidad de trastuzumab y pertuzumab. El ensayo clínico español de fase II NEOHX confirmó el beneficio de asociar trastuzumab a CAPOX como tratamiento perioperatorio en pacientes con cáncer gástrico y de la UGE reseccables HER2+, obteniéndose una SLE a los 18 meses del 71%, a los 24 meses del 60% y una mediana de SG de 79,9 meses. La adición de trastuzumab en estos pacientes no supuso un aumento destacable de toxicidades respecto a la observada en otros ensayos en los que se empleó CAPOX solo⁴⁶.

El ensayo clínico fase II/III PETRARCA del grupo alemán AIO estudió el beneficio que la adición de pertuzumab y trastuzumab tenían sobre la terapia con FLOT en CGE reseccable HER2+. En este se observó un aumento en la tasa de respuestas completas patológicas (RCp)

(35% vs. 12%; $p=0,019$) así como de la tasa de negatividad ganglionar patológica (68% vs. 39%) con trastuzumab/pertuzumab. Sin embargo, este aumento estuvo asociado a una tasa de EA grado 3 mayor, especialmente de diarrea (41% vs. 5%) y leucopenia (23% vs. 13%)⁴⁷. Este estudio se cerró de manera prematura sin avanzar a fase III tras ser publicados los resultados del ensayo JACOB en los que no se observaba beneficio en la adición de pertuzumab a la terapia con QT (cisplatino y capecitabina o 5-FU) y trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico metastásico⁴⁸.

El ensayo clínico INNOVATION estudió el beneficio de asociar trastuzumab y pertuzumab o solo trastuzumab a la quimioterapia perioperatoria en pacientes con cáncer gástrico localizado HER2+. Este estudio no alcanzó los criterios de eficacia medida en términos de la tasa de RCp para la combinación de QT con trastuzumab y pertuzumab, aumentando ésta un 3,1% (IC80%: 9,5%-15,7%; $p=0,378$) siendo este aumento no significativo. Sin embargo, sí se observó beneficio de eficacia al añadir trastuzumab a la QT estándar, especialmente con FLOT, con un aumento de la tasa de RCp del 13,7% (IC80%: 0,7-26,7%; $p=0,099$). Datos adicionales de seguimiento serán clave para evaluar la efectividad de este tratamiento^{49,50}.

No existe evidencia del beneficio de otras terapias dirigidas en el contexto perioperatorio ya que los estudios fase III con cetuximab SCOPE 1 y RTOG 0436 y con bevacizumab MAGIC-B han obtenido resultados negativos.

En base a los estudios descritos, la QT perioperatoria se considera el tratamiento estándar en muchos países europeos para pacientes con buena situación funcional y con adenocarcinoma de UGE o estómago localmente avanzado ($\geq cT2$ y/o $N+$) resecable y así lo recoge la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)¹² (Figura 4). El esquema de referencia es FLOT, cuatro ciclos pre y cuatro poscirugía, aunque cualquier doblete con un derivado de fluoropirimidina y platino es aceptable en los pacientes no aptos para una quimioterapia basada en docetaxel. Completar la QT postoperatoria aporta beneficio incluso en pacientes con mala respuesta al tratamiento preoperatorio⁵¹.

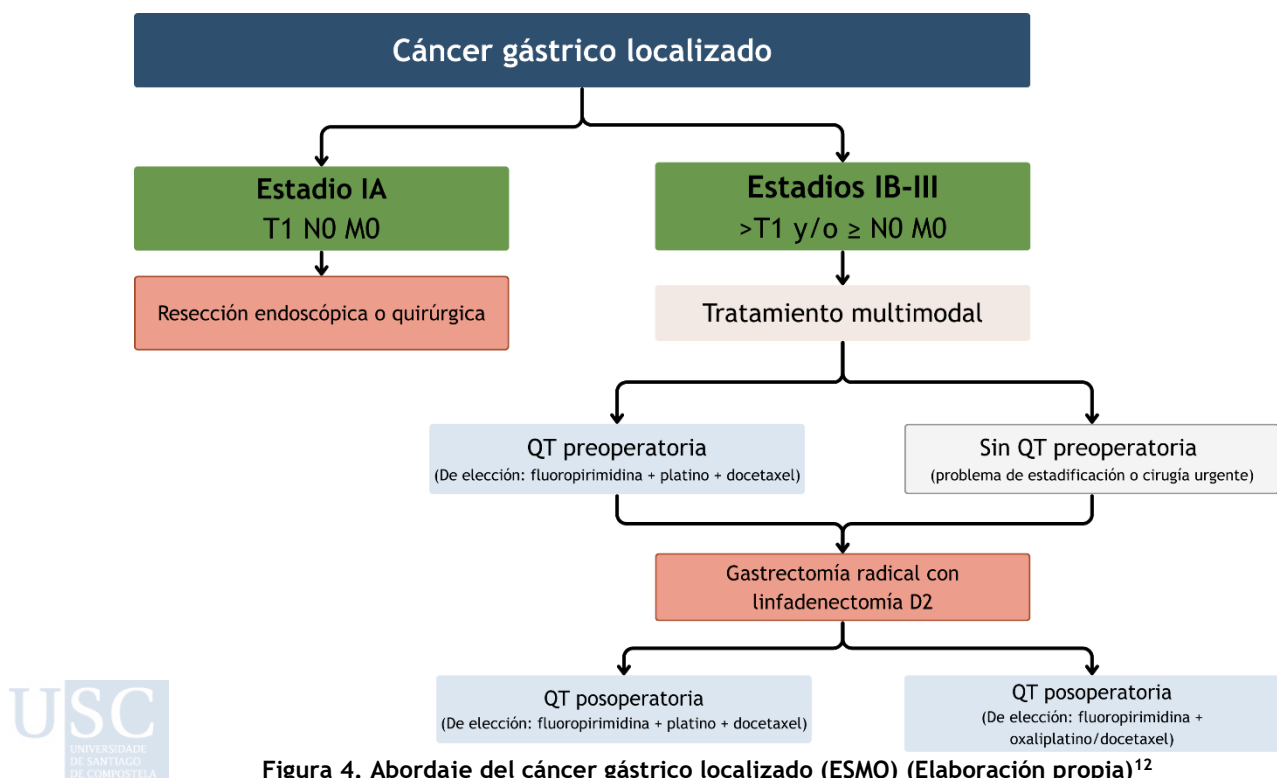


Figura 4. Abordaje del cáncer gástrico localizado (ESMO) (Elaboración propia)¹²

1.4.1.1.3 Quimiorradioterapia adyuvante

El ensayo clínico americano fase III SWOG 9008/INT-0116 estudió el beneficio de la quimiorradioterapia (QRT) adyuvante con el esquema MacDonald (5-FU y leucovorin) en 559 pacientes con cáncer gástrico T3-T4 y/o ganglios positivos frente a únicamente cirugía. Se observó un aumento de la SLE (19 vs. 27 meses; HR 1,51; IC95%: 1,25-1,83; $p < 0,001$) y SG (27 vs. 35 meses; HR 1,32; IC95%: 1,1-1,6; $p = 0,0046$) así como una disminución de las recaídas ($p < 0,001$), especialmente las locorreionales en los pacientes que recibieron QRT, no observándose diferencia en las recaídas a distancia. Estos beneficios no se observaron en el subgrupo de pacientes con histología difusa de Lauren ni en los pacientes con cirugía D2.

El esquema MacDonald empleado en este ensayo se asoció con elevada toxicidad, siendo las toxicidades grado 3-4 más frecuentes a nivel hematológico (54%) y gastrointestinal (33%). Solo un 64% de los pacientes completó el tratamiento programado, siendo la toxicidad el motivo de suspensión en el 17% de los casos y la muerte tóxica en el 1%^{52,53}.

Los resultados del ensayo SWOG permiten establecer la QRT adyuvante como una alternativa de tratamiento en los pacientes con CG o de UGE resecado con linfadenectomía que no alcanza D2, no tratados con terapia preoperatoria y especialmente en histología intestinal de Lauren. Esta aproximación se ha empleado especialmente en Estados Unidos. En Europa ya no se incluye en las guías clínicas. La elevada toxicidad del tratamiento y los problemas metodológicos del estudio relacionados con la calidad de la cirugía ganglionar (solo en un 10% fue D2) y las dudas del beneficio en ciertos subgrupos como el difuso de Lauren han relegado su uso.

El estudio fase III CALGB 80101 evaluó el beneficio que la sustitución del 5-FU por un esquema más intensivo, ECF, supondría en estos pacientes. No se observaron diferencias en términos de SG ni SLE entre ambos grupos, sin embargo, el tratamiento con el esquema ECF fue mejor tolerado, presentando el grupo de tratamiento con 5-FU y leucovorin una mayor incidencia de diarrea, mucositis y deshidratación grado ≥ 3 , así como un aumento de neutropenia grado ≥ 4 (19 vs. 34%)⁵⁴.

El ensayo fase III ARTIST comparó el uso adyuvante de capecitabina y cisplatino (XP) frente a XP concomitante con radioterapia (RT) en pacientes con CG resecado con linfadenectomía D2. En este estudio no se observó diferencia en términos de SLE a tres años (74,2% vs. 78,2% en el brazo de XP-RT; $p = 0,0862$) ni de SG. Sin embargo, un análisis por subgrupos realizado en los pacientes con afectación ganglionar, sí mostró beneficio de la adición de RT (SLE a tres años 77,5% vs. 72%; HR 0,69; IC95%: 0,47-0,99; $p = 0,0365$)⁵⁵. Con el objetivo de contrastar esta hipótesis, se propuso el ensayo clínico fase III ARTIST-2 que incluyó únicamente a pacientes con CG resecado con afectación ganglionar. En este estudio se comparó el uso de S-1 en monoterapia, SOX o el esquema SOX combinado con radioterapia (SOXRT). Los resultados mostraron un beneficio en la adición de oxaliplatino (SOX o SOXRT) frente a S-1 en monoterapia, con resultados de SLE a 3 años del 64,8% (S-1), 74,3% (SOX; HR 0,693; IC95%: 0,409-0,987; $p = 0,042$ en comparación con S-1) y 72,8% (SOXRT; HR 0,724; IC95%: 0,507-1,032; $p = 0,074$ en comparación con S-1), sin embargo, no se apreció un beneficio en términos de SLE al combinar SOX con RT (HR 0,971; IC95%: 0,633-1,421; $p = 0,879$). El tratamiento fue en general bien tolerado y las toxicidades manejables, siendo más frecuente la fatiga (40%) y el síndrome palmo-plantar (38%) de cualquier grado en el brazo de S-1 y la neuropatía periférica con SOX (67%) y SOXRT (50%)⁵⁶.

El ensayo holandés fase III CRITICS aleatorizó a pacientes con CG no metastásico (estadios IB-IVA) y cirugía con linfadenectomía D2 a recibir QT preoperatoria (con el esquema ECX o EOX), y posteriormente QT (ECX/EOX) o QRT (esquema XP) posoperatoria. El

estudio mostró un aumento en la SG a los cinco años en los pacientes tratados únicamente con QT frente a los que recibieron QRT (43 vs. 37 meses; HR 1,01; IC95%: 0,84-1,22; p=0,9). En cuanto a la toxicidad, la QRT se asoció con menor neutropenia grados 3-4 que la QT adyuvante (34 vs. 4%)⁵⁷.

En base a los ensayos fase III disponibles, podemos concluir que la QRT basada en 5-FU (esquema MacDonald) es una alternativa en pacientes sometidos a una cirugía subóptima y sin QT perioperatoria; además, la QRT con el esquema ECF no ha demostrado superioridad a este esquema. Asimismo, no existe evidencia de que tras la QT preoperatoria, la adición de radioterapia a la QT adyuvante aporte beneficio clínico.

1.4.1.1.4 Quimioterapia adyuvante

Tres estudios fase III realizados en población asiática, ACTS-GC, CLASSIC y JACCRO GC-07 han confirmado el beneficio de la QT adyuvante en la mejora de la SG en pacientes con CG localmente avanzado con resección completa y linfadenectomía D2.

El estudio ACTS-GC incluyó a 1.059 pacientes con cáncer gástrico estadios II o III en los que se estudió el beneficio de la adición de S-1 adyuvante durante un año tras cirugía con linfadenectomía D2. En este se mostró un beneficio en la adición de QT adyuvante con una fluoropirimidina en monoterapia en términos de SG a 5 años (71,7 vs. 61,1%; HR 0,669; IC95%: 0,54-0,828) y SLE a 5 años (65,4 vs. 53,1%; HR 0,653; IC95%: 0,537-0,793) con una toxicidad tolerable, destacando la aparición de anorexia (6%), náuseas (3,7%) y diarrea (3,1%) de grado 3-4 en el brazo de S-1 adyuvante^{58,59}.

El ensayo fase III CLASSIC evaluó el beneficio de añadir tratamiento adyuvante con CAPOX en pacientes con cáncer gástrico resecable estadios II-IIIb tras cirugía con gastrectomía D2 y R0. Se incluyeron 1.035 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 8 ciclos de CAPOX (n=520) o no recibir tratamiento sistémico (n=515). Los pacientes que recibieron QT adyuvante obtuvieron mejores resultados en términos de SLE a los 3 años (74% vs. 59%; HR 0,56; IC95%: 0,44-0,72; p<0,0001), a pesar de que esto implicó un aumento en la toxicidad, destacando las náuseas (66%) de cualquier grado, neutropenia (60%, siendo 22% de grados 3-4) y falta de apetito (59%). Este perfil de toxicidades es comparable al observado en otros estudios con el esquema CAPOX⁶⁰.

El ensayo fase III JACCRO GC-07 ha confirmado que S-1 y docetaxel comparado con S-1 en monoterapia mejora tanto la SLE a 3 años (67,7% vs. 57,4%, HR 0,71, IC95%: 0,59-0,87, p=0,0008) como la SG a 3 años (7,7% vs. 71,2%, HR 0,74, IC95%: 0,60-0,92, p=0,0076). Las toxicidades observadas no difieren de las observadas previamente con estos esquemas de QT, y destaca la aparición de neutropenia (39,2%) y leucopenia (22,4%) grados 3-4 en los paciente en tratamiento con S-1 y docetaxel. El esquema S-1 y docetaxel es una alternativa al régimen CAPOX en pacientes que no pueden recibir un platino⁶¹.

Los resultados de estos ensayos apoyan los del brazo con QT adyuvante del estudio ARTIST-2⁵⁶ y avalan el uso de QT adyuvante en pacientes con CG localmente avanzado sometidos a cirugía curativa con linfadenectomía D2 y que no han recibido tratamiento preoperatorio. Este es el estándar de tratamiento en los países asiáticos en cánceres no bulky.

1.4.1.1.5 Quimioterapia perioperatoria y radioterapia

El estudio fase III holandés CRITICS comentado anteriormente aleatorizó a 788 pacientes con cánceres en estadios IB-IVA resecables a QT perioperatoria (ECX/EOX) o a QT preoperatoria (tres ciclos de ECX/EOX) con QRT (45 Gy y XP) adyuvante. No se encontraron

diferencias en SG (41,3% vs. 40,9%; $p = 0,99$). La QRT se asoció con menor neutropenia grados 3-4 que la QT adyuvante (34% vs. 4%)⁵⁷.

El estudio fase III TOPGEAR aleatorizó a 574 pacientes con cánceres estadios T3-4 y/o N+ a QT perioperatoria (tres ciclos de ECF pre y tres poscirugía) vs. dos ciclos de ECF y RT concomitante con 5-FU preoperatorios y 3 ciclos de ECF posoperatorios. Los resultados preliminares mostraban que la QRT preoperatoria puede administrarse con seguridad a la gran mayoría de los pacientes. La toxicidad gastrointestinal grados 3-4 se produjo en el 32% (grupo ECF) y 30% (grupo de QRT) de los pacientes, mientras que la toxicidad hematológica se produjo en el 50 y 52%, respectivamente⁶². Un análisis posterior mostró una mayor RCp en el grupo de QRT (17% vs. 8%), sin observarse diferencias en términos de SG (46 meses con QRT y 49 con QT perioperatoria; HR 1,05; IC95%: 0,93-1,31) ni de SLE (31 y 32 meses, respectivamente)⁶³.

En resumen, no se ha observado beneficio en términos de supervivencia en la adición de RT posoperatoria en los pacientes tratados con QT perioperatoria.

1.4.1.1.6 Inmunoterapia perioperatoria

Múltiples estudios han sido desarrollados en los últimos años para evaluar el beneficio que la inmunoterapia perioperatoria tiene en los pacientes con CG localizado o localmente avanzado.

El uso de nivolumab e ipilimumab como tratamiento neoadyuvante y nivolumab como adyuvante en ACGE reseccable con reparación de desajuste de ADN deficiente (dMMR) o alta inestabilidad de microsatélites (IMS-H) fue evaluado en el ensayo clínico francés fase II GERCOR NEONIPIGA. Este incluyó 32 pacientes, 29 de los cuales fueron operados. Los 3 pacientes que no fueron operados fue debido a haber alcanzado respuesta completa. De los pacientes que fueron sometidos a cirugía, 17 (58,6%; IC90%: 41,8-74,1) alcanzaron una RCp. La tasa de resecciones completas fue del 100% y la tasa de EA grado 3-4 del 19%. Con una mediana de seguimiento de 14,9 meses, ningún paciente había recaído o fallecido⁶⁴.

Este estudio abre la puerta para ensayar una estrategia que evite la cirugía en aquellos pacientes con IMS-H que, con inmunoterapia neoadyuvante, alcancen una respuesta clínica completa.

El ensayo internacional fase II de un brazo INFINITY evaluó tremelimumab y durvalumab neoadyuvantes durante 3 meses (cohorte 1) o definitivo (cohorte 2) en adenocarcinoma gástrico o de UGE reseccable, IMS, dMMR y VEB-negativo. En la cohorte 1, la tasa de RCp fue del 60% (9/15) y la respuesta patológica mayor-completa (<10% de células viables) fue del 80%. Todos los pacientes con RCp tenían un estado de ADN circulante tumoral (ADNct) negativo antes de la cirugía. La tasa de RCp fue del 17% en tumores T4 frente al 89% en tumores T2-3 ($p=0,011$). Sin embargo, no se encontró correlación entre la RCp y el estado N basal. El PD-L1 no se asoció con los resultados y la carga mutacional tumoral (TMB) mostró una tendencia no significativa de correlación con la RCp, siendo la mediana de TMB en los pacientes sin RCp de 26 vs. 40 en los que presentaron RCp ($p=0,2$). El tratamiento fue en general bien tolerado, observándose EA de grado ≥ 3 en 3 pacientes. Todos ellos se resolvieron con altas dosis de corticoides y no impidieron la cirugía.

Estos resultados abren la vía para investigar el manejo no operatorio en pacientes con respuesta completa clínica, patológica y molecular después del durvalumab y tremelimumab. La cohorte 2 está actualmente en periodo de reclutamiento con una modificación del protocolo para incluir solo pacientes con tumores cT2-3⁶⁵.

El ensayo clínico fase IIb/III DANTE estudió el beneficio de la incorporación de atezolizumab al tratamiento con FLOT perioperatorio en 295 pacientes con ACGE resecable. Los resultados de la fase IIb de este estudio muestran que la adherencia al tratamiento y las tasas de morbilidad (45% en la rama experimental vs. 42% en la estándar) y mortalidad (3% vs. 2%) y resección R0 (93% vs. 91%) fueron similares en ambos grupos. El grado de regresión tumoral (GRT) fue superior en los pacientes con elevada expresión de PDL1 ($CPS \geq 10$) (67% vs. 39%) y en tumores con IMS-H (75% vs. 39%) para la rama experimental vs. la estándar⁶⁶. La fase III del estudio está actualmente en marcha y nos permitirá confirmar el beneficio del uso perioperatorio de FLOT en combinación con atezolizumab, especialmente en los pacientes con IMS-H o sobreexpresión de PD-L1.

El ensayo fase III KEYNOTE (KN) 585 incluyó a 804 pacientes que fueron aleatorizados a recibir o no pembrolizumab perioperatorio en combinación con QT (cisplatino y 5-FU (FP) o XP). Se incluyó además una cohorte tratada con pembrolizumab/placebo y FLOT (n=203). En la cohorte principal, la tasa de RCp fue 12,9% para QT y pembrolizumab y 2% para QT, diferencias del 10,9% (IC95%: 7,5-14,8; $p < 0,00001$). La adición de pembrolizumab a la QT perioperatoria, incrementó la SLE a 44,4 meses respecto a 25,3 meses con QT (HR 0,81, IC95%: 0,67-0,99; $p = 0,0198$), sin embargo, no se alcanzó el umbral para la significancia estadística que se había establecido en $p = 0,0178$. Las medianas de SG en el último análisis intermedio fueron de 60,7 vs. 58 meses (HR 0,90; IC95%: 0,73-1,12). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad con la adición de pembrolizumab⁶⁷.

Los resultados preliminares del ensayo fase III MATTERHORN, que evaluó durvalumab en combinación con FLOT perioperatorio en una población de estudio de 948 pacientes, confirmaron un aumento de un 12% en la tasa de RCp con la inmunoterapia (19% vs. 7%; OR: 3,08; $p < 0,00001$). Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a tasa de resección R0 (86% en ambos brazos). Los resultados de supervivencia de este estudio aún no han sido alcanzados. El frecuencia de aparición de EA fue similar en ambos grupos⁶⁸.

Estos dos últimos ensayos clínicos, KN 585 y MATTERHORN, no seleccionaron a los pacientes en función de la expresión de PD-L1 ni de otros biomarcadores de inmunosensibilidad.

En conclusión, la inmunoterapia perioperatoria muestra beneficio en el abordaje del CGE con IMS y posiblemente en cánceres con alta actividad inmunológica; sin embargo, su eficacia en cánceres sin selección específica aún necesita ser confirmada.

1.4.1.2 Enfermedad locorregional irreseccable y metastásica

En general no se recomienda la resección del tumor primario en pacientes con enfermedad avanzada; sin embargo, esta sí se podría valorar en pacientes con enfermedad avanzada irreseccable tras una buena respuesta al tratamiento sistémico. En cánceres localmente avanzados irreseccables de la UGE, la QRT radical podría ser una alternativa, asumiendo la similitud con el ACE distal.

En pacientes asiáticos con metástasis peritoneales existe evidencia del uso de cirugía citorreductora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)⁶⁹, sin embargo, no se puede recomendar este abordaje fuera del contexto de ensayos clínicos hasta que no se disponga de más evidencia en población no asiática. Tanto la gastrectomía como la metastasectomía o peritonectomía deben considerarse experimentales en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

En pacientes con CGE avanzado irreseccable y/o metastásico (CGEm) con buen estado general se debe considerar la administración de QT con el objetivo de mejorar la SG y la calidad

de vida. A la hora de elegir el esquema de tratamiento se deben tener en cuenta factores como el estado general, las comorbilidades y la función orgánica.

Los esquemas empleados en la actualidad se basan en la asociación de fluoropirimidina (5-FU, capecitabina o S-1) y platino (cisplatino u oxaliplatino). En pacientes en los que el platino esté contraindicado, fluoropirimidina e irinotecan es el régimen de elección. Los tripletes han demostrado incremento de la tasa de respuestas y supervivencia con docetaxel en el ensayo fase III francés GASTFOX (FFCD-PRODIGE 51) y no así cuando se añade una antraciclinas (doxorubicina o epirubicina)^{70,71}.

En cuanto al uso de inmunoterapia (nivolumab/pembrolizumab) en estos pacientes, se ha demostrado su beneficio, asociada a QT, en los pacientes con cáncer de esófago, UGE y estómago, viéndose esta incrementada con la expresión de PD-L1^{72,73}. El ensayo fase III internacional KEYNOTE-859 demostró que añadir pembrolizumab a la QT basada en cisplatino y 5-FU o en oxaliplatino y capecitabina mejora significativamente la tasa de respuesta objetiva (ORR), la SLP y la SG en comparación con la QT sola, manteniendo un perfil de toxicidad aceptable. Los beneficios aumentan con niveles más altos de expresión de PD-L1. El objetivo principal fue evaluar la SG en la población total, y en subgrupos con PD-L1 CPS ≥ 1 y CPS ≥ 10 . Con 31 meses de seguimiento, la SG mejoró de 11,5 meses con placebo a 12,9 meses con pembrolizumab en la población general (HR 0,78; $p < 0,0001$), de 11,4 a 13 meses en pacientes con PD-L1 ≥ 1 (HR 0,74; $p < 0,0001$), y de 11,8 a 15,7 meses en aquellos con PD-L1 ≥ 10 (HR 0,65; $p < 0,0001$). Todos los análisis de subgrupos favorecieron la combinación de pembrolizumab y QT frente a la QT sola⁷⁴. El ensayo fase III internacional CheckMate 649 demostró que nivolumab, junto con QT, mejora significativamente la SG, SLP y ORR frente a la QT sola en pacientes con ACGE, con un perfil de seguridad aceptable. Centrado en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 , el estudio mostró una SG de 14,4 vs. 11,1 meses y una SLP de 7,7 vs. 6,1 meses para nivolumab y QT vs QT. Se observaron beneficios, aunque menores en la población total y en aquellos con PD-L1 CPS ≥ 1 ⁷⁵.

En tumores con sobreexpresión de HER2 de tres cruces o dos cruces y FISH positivo se emplea el esquema del estudio fase III TOGA, compuesto por cisplatino, fluoropirimidina y trastuzumab que mostró una SG de 16 meses frente a 11,8 meses con QT (HR 0,65; IC95%: 0,51-0,83)⁷⁶. Además, el estudio KEYNOTE-811 demostró el beneficio de la adición de pembrolizumab a la QT combinada con trastuzumab⁷⁷. La ORR fue mayor en el grupo con pembrolizumab (73%) comparado con el grupo estándar (60%), con tasas de control de la enfermedad del 92% frente al 87%, respectivamente. Tras 38,4 meses de seguimiento en el tercer análisis intermedio, la SLP favoreció al grupo con pembrolizumab, siendo de 10 meses vs 8,1 meses (HR 0,73; IC95%: 0,61-0,87) en la población general, y de 10,9 vs 7,3 meses (HR 0,71; IC95%: 0,59-0,86) en aquellos con PD-L1 ≥ 1 . La SG fue de 20 meses para pembrolizumab comparado con 16,8 para placebo (HR 0,84; IC95%: 0,7-1,01) y de 20 vs 15,7 meses (HR 0,81; IC95%: 0,67-0,98) en población con PD-L1 ≥ 1 . Aunque estos datos de SG son prometedores, no cumplieron con la significación estadística según los criterios del estudio, señalando la necesidad de esperar al análisis final.

De esta manera, trastuzumab y pembrolizumab en combinación con QT basada en platino y fluoropirimidina constituyen el estándar de tratamiento en primera línea para pacientes con CG o de la UGE avanzado HER2+ y con PD-L1 ≥ 1 .

En el ensayo fase III GLOW, pacientes con adenocarcinoma gástrico y de UGE avanzado y expresión de claudina 18.2 $\geq 75\%$ mostraron un beneficio clínico con CAPOX y zolbetuximab: SLP de 8,21 vs. 6,80 meses (HR 0,69; IC95%: 0,54-0,87) y SG de 14,39 vs. 12,16 meses (HR 0,77; IC95%: 0,61-0,96). La adición de zolbetuximab incrementó la emesis

(grado 3-4 en 9% vs. 2% con QT sola)³⁵. El ensayo fase III SPOTLIGHT confirmó beneficios similares con zolbetuximab y mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorin y 5-FU en bolo e infusión continua) en cánceres con CLDN18.2 positiva: SLP de 10,61 vs. 8,67 meses (HR 0,75; IC95%: 0,59-0,94) y SG de 18,23 vs. 15,54 meses (HR 0,75; IC95%: 0,6-0,94), con aumento de la emesis (grado 3-4 en 16% vs. 6% con QT sola). La ORR fue similar entre los grupos con y sin zolbetuximab, y la expresión de CLDN18.2 no se asoció con mejor pronóstico o respuesta a QT³⁶.

El ensayo fase II FIGHT con bezarituzumab en adenocarcinoma gástrico o de UGE HER2 negativo (HER2-) y FGFR2b+ mostró un aumento en SG a 19,2 meses con FOLFOX6 y bezarituzumab vs. 13,2 meses con FOLFOX6 solo (HR 0,6; IC95%: 0,38-0,94), especialmente en pacientes con tinción $\geq 10\%$ de las células tumorales (SG de 25,4 vs. 11,1 meses; HR 0,41)⁷⁸. Actualmente, están en marcha los ensayos fase III FORTITUDE 101 y 102.

En segunda línea, el esquema estándar es la asociación de paclitaxel y ramucirumab. En el ensayo internacional fase III RAINBOW, la combinación de paclitaxel y ramucirumab demostró un beneficio significativo frente a solo paclitaxel en ORR (28% vs. 16%; $p = 0,0001$), SLP (4,4 vs. 2,86 meses; $p < 0,0001$) y SG (9,63 vs. 7,36 meses; HR 0,807; IC95%: 0,68-0,96; $p = 0,017$). Este régimen combinado incrementó la incidencia de neutropenia (41% vs. 19%), hipertensión (14% vs. 2%) y astenia (12% vs. 5%) de grado ≥ 3 , aunque no se observaron diferencias significativas en otras toxicidades⁷⁹. En pacientes no candidatos a QT se podría valorar ramucirumab en monoterapia. El ensayo internacional fase III REGARD confirmó el incremento de la SG con ramucirumab respecto a placebo (5,2 vs. 3,8 meses; HR 0,78; IC95%: 0,60-0,998; $p = 0,047$). La incidencia de hipertensión arterial fue superior con ramucirumab que con placebo (16% vs. 8%), sin objetivarse diferencias entre los dos brazos en el resto de los EA, lo que lo convierte en una buena alternativa para pacientes frágiles tratables⁸⁰. En pacientes que no pueden recibir ramucirumab, un taxano, paclitaxel o docetaxel o irinotecan han mostrado una eficacia similar⁸¹.

En tercera línea y en base al ensayo internacional fase III TAGS trifluridina/tipiracilo ha mostrado actividad, aunque limitada⁸². Una alternativa sería administrar taxano o irinotecan, el agente que no haya sido usado en segunda línea.

El tratamiento en segunda y sucesivas líneas es similar en cánceres con o sin sobreexpresión de HER2.

1.4.2 Tratamiento del cáncer de esófago

1.4.2.1 Enfermedad localizada/locorregional resecable

Al igual que ocurre con el CG, el abordaje del CE se basa en tres pilares: cirugía, radioterapia y quimio/inmunoterapia.

Si bien el 30-40% de los pacientes se presentan con tumores potencialmente resecables, la cirugía como modalidad terapéutica única, se limita actualmente a los estadios iniciales (T1-T2 N0 M0). El tipo de cirugía realizada varía en función del tamaño, localización y extensión de la enfermedad y ha sido tratada en apartados anteriores (página 25).

En tumores más avanzados, las tasas de SG muestran pobres resultados con la cirugía exclusiva, por lo que se ha promovido el desarrollo de terapias neoadyuvantes y adyuvantes basadas en los otros dos pilares de tratamiento, la radio y la quimio/inmunoterapia.

El tratamiento pre/perioperatorio con QT o QRT ha demostrado beneficio en cuanto a la obtención de cirugías R0 y debe ser considerada en los pacientes con enfermedad localmente

avanzada resecable. Sin embargo, no existe un consenso sobre el tipo de agente, la dosis y el esquema de tratamiento óptimo y son diversas las modalidades de combinación estudiadas. Además, es importante diferenciar tanto entre la localización tumoral (cervical, intratorácico o abdominal) como entre los dos principales subgrupos histológicos, el ACE y el CEE ya que sus diferencias en cuanto a localización y características moleculares e histológicas condicionarán la respuesta a las diferentes terapias disponibles⁸³.

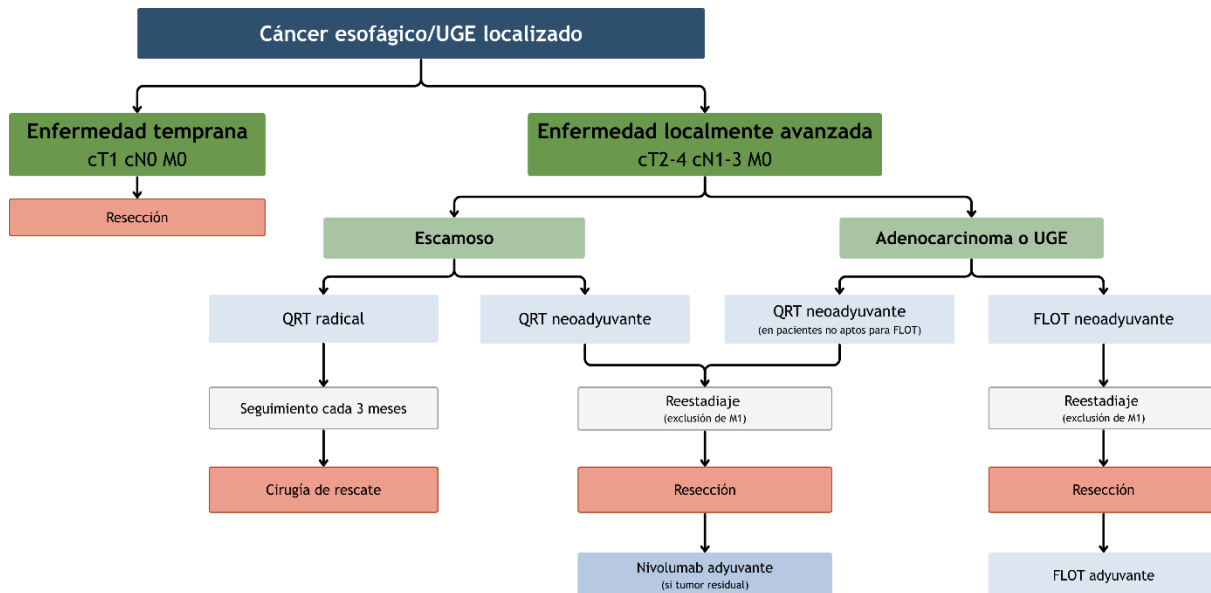


Figura 5. Abordaje del cáncer esofágico o de la UGE localizado (ESMO) (Elaboración propia)²³

1.4.2.1.1 Adenocarcinoma de esófago

El empleo de QRT preoperatoria se basa en los resultados del ensayo clínico neerlandés fase III CROSS. En este, 368 pacientes con cáncer esofágico o de la UGE (75% adenocarcinoma) fueron aleatorizados a recibir QRT con carboplatino y paclitaxel semanal (CROSS) previo a la cirugía o a someterse a cirugía sin tratamiento preoperatorio. El uso de QRT en estos pacientes incrementó la tasa de cirugía R0 (92% vs. 69%; $p < 0,001$), y la SG (48,6 vs. 24 meses; HR 0,68; IC95%: 0,53-0,88; $p = 0,003$). En el subgrupo de pacientes con ACE, la SG fue de 43,2 meses en el brazo de QRT vs. 27,1 meses en el brazo de cirugía sola (HR 0,73; IC95%: 0,55-0,98; $p = 0,038$). Además, no se registraron diferencias en la incidencia de complicaciones posquirúrgicas y el tratamiento con QRT tuvo un perfil de toxicidad aceptable. Análisis posteriores de este estudio, con una mediana de seguimiento de 147 meses, han demostrado además un menor riesgo de recaída locorregional con la QRT (8% vs. 18%; HR 0,39; IC95%: 0,21-0,72) sin observarse diferencias significativas en las recaídas a distancia (27% con QRT vs. 28% con cirugía sola; HR 0,76; IC95%: 0,52-1,13)⁸⁴⁻⁸⁶.

Previamente hemos comentado varios ensayos clínicos que estudiaron el beneficio de la QT perioperatoria en los pacientes con ACG. Debido a la similitud molecular del ACE con el CG, y debido a que la mayoría de estos ensayos incluyeron también pacientes con adenocarcinoma de localización esofágica o de la UGE, sus resultados podrían ser aplicables en estos pacientes.

El estudio MAGIC incluyó a un 14,8% de pacientes con ACE y un 11,2% de localización en la UGE en el brazo de tratamiento con ECF perioperatorio. A pesar del pequeño porcentaje de pacientes con adenocarcinomas del tercio inferior esofágico, el beneficio de la QT

perioperatoria en términos de SG no se vio afectado por la localización tumoral (test de interacción, $p=0,25$) y por lo tanto presenta beneficio en estos pacientes³⁹.

El estudio FLOT4-AIO incluyó un porcentaje importante de pacientes con localización tumoral en la UGE, un 23% de pacientes con Siewert tipo 1 y un 32% con Siewert 2-3. En este estudio se demostró un beneficio del esquema FLOT frente a ECF y lo sitúa como uno de los estándares de tratamiento del ACE⁴².

Actualmente el tratamiento estándar del ACE incluye el uso de QRT preoperatoria (CROSS) o QT perioperatoria (FLOT) sin que exista evidencia de superioridad de ninguna de estas dos opciones. Es por ello que actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos comparando ambas opciones.

Uno de estos es el ensayo clínico Neo-AEGIS⁸⁷, que se propuso como objetivo comparar el beneficio en términos de supervivencia del uso de QRT preoperatoria (esquema CROSS) frente a la QT perioperatoria, inicialmente con esquemas adaptados del empleado en el estudio MAGIC (ECF, ECX o epirubicina, oxapliplatino y 5-FU o capecitabina - EOF o EOX). Tras la publicación de los resultados del ensayo FLOT4-AIO, se realizó una adenda en el protocolo que permitía el uso perioperatorio del esquema FLOT. En este momento se realizó una modificación sobre el diseño inicial del estudio, pasando de ser un estudio de superioridad a uno de no inferioridad.

Este estudio incluyó un total de 377 pacientes y fue cerrado de manera prematura tras un análisis intermedio, al no observarse diferencias y debido a la influencia de la pandemia de la COVID-19. Se observó un aumento de RCp (OR: 0,33; IC95%: 0,14-0,81; $p=0,012$) y tasa de resección R0 (OR: 0,21; IC95%: 0,08-0,53; $p=0,0003$) en el grupo con QRT. Sin embargo, esto no repercutió en la supervivencia, ya que no se observaron diferencias en SG (48 vs. 49,2 meses; HR 1,03; IC95%: 0,77-1,38; $p=0,82$) ni en SLP (32,4 vs. 24 meses; HR 0,89; IC95%: 0,68-1,17; $p=0,41$) para QT perioperatoria y QRT preoperatoria respectivamente⁸⁷.

La tasa de EA fue similar, aunque se observó un perfil de toxicidad diferente, predominando la aparición de neutropenia (27% vs. 6%), diarrea (11% vs. 0) y neuropatía periférica (2% vs. 0) grados 3-4 con la QT perioperatoria⁸⁷.

El ensayo fase III ESOPEC^{88,89} se diseñó para comparar la eficacia de la QRT neoadyuvante (esquema CROSS) seguida de cirugía con la QT perioperatoria FLOT en términos de SG en pacientes con ACE resecable localmente avanzado.

Este ensayo incluyó un total de 438 pacientes reclutados en 25 centros en Alemania, siendo uno de los estudios multicéntricos más grandes en este contexto. Aunque la QRT con CROSS logró una tasa de resección R0 del 94,9%, el régimen FLOT mostró una SG de 66 meses frente a 37 meses en el grupo CROSS (HR 0,70, IC95%: 0,53-0,92; $p=0,012$). La tasa de RCp fue del 19,3% en el grupo FLOT en comparación con el 13,5% en el grupo CROSS. No se observó una diferencia significativa en la mortalidad a 90 días entre los grupos FLOT y CROSS (3,2% vs. 5,6%, respectivamente).

Recientemente se ha estudiado el beneficio de la adición de inmunoterapia adyuvante con nivolumab en el estudio CheckMate 577⁹⁰ en pacientes con CE (71% ACE) tras QRT neoadyuvante y cirugía con resección R0 pero con evidencia de enfermedad residual patológica en la muestra quirúrgica. En estos casos, se ha demostrado el beneficio de la adición de un año de tratamiento con nivolumab en términos de SLE (22,4 vs. 11 meses; HR 0,69; IC96,4%: 0,56-0,86; $p<0,001$) independientemente del subtipo histológico, sin embargo, este beneficio es inferior en los pacientes con localización en la UGE (HR 0,87) que en aquellos de localización en esófago (HR 0,61); y también en los pacientes con ACE (HR 0,75) que en aquellos con CEE (HR 0,61). En relación al perfil de seguridad, los EA grados 3-4 asociados al tratamiento fueron

más frecuentes con nivolumab que con placebo (13 vs. 6%), con una tasa de suspensión del tratamiento del 9% y 3% respectivamente. Los EA más frecuentes de cualquier grado relacionados con el tratamiento fueron fatiga, diarrea, prurito y rash con nivolumab y diarrea y fatiga en aquellos pacientes que recibieron placebo⁹⁰.

En base a estos resultados la inmunoterapia adyuvante con nivolumab se ha establecido como nuevo estándar de tratamiento en los pacientes con ACE estadios II o III tratados con QRT neoadyuvante y posterior cirugía con enfermedad residual patológica.

El uso de QRT radical en los pacientes con ACE no está suficientemente refrendado por la evidencia científica publicada actualmente y no existe evidencia que permita considerar el manejo no quirúrgico de estos pacientes, por lo que este abordaje se limita a pacientes con enfermedad irreseccable o aquellos que no pueden o no quieren someterse a cirugía. En estos casos, se emplean generalmente los esquemas FP, FOLFOX o CROSS.

1.4.2.1.2 Carcinoma escamoso de esófago

El planteamiento de la QRT neoadyuvante como opción terapéutica deriva de la demostración de la superioridad de la QRT sobre la RT en el estudio RTOG 85-01⁹¹, y aunque este se realizó en el ámbito de la QRT definitiva, sin cirugía posterior, constituye un referente de la superioridad de la terapia combinada frente a la RT sola.

Este estudio aleatorizó a 129 pacientes con CEE (84%) o ACE a recibir RT sola frente a QRT con el esquema FP. Este estudio fue cerrado de manera prematura tras observarse el beneficio de la terapia combinada en términos de SG (12,5 vs. 8,9 meses; $p < 0,001$), y de aparición de recurrencias locales (16% vs. 24%, $p = 0,01$) y a distancia (22% vs. 38%; $p = 0,005$). Sin embargo, la adición de la QT implicó también una mayor incidencia de EA tanto graves (44%) como potencialmente mortales (20%) en el grupo de terapia combinada frente al 25% y 3% respectivamente en el grupo de RT⁹¹.

En un análisis posterior de este estudio, se pudo confirmar el beneficio de la adición de QT a la RT en estos pacientes, observándose unos datos de SG a los 5 años del 26% en el grupo de QRT frente al 0% en el grupo de RT sola. La persistencia de la enfermedad fue la principal causa de fallo de tratamiento, siendo esta menor (26% vs. 37%) en los pacientes que recibieron QRT, por lo que esta parece prevenir el crecimiento local del tumor⁹².

El estudio PRODIGE/ACCORD17⁹³ analizó la eficacia y seguridad del esquema FOLFOX frente a FP como parte de la QRT en 267 pacientes con cáncer de esófago localizado (85% CEE). No se observaron diferencias en cuanto SLE (9,7 vs. 9,4 meses; HR 0,93; IC95%: 0,70-1,24; $p = 0,64$), ni en la SG (20,2 vs. 17,5 meses; HR 0,94; IC95%: 0,68-1,29; $p = 0,7$), o en la tasa de respuestas (67% vs. 65%) para FOLFOX frente a FP. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de EA grados 3-4 entre los dos grupos de tratamiento, sin embargo, el perfil de toxicidades de cualquier grado fue diferente, predominando con el esquema FOLFOX la aparición de parestesia (47% vs. 2%, $p < 0,0001$), neuropatía (18% vs. 1%, $p < 0,0001$) y alteración de las enzimas hepáticas, y con el esquema FP el aumento de creatinina sérica (3% vs. 15%; $p = 0,007$), mucositis (27% vs. 32%; $p = 0,011$) y alopecia (2% vs. 9%; $p = 0,005$). Además, se registró una muerte tóxica en el grupo de FOLFOX frente a seis en el de FP ($p = 0,066$)⁹³. Este estudio establece la utilidad del esquema FOLFOX en el tratamiento de pacientes con CE localizado no aptos para la realización de cirugía.

Tras la observación de estos resultados se planteó el beneficio que la cirugía podría tener tras la QRT en pacientes con enfermedad residual. A continuación, desarrollaremos algunos de los principales estudios que describen el uso de la QRT neoadyuvante en los pacientes con CEE.

El estudio FFCD 9901⁹⁴ aleatorizó a 195 pacientes con CE (72,2% CEE) estadios I o II a recibir o no QRT neoadyuvante con FP previo a cirugía. El estudio no demostró beneficio de la QRT en cuanto a la tasa de cirugía R0 (92,1% vs. 93,8%; $p=0,749$), ni en la SG a tres años (53% vs. 47,5%; HR 0,99; IC95%: 0,69-1,4; $p=0,94$). Además, la QRT se asoció con una mayor tasa de mortalidad perioperatoria (11,1% vs. 3,4%; $p=0,049$)⁹⁴. Estos resultados negativos suscitan el debate sobre la indicación de la QRT preoperatoria en los pacientes en estadios iniciales.

El estudio CALGB 9781⁹⁵ tenía como objetivo la inclusión de 475 pacientes con CE o de la UGE estadios I-III sin embargo fue cerrado de manera prematura por falta de reclutamiento. Se incluyeron finalmente un total de 56 pacientes (25% CEE). Los resultados de este estudio sí muestran un beneficio de la QRT neoadyuvante frente a cirugía sola en cuanto a SG, con una mediana de supervivencia de 4,5 vs. 1,8 meses y una supervivencia a 5 años del 39% vs. 16% (IC95%: 1,46-5,69; $p=0,002$). Se observó también un aumento de la RCp (40%) con la QRT. Este beneficio se produjo a expensas de un aumento en los EA, destacando la aparición de toxicidad hematológica grados 3 o superior en un 57% de los pacientes que recibieron QRT. Sin embargo, esto no implicó un aumento en la morbimortalidad⁹⁵.

El estudio con más impacto de los realizados actualmente es el ensayo CROSS, comentado en apartados anteriores (página 36). Cabe destacar que el beneficio observado en los pacientes en tratamiento con QRT neoadyuvante fue superior en el subgrupo de los pacientes con CEE, obteniéndose mejores resultados en términos de RCp (49% en los CEE y 23% en los ACE; $p=0,008$) y de SG, siendo esta de 81,6 meses en los pacientes tratados con QRT vs. 21,1 en los que no recibieron tratamiento preoperatorio (HR 0,48; IC95%: 0,28-0,83; $p=0,008$). Se demuestra así el mayor beneficio que el uso de CROSS preoperatorio presenta en el subgrupo de pacientes con CEE^{84,85}.

Por último, el estudio NEOCRTEC5010 evaluó la eficacia de la QRT neoadyuvante en 451 pacientes asiáticos con CEE localmente avanzado resecable. Estos fueron aleatorizados a QRT neoadyuvante con vinorelbina y cisplatino previo a cirugía o a cirugía sola. La QRT incrementó la tasa de cirugía R0 (98,4 vs. 91,2%; $p=0,002$), la mediana de SG (100,1 vs. 66,5 meses; HR 0,71; IC95%: 0,53-0,96; $p=0,025$) y SLE (100,1 vs. 41,7 meses; HR 0,58; IC95%: 0,43-0,78; $p<0,001$). De los pacientes que recibieron QRT, un 7,2% desarrollaron toxicidad grado 3-4 no hematológica y un 54,3% hematológica, destacando principalmente la aparición de leucopenia (48,9%) y neutropenia (45,7%). No se observaron diferencias en cuanto a las complicaciones posoperatorias a excepción de las arritmias, más frecuentes en el grupo que recibió QRT (13%) que en el de cirugía sola (4%) ($p=0,001$). La mortalidad asociada a los tratamientos fue de 2,2% en la rama con QRT frente al 0,4% con la cirugía, sin alcanzar la significación estadística ($p=0,212$)⁹⁶.

La inmunoterapia con nivolumab también tiene relevancia en estos pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad residual patológica, como se observó en los resultados del ensayo fase III CheckMate 577 descrito anteriormente, en este, el subgrupo de pacientes con CEE presentó una SLE de 29,7 meses en tratamiento con nivolumab vs. 11 meses con placebo (HR 0,61; IC95%: 0,42-0,88)⁹⁰.

En cuanto al uso de otras terapias biológicas, no se ha demostrado beneficio de los fármacos anti-EGFR, anti-HER2, ni anti-VEGF en estos pacientes.

1.4.2.2 Enfermedad metastásica

Esta población es frecuentemente vulnerable por su estadio ECOG, estado nutricional y comorbilidades asociadas o por la propia extensión tumoral, por lo que el tratamiento de soporte debe ser prioritario y asociarse o no a tratamiento específico.

En cánceres localmente avanzados irreseccables de esófago, la QRT radical podría ser una alternativa al tratamiento farmacológico sistémico.

De forma global, los esquemas empleados para el tratamiento sistémico se basan en la extrapolación de resultados de los ensayos clínicos fase III llevados a cabo para pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la UGE, con escasa presencia de primarios esofágicos, por lo que el valor del tratamiento sistémico, y en particular en la variedad escamosa está menos probado⁸³.

A pesar de las diferencias comentadas anteriormente entre el ACE y el CEE, estos han sido tratados históricamente con combinaciones similares de quimioterapia, basadas generalmente en el uso de platinos (cisplatino u oxaliplatino) y fluoropirimidinas (capecitabina o 5-FU), constituyendo estos el estándar de primera línea de tratamiento.

En el adenocarcinoma, las guías también recomiendan el esquema EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina) en base al estudio REAL-2. Este evaluó la utilidad de capecitabina y oxaliplatino como alternativas a la infusión de 5-FU y cisplatino, respectivamente, en pacientes con CGE avanzado. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir triple terapia con ECF o ECX, o con EOF o EOX. El esquema EOX mostró un beneficio en términos de SG sin observarse diferencia en cuanto a la SLP. Las toxicidades observadas con capecitabina y 5-FU fueron similares, sin embargo, el perfil de toxicidad de cisplatino difirió del observado con el oxaliplatino, observándose con el primero una mayor incidencia de neutropenia, alopecia, toxicidad renal y tromboembolismos grado 3-4 y menor incidencia de diarrea y neuropatía. Cabe destacar que en este ensayo, el 90% de los cánceres eran adenocarcinomas y solo un 29-39% eran primarios esofágicos⁹⁷.

Recientemente se ha incorporado en las recomendaciones de tratamiento del CE la determinación de HER2 en base a los resultados del estudio TOGA, a pesar de que este estudio no incluyó pacientes con CE. Sin embargo, dado a la similitud del CG y de la UGE con el ACE, se ha asumido que este también se puede beneficiar del tratamiento con trastuzumab junto a QT⁷⁶.

Dada la ausencia de ensayos clínicos fase III comparativos directos, se han llevado a cabo metaanálisis y revisiones sistemáticas con el objetivo de valorar qué esquema aporta mayor beneficio terapéutico a estos pacientes. En estos se ha observado que, en base a su eficacia y toxicidad, los dobles de 5-FU con oxaliplatino, irinotecan o un taxano son de elección en el tratamiento de los pacientes con CGE avanzado. También se ha observado que la adición de una antraciclina no aporta beneficio a los dobles fluoropirimidina-platino⁹⁸.

En cuanto al uso de otras terapias biológicas, no se ha demostrado beneficio del uso de fármacos anti-EGFR ni anti-VEGF, siendo muy escasos los ensayos de este último grupo.

Así, en la primera línea del CE avanzado y en base a los datos de metaanálisis y la evidencia en adenocarcinoma gástrico y de la UGE metastásicos y teniendo en cuenta los perfiles de toxicidad de los diferentes fármacos, la combinación de oxaliplatino con 5-FU en infusión continua (FOLFOX) o con capecitabina (CAPOX) es el tratamiento de elección para ambos subtipos, aunque la evidencia en el subtipo escamoso sea más controvertida y por ello, cisplatino y 5-FU sería en este subgrupo la alternativa con mayor nivel de evidencia^{23,98}.

En lo referente al uso de inmunoterapia en estos pacientes, existen numerosos estudios que manifiestan el beneficio de los inhibidores de puntos de control inmunitario como

pembrolizumab o nivolumab combinado o no con ipilimumab en diferentes líneas de tratamiento.

El ensayo fase III KEYNOTE-590 demostró el beneficio que la adición de pembrolizumab a la QT con cisplatino y 5-FU en primera línea en términos de ORR, SG y SLP en los pacientes con CE o de la UGE (Siewert tipo 1) avanzado manteniendo un perfil de toxicidad similar. La SG mejoró en la población global (12,4 vs. 9,8 meses; HR 0,73; IC95%: 0,62-0,86; $p < 0,0001$) y en los pacientes con CEE (12,6 vs. 9,8 meses; HR 0,72; IC95%: 0,6-0,88; $p = 0,0006$). Este beneficio en términos de SG es superior en los pacientes con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 , siendo esta de 13,5 vs. 9,4 meses independientemente del subtipo histológico (HR 0,62; IC95%: 0,49-0,78; $p < 0,0001$), y 13,9 vs. 8,8 meses en aquellos de subtipo escamoso (HR 0,57; IC95%: 0,43-0,75; $p < 0,0001$). Todos los análisis de subgrupos favorecieron la combinación de pembrolizumab y QT frente a la QT sola⁹⁹.

El ensayo fase III CheckMate 648 incluyó a pacientes con CEE avanzado o metastásico que fueron tratados en primera línea con nivolumab junto a QT, nivolumab e ipilimumab, o QT sola. En la población general se observaron diferencias en cuanto a SG, pero no en términos de SLP. En el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, sí se observó un mayor beneficio en la comparación de nivolumab y QT frente a QT sola, tanto en SG (15,4 vs. 9,1 meses; HR 0,54; IC95%: 0,37-0,8; $p < 0,001$) como en SLP (6,9 vs. 4,4 meses; HR 0,65; IC95%: 0,46-0,92; $p = 0,002$). La combinación de nivolumab e ipilimumab frente a QT en los pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ mostró beneficio en términos de SG (13,7 vs. 9,1 meses; HR 0,64; IC95%: 0,46-0,9; $p = 0,001$), no alcanzándose sin embargo diferencia en términos de SLP siendo esta de 4 meses con nivolumab e ipilimumab y 4,4 meses con QT (HR 1,02; IC95%: 0,73-1,43; $p = 0,9$)¹⁰⁰.

Este beneficio parece ser superior en el CEE que en el ACE, y también en aquellos con mayor expresión de PD-L1. Este abordaje será válido tanto en primera línea de tratamiento como en líneas sucesivas, estando generalmente combinado con QT en las líneas más tempranas de tratamiento²³.

En segunda línea hay evidencia en base a ensayos fase III con nivolumab en pacientes que no lo recibieron en primera línea mientras que la evidencia con QT, irinotecan o taxano es mucho más limitada.

2 JUSTIFICACIÓN

Los ensayos clínicos han sido fundamentales para el desarrollo de terapias antineoplásicas y han impulsado avances significativos en el tratamiento de pacientes con CGE, mejorando tanto su esperanza como su calidad de vida. Sin embargo, estos estudios se llevan a cabo en condiciones controladas con poblaciones seleccionadas, bajo estrictos criterios de inclusión y exclusión que a menudo no reflejan la realidad observada en la práctica clínica. Como consecuencia, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos pueden diferir en eficacia y seguridad cuando se aplican en escenarios clínicos reales.

A pesar de que los ensayos clínicos poseen una alta validez interna, a menudo carecen de la validez externa suficiente para extrapolar sus hallazgos a la práctica clínica cotidiana. La validez externa puede verse limitada por factores que confusión que no fueron considerados en el diseño del estudio, lo que puede llevar a discrepancias entre los beneficios y la tolerancia observados en estos y los resultados reales en la práctica clínica.

Además, existe un vacío de evidencia en lo referente a comparaciones directas de esquemas y secuencias de tratamiento que no se han analizado en ensayos clínicos aleatorizados. Esta falta de evidencia puede dificultar la toma de decisiones clínicas fundamentadas y dejar interrogantes sin resolver sobre la eficacia y la seguridad de diferentes enfoques terapéuticos.

Los estudios de vida real suponen una valiosa herramienta para abordar estas limitaciones. No solo permiten validar externamente los resultados de los ensayos clínicos en una población más diversa, sino que también responden a aquellas preguntas que surgen en el abordaje de los pacientes y que no se abordan en los ensayos controlados. En consecuencia, los estudios de vida real desempeñan un papel crucial en el proceso de toma de decisiones clínicas, ayudando a cerrar las lagunas de conocimiento y proporcionando una perspectiva más completa y contextualizada sobre la efectividad y seguridad de las terapias antineoplásicas en la práctica clínica.

En este contexto, este estudio, basado en una muestra de pacientes del registro nacional de CGE AGAMENON-SEOM, tiene como objetivo aportar evidencia sobre el abordaje y los resultados terapéuticos en pacientes con esta neoplasia en España.

3 HIPÓTESIS

Se espera encontrar diferencias en efectividad de los esquemas de quimioterapia, ya sea asociados o no con radioterapia, según el tipo de paciente y neoplasia, para orientar la decisión terapéutica en práctica clínica. Asimismo, se anticipa que el perfil de toxicidades, diferente entre esquemas, ayude en la elección de uno u otro esquema en el contexto de una patología que carece de un régimen de tratamiento estándar claro.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la efectividad en términos de SLE y SG del tratamiento del CGE localmente avanzado en la práctica asistencial.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Realizar un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes con CGE localmente avanzado
- Examinar y contrastar la toxicidad de los esquemas terapéuticos empleados
- Identificar variables pronósticas y predictivas

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1.1 Tipo de estudio

Los datos para la elaboración de este trabajo se obtuvieron del registro nacional AGAMENON-SEOM, un estudio multicéntrico, no intervencionista, ambispectivo y longitudinal. El estudio AGAMENON ha sido financiado desde sus inicios por los propios investigadores y desde noviembre de 2019 ha pasado a ser un registro promovido por el Grupo de Evaluación de Resultados y Práctica Clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

En el año 2016 se inició la inclusión de pacientes, aquellos de diagnóstico anterior a 2016 fueron incluidos de manera retrospectiva y los incluidos a partir de 2016, de manera prospectiva.

El estudio ha sido clasificado como posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y se ha obtenido la aprobación en los comités éticos de investigación de los centros participantes (código de estudio: NCT04958720). El certificado de aprobación del estudio en el comité de Ética de la Investigación del centro de referencia, así como la exención del consentimiento informado se encuentra en el anexo I.

5.1.2 Centros participantes

Se recogen datos de pacientes con CGE de 36 hospitales españoles, con un trabajo en equipo de los servicios de oncología médica y farmacia hospitalaria, estando representadas todas las Comunidades Autónomas de España excepto Extremadura. En el anexo II se incluye el listado de los centros participantes.

5.1.3 Periodo de observación

El período de observación se extendió hasta la fecha del último seguimiento registrado, coincidiendo con el fallecimiento en caso de que hubiese ocurrido, y debería tener una duración mínima de seguimiento de 3 meses en pacientes vivos.

5.1.4 Fuente de información y ámbito

Los datos fueron recopilados en cada centro a partir de los registros de la historia clínica, así como de las exploraciones y pruebas complementarias realizadas. Los datos recogidos se incluyen en una plataforma web (<http://www.agamenonstudy.com/>) desarrollada para este fin. Cada paciente se incluye anonimizado para respetar la protección de datos.

Esta plataforma es segura y tiene un control de acceso estricto. Además, dispone de múltiples herramientas y filtros para facilitar la fiabilidad y consistencia de los datos, así como la minimización de los datos perdidos. Se realizaron además monitorizaciones periódicas vía telefónica y online.

5.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se seleccionaron pacientes que cumpliesen los siguientes criterios.

5.2.1 Criterios de inclusión

- Paciente adulto (≥ 18 años), diagnosticado de cáncer de esófago, UGE o estómago localmente avanzado resecable incluyendo todos los subtipos histológicos
- Disponibilidad de un seguimiento mínimo de 3 meses, durante el cual se cuente con información clínica, así como de evaluación de la respuesta tumoral mediante TAC y análisis de laboratorio, quedando eximidos los pacientes con muerte precoz por cualquier causa que sí se consideraron incluíbles

5.2.2 Criterios de exclusión

- Inclusión en un ensayo clínico
- Pacientes de los cuales, por cualquier razón, no sea posible obtener la información necesaria para completar el registro de datos
- Pacientes cuyo seguimiento se haya interrumpido por cualquier razón distinta al fallecimiento antes de transcurrir 3 meses desde el inicio del primer ciclo de poliquimioterapia

5.2.3 Subgrupos de análisis

Una vez obtenida nuestra población total de estudio y de cara a su análisis posterior, se dividió a los pacientes en cuatro grupos principales en base a la histología y localización tumoral. Las cohortes de estudio se definieron como:

- Carcinoma escamoso de esófago (CEE) y UGE
- Adenocarcinoma de esófago (ACE)
- Adenocarcinoma de UGE (ACUGE)
- Adenocarcinoma de estómago (ACG)

5.3 TRATAMIENTO

Los regímenes de tratamiento administrados variaron según el criterio del investigador en cada centro. El oncólogo médico tuvo libertad para elegir el esquema de quimioterapia, la intensidad de la dosis y el número de ciclos.

5.4 VARIABLES

Para cada caso se recogen unas 140 variables distintas a través de una base de datos online. Las variables recogidas se listan en el anexo III.

5.4.1 Variables descriptivas

- Características basales: sexo, fecha de nacimiento, datos antropométricos, comorbilidades, síntomas al diagnóstico, estado general de acuerdo con la escala de estadio funcional ECOG
- Características tumorales: localización y extensión, clasificación TNM, histología, subtipo de Lauren, clasificación molecular
- Datos analíticos: hemograma, bioquímica y marcadores tumorales

- Procedimientos diagnósticos: endoscópicos, radiológicos, funcionales, y de laboratorio

5.4.2 Variables resultado

- Tratamiento en primera línea: esquema, dosis, fechas, motivo del oncólogo para la elección del tratamiento y motivo de suspensión
- Características respecto al abordaje quirúrgico del tumor y de las complicaciones postquirúrgicas
- Tratamiento en líneas sucesivas
- Toxicidad y grado según la clasificación NCI *Common Toxicity Criteria* v3.0
- Respuesta tumoral al tratamiento según los criterios RECIST v1.1
- GRT de los pacientes sometidos a cirugía
- Frecuencia de seguimiento
- Fecha de progresión de la enfermedad
- Fecha de fallecimiento

El GRT se empleó como indicador de efectividad del tratamiento preoperatorio, mediante la valoración de la proporción de tejido tumoral residual en la pieza quirúrgica. Además de reflejar la respuesta al tratamiento, el GRT se consideró como factor pronóstico y herramienta de estratificación de riesgo, con potencial utilidad para orientar decisiones terapéuticas posteriores, como la intensificación del tratamiento adyuvante en casos de baja respuesta.

La supervivencia se evaluó como SLP para aquellos pacientes con tratamiento sin resección tumoral y como SLE para aquellos pacientes sometidos a cirugía y se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión o recurrencia, respectivamente.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

La última actualización del protocolo del estudio fue aprobada el 22/09/2020 (Anexo I) por el Comité del Principado de Asturias, que actuó como comité de referencia nacional (número de aprobación 2020.342) así como por los comités de ética de investigación de todas las comunidades autónomas y centros participantes. Estos Comités han verificado el correcto cumplimiento de las guías de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki.

La participación de los pacientes en el estudio es voluntaria y así se hace constar en el consentimiento informado que estos firman, salvo en los casos que cumplan criterios de exención. Dado que se trata de un estudio epidemiológico y observacional, la participación en el estudio no influye en la decisión sobre el manejo farmacoterapéutico de los pacientes, decidiéndose en todos los casos siguiendo la práctica clínica habitual, no suponiendo por lo tanto ningún riesgo para los pacientes participantes.

Los pacientes fueron codificados en la base de datos con un número de identificación personal aleatorio, y toda la información clínica fue tratada de forma confidencial. La explotación y publicación de los datos se realiza de forma anonimizada y agregada, teniendo únicamente acceso a los datos el equipo coordinador, el comité de ética de la investigación y las autoridades sanitarias pertinentes, así como el investigador del centro y su equipo de colaboradores.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rigió por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal (BOE-A-

2018-16673), así como el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Al ser un registro con fines poblacionales y al explotarse los datos agregados con casos anonimizados el comité de ética de referencia eximio de la obtención del consentimiento informado.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo se realizó, conforme al tipo de variable, expresando las variables cuantitativas como media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico (RIC), y las variables cualitativas como frecuencias absolutas y porcentajes.

El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier considerándose el tiempo de supervivencia, definido como el tiempo transcurrido hasta la ocurrencia del evento de interés (muerte o progresión); así como la censura, aquella observación en que el evento de interés no ha tenido lugar al finalizar el periodo de estudio.

El estimador de Kaplan-Meier es un estimador no paramétrico de la función de supervivencia. Este estimador admite representación gráfica por medio de una función escalonada que representa la probabilidad de que uno de los miembros de la población viva, más allá de un tiempo determinado. Se emplearon métodos estadísticos que permiten comparar distintas curvas de Kaplan-Meier como el test Log-Rank, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para abordar de forma rigurosa la comparabilidad entre QT perioperatoria y los tratamientos adyuvantes (QT o QRT) en los pacientes con ACG, fue imprescindible controlar el sesgo de tiempo inmortal, un artefacto de estudios observacionales que ocurre cuando parte del período de seguimiento en el que los pacientes no pueden experimentar el evento primario (progresión o muerte) queda implícitamente asignado al grupo expuesto. En este análisis, los pacientes que recibían tratamiento adyuvante debían necesariamente sobrevivir durante el tiempo transcurrido hasta el inicio de dicha adyuvancia; cualquier evento (progresión o fallecimiento) que aconteciera antes de iniciar el tratamiento adyuvante se excluía automáticamente del análisis, otorgando así una ventaja artificial a este grupo en términos de supervivencia. Adicionalmente, dado que la cirugía, con su efecto potencialmente curativo, estaba presente en todos los pacientes adyuvantes, pero no en todos los del grupo de QT perioperatoria, esta podría presentar también un sesgo, favoreciendo a los abordajes adyuvantes frente al perioperatorio.

Para neutralizar ambos sesgos, realizamos un análisis *landmark* con punto de corte a los seis meses tras la cirugía. Solo se incluyeron en este segundo análisis los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante y que estaban vivos y libres de progresión al alcanzar el *landmark* de los 6 meses, de modo que el período “inmortal” (tiempo en el que todos los pacientes debían seguir vivos para ser contabilizados) se convirtió en un criterio uniforme para ambas cohortes. Así, los eventos posteriores se compararon en igualdad de condiciones, eliminando la ventaja derivada de que los pacientes adyuvantes debían sobrevivir hasta recibir su tratamiento.

Para estudiar los factores pronóstico se utilizó el modelo de los riesgos proporcionales de Cox cuyo objetivo es averiguar los riesgos que afectan a la supervivencia de una población de sujetos. El modelo busca estimar la relación entre los riesgos de muerte entre dos grupos de individuos expuestos a factores distintos.

Para la evaluación de los factores pronóstico en los pacientes de cáncer gástrico y debido a los sesgos comentados anteriormente, en esta cohorte de pacientes, se empleó un modelo de

Cox multivariante con covariable dependiente del tiempo. En este, se definió el inicio de seguimiento como la fecha de cirugía; y la fecha de finalización del tratamiento adyuvante (o la cirugía en los pacientes que no reciben tratamiento adyuvante) como el momento de exposición al tratamiento (covariable dependiente del tiempo).

Para el análisis de los datos se empleó R v4.5 incluyendo las librerías `readxl`, `dplyr`, `tidyr`, `lubridate`, `survival`, `survminer`, `ggplot2`, `ggpubr`, `stringr`, `car` y `markdown`.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

En la fecha de corte (31 de mayo de 2024), la base de datos contaba con un total de 2425 pacientes registrados. Tras realizar la selección de la muestra para nuestro análisis, y siguiendo el flujo de pacientes indicado en la Figura 6, la población objeto de estudio está constituida por 1716 casos de 36 centros españoles. Estos se dividen en 2 cohortes según su histología, 306 pacientes con carcinoma escamoso y 1410 con adenocarcinoma. Las características basales de los pacientes según la histología y localización tumoral se detallan en las tablas 8 a 10.

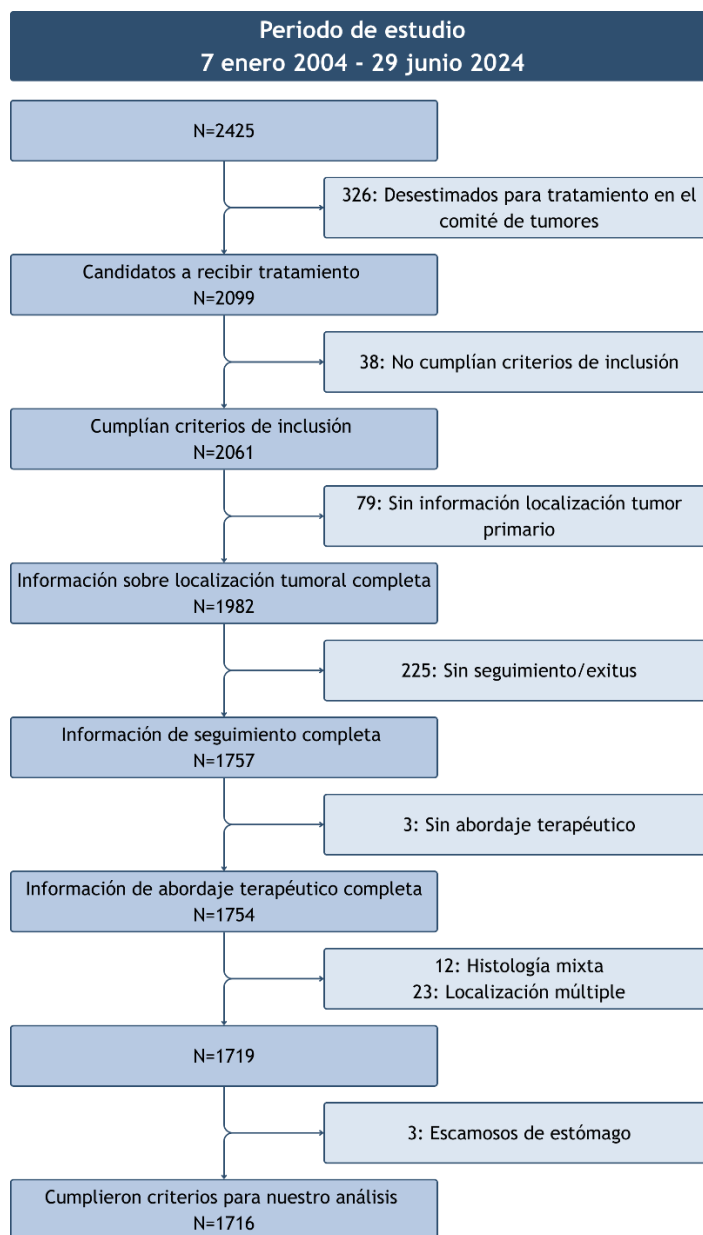


Figura 6. Diagrama de flujo de la selección de pacientes para nuestro estudio

Tabla 8. Características basales de los pacientes según la histología y la localización tumoral

	POBLACIÓN TOTAL	ESCAMOSO	ADENOCARCINOMA		
Localización	N=1716 (100%)	Esófago y UGE	Esófago	UGE	Estómago
		N=306 (17,83%)	N=230 (13,40%)	N=270 (15,73%)	N=910 (53,03%)
Edad					
Mediana (años)	67,0	65,4	63,2	64,0	69,6
RIC	58,72-74,38	59,10-71,10	55,05-70,7	56,51-70,88	61,33-76,30
Sexo, masculino	1241 (72,32)	244 (79,74)	205 (89,13)	231 (85,56)	561 (61,65)
Estado general ECOG					
0	621 (36,19)	86 (28,1)	80 (34,78)	104 (38,52)	351 (38,57)
1	975 (56,82)	201 (65,69)	138 (60)	154 (57,04)	482 (52,97)
2	106 (6,18)	16 (5,23)	11 (4,78)	12 (4,44)	67 (7,36)
3	12 (0,7)	3 (0,98)			9 (0,99)
4	2 (0,12)		1 (0,43)		1 (0,11)
Comorbilidades del índice de Charlson					
0	894 (52,1)	160 (52,29)	133 (57,83)	134 (49,63)	467 (51,32)
1	486 (28,32)	78 (25,49)	58 (25,22)	83 (30,74)	267 (29,34)
2	212 (12,35)	37 (12,09)	26 (11,3)	41 (15,19)	108 (11,87)
≥3	124 (7,23)	31 (10,12)	13 (5,65)	12 (4,44)	68 (7,48)

Abreviaturas: ECOG: estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group; RIC: rango intercuartílico; UGE: unión gastroesofágica

Tabla 9. Localización y TNM basal del tumor según la histología y localización tumoral

Localización	TOTAL	ESCAMOSO	ADENOCARCINOMA		
	N=1716 (%)	Esófago y UGE N=306 (%)	Esófago N=230 (%)	UGE N=270 (%)	Estómago N=910 (%)
Localización tumor primario					
Esófago proximal	94 (5,48)	90 (29,41)	4 (1,74)		
Esófago medio	160 (9,41)	144 (47,06)	16 (6,96)		
Esófago distal	275 (16,03)	65 (21,24)	210 (91,3)		
UGE (Siewert)	277 (16,14)	7 (2,29)		270 (100)	
1	60 (21,66)	4 (57,14)		56 (20,74)	
2	94 (33,93)	2 (28,57)		92 (34,07)	
3	97 (35,01)	1 (14,29)		96 (35,56)	
No disponible	26 (9,4)	0		26 (9,63)	
Fundus	56 (3,26)				56 (6,15)
Cuerpo	375 (21,85)				375 (41,21)
Antro	406 (23,66)				406 (44,62)
Píloro	58 (3,38)				58 (6,37)
Muñón gástrico	15 (0,87)				15 (1,65)
Estadio T					
Tx	203 (11,83)	23 (7,52)	20 (8,7)	35 (12,96)	125 (13,74)
T0					
Tis	5 (0,29)	1 (0,33)			4 (0,44)
T1a	42 (2,45)	8 (2,61)	7 (3,04)	3 (1,11)	24 (2,64)
T1b	60 (3,5)	11 (3,59)	7 (3,04)	3 (1,11)	39 (4,29)
T2	242 (14,1)	44 (14,38)	33 (14,35)	30 (11,11)	135 (14,84)
T3	837 (48,78)	151 (49,35)	135 (58,7)	160 (59,26)	391 (42,97)
T4a	274 (15,97)	43 (14,05)	27 (11,74)	36 (13,33)	168 (18,46)
T4b	53 (3,09)	25 (8,17)	1 (0,43)	3 (1,11)	24 (2,64)
Estadio N					
NX	138 (8,04)	21 (6,86)	15 (6,52)	18 (6,67)	84 (9,23)
N0	641 (37,35)	106 (34,64)	75 (32,61)	77 (28,52)	383 (42,09)
N1	599 (34,91)	109 (35,62)	106 (46,09)	109 (40,37)	275 (30,22)
N2	250 (14,57)	53 (17,32)	22 (9,57)	53 (19,63)	122 (13,41)
N3 (Esófago-UGE Siewert I)	30 (1,75)	16 (5,23)	12 (5,22)	2 (0,74)	
N3a (UGE Siewert II-III y estómago)	49 (2,86)			11 (4,07)	37 (4,07)
N3b (UGE Siewert II-III y estómago)	9 (0,52)				9 (0,99)
Estadio TNM agregado					
I	233 (13,58)	20 (6,54)	13 (5,65)	16 (5,93)	184 (20,22)
II	100 (5,83)	100 (32,68)			
IIA	122 (7,11)		8 (3,48)	20 (7,41)	94 (10,33)
IIB	281 (16,38)		19 (8,26)	42 (15,56)	220 (24,18)
III	814 (47,43)	109 (35,62)	159 (69,13)	162 (60)	384 (42,2)
IVA	166 (9,68)	77 (25,16)	31 (13,48)	30 (11,11)	28 (3,08)

Tabla 10. Características histológicas basales del tumor según la histología y la localización tumoral

	POBLACIÓN TOTAL	ESCAMOSO	ADENOCARCINOMA		
Localización	N=1716 (%)	Esófago y UGE	Esófago	UGE	Estómago
		N=306 (%)	N=230 (%)	N=270 (%)	N=910 (%)
Grado Histológico					
1	198 (11,54)	48 (15,69)	40 (17,39)	40 (14,81)	70 (7,69)
2	476 (27,74)	142 (46,41)	69 (30)	78 (28,89)	187 (20,55)
3	432 (25,17)	43 (14,05)	37 (16,09)	66 (24,44)	286 (31,43)
Desconocido	610 (35,55)	73 (23,86)	84 (36,52)	86 (31,85)	367 (40,33)
Histología					
Escamoso	306 (17,83)	306 (100)			
Adenocarcinoma	1410 (82,17)		230 (100)	270 (100)	910 (100)
Clasificación de Lauren (Adenocarcinoma)					
Intestinal	590 (41,85)		58 (25,22)	113 (41,85)	419 (46,04)
Difuso	316 (22,41)		14 (6,09)	33 (12,22)	269 (29,56)
Mixto	66 (4,68)		8 (3,48)	11 (4,07)	47 (5,16)
No disponible	438 (31,06)		150 (65,22)	113 (41,85)	175 (19,23)
Células en anillo de sello (Adenocarcinoma)					
No	624 (44,26)		85 (36,96)	122 (45,19)	417 (45,82)
<50%	44 (3,12)		10 (4,35)	9 (3,33)	25 (2,75)
>= 50%	112 (7,94)		4 (1,74)	14 (5,19)	94 (10,33)
Porcentaje desconocido	171 (12,13)		12 (5,22)	31 (11,48)	128 (14,07)
No disponible	459 (32,55)		119 (51,74)	94 (34,81)	246 (27,03)
Linitis plástica (Adenocarcinoma)					
No	1337 (94,82)		229 (99,57)	258 (95,56)	850 (93,41)
Sí	73 (5,18)		1 (0,43)	12 (4,44)	60 (6,59)
Sobreexpresión de HER2 (Adenocarcinoma)					
No	714 (50,64)		116 (50,43)	147 (54,44)	451 (49,56)
Sí (3+)	81 (5,74)		16 (6,96)	22 (8,15)	43 (4,73)
Sí (2+ y FISH +)	35 (2,48)		4 (1,74)	9 (3,33)	22 (2,42)
No disponible	580 (41,13)		94 (40,87)	92 (34,07)	394 (43,3)

Abreviaturas: UGE: unión gastroesofágica

6.2 CARCINOMA ESCAMOSO DE ESÓFAGO Y UGE

6.2.1 Características basales

La población de pacientes con CEE y UGE se compone de 306 casos cuyas características se detallan en las tablas 11 a 13. En estas, los pacientes están organizados según el abordaje terapéutico y esquema de quimioterapia recibido.

En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes (60,46%) recibieron QRT radical, siendo más frecuente dentro de este grupo el uso del esquema CROSS. Este esquema fue también el más empleado (74,63%) en el grupo de pacientes que fueron sometidos a QRT neoadyuvante.

En lo referente a la distribución por sexo, un 79,74% de los pacientes incluidos eran varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 65,4 años, no observándose diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento.

Los pacientes presentaban en su mayoría un buen estado general, con un ECOG 1 y 0 en el 65,6 y 28,1% de los casos respectivamente. Además, un 52,29% no presentaban ninguna patología del índice de comorbilidad de Charlson y un 25,49% solo una.

Tabla 11. CEE y de la UGE: Características basales de los pacientes

Abordaje	Total N=306 (%)	QRT Radical			QRT Neoadyuvante		
Esquema		N=185 (%)	CROSS	Cisplatino + 5FU	N=67 (%)	CROSS	Cisplatino + 5FU
			N=104 (%)	N=55 (%)		N=50 (%)	N=12 (%)
Edad							
Mediana (años)	65,4	65,6	66,4	61,4	64,3	64,4	65,4
RIC	59,10-71,10	58,60-71,16	60,86-74,55	56,48-67,38	57,65-69,50	58,17-70,46	60,10-68,70
Sexo, masculino	244 (79,74)	148 (80)	79 (75,96)	48 (87,27)	51 (76,12)	38 (76)	10 (83,33)
Estado general ECOG							
0	86 (28,1)	52 (28,11)	30 (28,85)	15 (27,27)	21 (31,34)	17 (34)	3 (25)
1	201 (65,69)	125 (67,57)	70 (67,31)	37 (67,27)	45 (67,16)	32 (64)	9 (75)
2	16 (5,23)	7 (3,78)	4 (3,85)	2 (3,64)	1 (1,49)	1 (2)	
3	3 (0,98)	1 (0,54)		1 (1,82)			
Comorbilidades del índice de Charlson							
0	160 (52,29)	100 (54,05)	50 (48,08)	36 (65,45)	43 (64,18)	28 (56)	11 (91,67)
1	78 (25,49)	47 (25,41)	28 (26,92)	12 (21,82)	13 (19,4)	13 (26)	
2	37 (12,09)	23 (12,43)	14 (13,46)	5 (9,09)	9 (13,43)	7 (14)	1 (8,33)
≥ 3	31 (10,12)	15 (8,11)	12 (11,53)	2 (3,64)	2 (2,98)	2 (4)	
IMC							
Mediana(kg)	23,9	23,9	23,9	23,3	24,3	24,4	22,0
RIC	21,3-26,5	21,2-27,0	21,3-27,0	21-25,4	21,5-25,7	21,6-25,9	20,5-54,1

Abreviaturas: ECOG: estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group; UGE: Unión gastroesofágica; RIC: rango intercuartílico

Tabla 12. CEE y de la UGE: Características basales del tumor

Abordaje Esquema	Total N=306 (%)	QRT Radical			QRT Neoadyuvante		
		N=185 (%)	CROSS N=104 (%)	C5F N=55 (%)	N=67 (%)	CROSS N=50 (%)	C5F N=12 (%)
Localización tumor primario							
Esófago proximal	90 (29,41)	72 (38,92)	39 (37,5)	23 (41,82)	6 (8,96)	6 (12)	
Esófago medio	144 (47,06)	84 (45,41)	46 (44,23)	27 (49,09)	33 (49,25)	24 (48)	7 (58,33)
Esófago distal	65 (21,24)	24 (12,97)	16 (15,38)	5 (9,09)	26 (38,81)	19 (38)	5 (41,67)
UGE	7 (2,29)	5 (2,7)	3 (2,88)		2 (2,99)	1 (2)	
Siewert (UGE)							
1	4 (57,14)	3 (60)	2 (66,67)		1 (50)		
2	2 (28,57)	1 (20)			1 (50)	1 (2)	
3	1 (14,29)	1 (20)	1 (33,33)				
Estadio T							
Tx	23 (7,52)	13 (7,03)	7 (6,73)	4 (7,27)	8 (11,94)	7 (14)	
Tis	1 (0,33)	1 (0,54)		1 (1,82)			
T1a	8 (2,61)	2 (1,08)	2 (1,92)				
T1b	11 (3,59)	3 (1,62)	2 (1,92)		1 (1,49)		1 (8,33)
T2	44 (14,38)	26 (14,05)	16 (15,38)	6 (10,91)	13 (19,4)	9 (18)	2 (16,67)
T3	151 (49,35)	91 (49,19)	56 (53,85)	25 (45,45)	36 (53,73)	28 (56)	7 (58,33)
T4a	43 (14,05)	32 (17,3)	13 (12,5)	11 (20)	5 (7,46)	3 (6)	1 (8,33)
T4b	25 (8,17)	17 (9,19)	8 (7,69)	8 (14,55)	4 (5,97)	3 (6)	1 (8,33)
Estadio N							
NX	21 (6,86)	12 (6,49)	6 (5,77)	6 (10,91)	4 (5,97)	4 (8)	
N0	106 (34,64)	61 (32,97)	35 (33,65)	14 (25,45)	21 (31,34)	17 (34)	3 (25)
N1	109 (35,62)	67 (36,22)	38 (36,54)	18 (32,73)	32 (47,76)	22 (44)	8 (66,67)
N2	53 (17,32)	32 (17,3)	18 (17,31)	11 (20)	8 (11,94)	6 (12)	1 (8,33)
N3 (Esófago y UGE Siewert I)	16 (5,23)	13 (7,03)	7 (6,73)	6 (10,91)	1 (1,49)	1 (2)	
N3a (UGE Siewert II-III y estómago)	1 (0,33)				1 (1,49)		
Estadio TNM agregado							
I	20 (6,54)	7 (3,78)	5 (4,81)	1 (1,82)	1 (1,49)	20 (40)	1 (8,33)
II	100 (32,68)	59 (31,89)	35 (33,65)	13 (23,64)	28 (41,79)	24 (48)	5 (41,67)
III	109 (35,62)	64 (34,59)	41 (39,42)	18 (32,73)	28 (41,79)	6 (12)	4 (33,33)
IVA	77 (25,16)	55 (29,73)	23 (22,12)	23 (41,82)	10 (14,93)		2 (16,67)
Grado Histológico							
1	48 (15,69)	27 (14,59)	15 (14,42)	8 (14,55)	12 (17,91)	8 (16)	3 (25)
2	142 (46,41)	97 (52,43)	50 (48,08)	30 (54,55)	24 (35,82)	15 (30)	6 (50)
3	43 (14,05)	25 (13,51)	15 (14,42)	9 (16,36)	10 (14,93)	8 (16)	1 (8,33)
Desconocido	73 (23,86)	36 (19,46)	24 (23,08)	8 (14,55)	21 (31,34)	19 (38)	2 (16,67)

Abreviaturas: C5F: cisplatino y 5-FU; UGE: unión gastroesofágica

La localización del tumor primario más frecuente fue en esófago medio (47,06%), seguida de esófago proximal (29,41%) y esófago distal (21,24%), estando solo un 2,29% de los casos localizados en la UGE. Cabe destacar que los pacientes con localización tumoral en esófago proximal (N=90) fueron tratados en su mayoría (N=72, 80%) con QRT radical. La QRT neoadyuvante se empleó principalmente para los tumores de esófago medio (49,25%) y distal (38,81%).

El estadio de la enfermedad al diagnóstico presenta pequeñas diferencias según el abordaje empleado, observándose en el grupo de pacientes que recibieron QRT radical frente a aquellos que recibieron QRT neoadyuvante mayor tamaño tumoral y mayor afectación ganglionar. A consecuencia de ello, la frecuencia de estadios más avanzados (IVA) es mayor (29,73 vs. 14,93%) en este grupo.

El 46,41% de los pacientes presentaba un grado histológico 2, este porcentaje fue superior (52,43%) en los pacientes tratados con QRT radical.

El análisis de las variables de laboratorio basales muestra que un 21,02% de los pacientes tenían un valor por encima del límite de normalidad de neutrófilos, un 19,40% un valor de hemoglobina inferior a 12, y un 17,10% valores de LDH por encima del valor de normalidad.

Tabla 13. CEE y de la UGE: Datos de laboratorio basales

Abordaje	Total N=306 (%)	QRT Radical		QRT Neoadyuvante			
		N=185	CROSS	C5F	N=67	CROSS	C5F
N=104	N=55		N=50	N=12			
Albúmina<LLN (3,4-5,4)	43/256 (16,80)	27/162 (16,67)	16/88 (18,18)	10/50 (20)	5/56 (8,93)	4/42 (9,52)	0/10 (0)
Bilirrubina>ULN (ULN=1,5)	10/273 (3,66)	6/172 (3,49)	1/97 (1,03)	5/52 (9,62)	3/61 (4,92)	3/47 (6,38)	0/9 (0)
FA>ULN (44-147)	19/265 (7,17)	13/165 (7,88)	11/91 (12,09)	2/52 (3,85)	2/59 (3,39)	2/44 (4,55)	0/11 (0)
LDH>ULN (105-333)	33/193 (17,10)	24/132 (18,18)	11/67 (16,42)	12/44 (27,27)	5/36 (13,89)	4/31 (12,9)	0/2 (0)
Hb<12 (12-15)	58/299 (19,40)	36/180 (20)	20/101 (19,8)	9/54 (16,67)	8/66 (12,12)	5/49 (10,2)	1/12 (8,33)
RNL<4	219/295 (74,24)	133/177 (75,14)	73/100 (73)	42/52 (80,77)	52/65 (80)	41/48 (85,42)	9/12 (75)
CEA>5	27/179 (15,08)	15/114 (13,16)	7/63 (11,11)	6/35 (17,14)	8/41 (19,51)	6/28 (21,43)	2/11 (18,18)
Plaquetas>ULN (450000)	9/299 (3,01)	6/180 (3,33)	2/101 (1,98)	2/54 (3,7)	0/66 (0)	0/49 (0)	0/12 (0)
Neutrófilos>ULN (6600)	62/295 (21,02)	33/177 (18,64)	17/100 (17)	9/52 (17,31)	12/65 (18,46)	9/48 (18,75)	2/12 (16,67)

Abreviaturas: LLN: límite inferior normal; ULN: límite superior normal; FA: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa; Hb: hemoglobina; RNL: cociente neutrófilos-linfocitos, CEA: antígeno carcinoembrionario

Se ha realizado también un análisis de los principales síntomas al diagnóstico de estos pacientes (Tabla 14), independientemente del abordaje. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes (93,3%) no presentaban una complicación aguda severa al diagnóstico. Los síntomas más frecuentes fueron disfagia (82,68%) y pérdida de peso (46,73%).

Tabla 14. CEE y de la UGE: Síntomas al diagnóstico

Síntomas al diagnóstico	N=306 (%)
Uso de IBPs al diagnóstico	100 (32,68)
Complicación aguda severa al diagnóstico	12 (3,92)
Pérdida de peso	143 (46,73)
Mediana pérdida de peso	8kg (Rango: 5-10kg)
Desconocido	14 (4,58)
Disfagia	252 (82,68)
Emesis	43 (14,05)
Desconocido	1 (0,33)
Sangrado	
No	287 (93,79)
Deficiencia de hierro sin sangrado	15 (4,9)
Sangrado tumoral que requiere transfusión	3 (0,98)
Sangrado tumoral con inestabilidad hemodinámica	1 (0,33)
Dolor local	79 (25,82)
Síntomas relacionados con la anemia	26 (8,5)
Desconocido	2 (0,65)

En la Tabla 15 se resumen las principales comorbilidades al diagnóstico de los pacientes con CEE y UGE. Un 16,01% de los pacientes presentaba enfermedad pulmonar crónica, un 14,05% cardiopatía crónica y un 13,73% enfermedad hepática crónica.

Tabla 15. CEE y de la UGE: Principales comorbilidades al diagnóstico de los pacientes

Comorbilidades al diagnóstico	N=306 (%)
Cardiopatía crónica	43 (14,05)
Enfermedad vascular periférica	33 (10,78)
Evento tromboembólico previo	24 (7,84)
Paciente con tratamiento antitrombótico	
Prevencción primaria	2 (0,65)
Prevencción secundaria tras evento relacionado con el cáncer previo al inicio de terapia/cirugía	1 (0,33)
Prevencción por fibrilación auricular u otras causas previas al diagnóstico	16 (5,23)
Prevencción tras evento tromboembólico previo al diagnóstico	6 (1,96)
Enfermedad cerebrovascular	19 (6,21)
Demencia	3 (0,98)
Enfermedad pulmonar crónica	49 (16,01)
Enfermedad hepática crónica	42 (13,73)
Diabetes	36 (11,76)
Enfermedad renal crónica	9 (2,94)
VIH	2 (0,65)
Otras comorbilidades relevantes	
Hipertensión arterial	7 (2,29)
Dislipemia	5 (1,63)
Hipotiroidismo	2 (0,65)
Alcoholismo	8 (2,61)
Cáncer de cabeza y cuello	14 (4,58)
Cáncer de próstata	4 (1,31)
Cáncer de mama	5 (1,63)
Obesidad	3 (0,98)

En lo referente a los procedimientos diagnósticos empleados, que se encuentran resumidos en la Tabla 16, en un 96,73% de los casos se realizó endoscopia digestiva alta, en un 94,12% TAC y en un 49,67% un PET.

Tabla 16. CEE y de la UGE: Procedimientos diagnósticos

Procedimientos diagnósticos	N=306 (%)
Endoscopia digestiva alta	296 (96,73)
Tomografía computarizada	288 (94,12)
Ecografía endoscópica	75 (24,51)
Tomografía de emisión de positrones	152 (49,67)
Broncoscopia	81 (26,47)
Examen otorrinolaringológico	
	Normal 32 (10,46)
	Anormal 27 (8,82)
Laparoscopia diagnóstica	2 (0,65)

6.2.2 Tratamiento sistémico

Como hemos descrito en la introducción, no existe un consenso claro sobre el abordaje óptimo de estos pacientes, y es por ello por lo que se observan variedad de tratamientos. Sin embargo, el abordaje más frecuentemente empleado es la QRT radical (60,46%), seguido de la QRT neoadyuvante (21,9%), siendo otros abordajes como la RT radical (5,23%) minoritarios.

Debido a la disparidad de tratamientos empleados, es interesante analizar los factores que pueden influenciar esta decisión. Uno de esos factores es quién realiza la elección del tratamiento. Así, hemos observado que esta elección se realiza principalmente (86,93%) en comités de tumores multidisciplinares, siendo en el resto de los casos una decisión tomada en el servicio de oncología médica (13,07%).

Asimismo, hemos analizado el motivo que justifica la elección del tratamiento en cada caso, cuyos resultados se resumen en la Tabla 17. Podemos observar que en la mayoría de los casos (58,5%) la decisión se encuentra motivada por los protocolos del servicio, mientras que en otros casos esta se basará en la experiencia previa del médico (11,44%) o las comorbilidades del paciente (10,46%).

Tabla 17. CEE y de la UGE: Motivo para la selección del abordaje terapéutico

Motivo para la selección del tratamiento	N=306 (%)
Protocolo del Servicio	179 (58,5)
Experiencia previa del médico	35 (11,44)
Comorbilidades del paciente	32 (10,46)
Perfil de toxicidades	5 (1,63)
Estadio clínico	25 (8,17)
Mal estado general	16 (5,23)
Localización tumoral	14 (4,58)

Como se ha comentado previamente, los abordajes más frecuentemente empleados son la QRT radical y la QRT neoadyuvante, siendo en ellos donde se centra el presente estudio. Independientemente del abordaje utilizado, no existe consenso claro sobre cuál es el esquema de quimioterapia más beneficioso. Por este motivo, en nuestra población se observa una

variabilidad en los esquemas empleados, que se detallan en la Tabla 19. En ella se recoge que el esquema más utilizado fue el CROSS, administrado en el 56,22% y el 74,63% de los pacientes tratados con QRT radical y neoadyuvante, respectivamente. También destaca el empleo de esquemas basados en la combinación de cisplatino y 5-FU.

Tabla 18. CEE y de la UGE: Esquemas de QT empleados según el abordaje

Esquema de QT empleado	QRT radical N=185 (%)	QRT neoadyuvante N=67 (%)
CROSS (carboplatino, paclitaxel)	104 (56,22)	50 (74,63)
CALGB 9781 (cisplatino, 5-FU)	26 (14,05)	1 (1,49)
FP3w (5-FU, cisplatino cada 3 semanas)	20 (10,81)	9 (13,43)
XP (capecitabina, cisplatino)	14 (7,57)	
FP4w (5-FU, cisplatino cada 4 semanas)	9 (4,86)	
FOLFOX6 (5-FU bolo e infusión, oxaliplatino)	4 (2,16)	1 (1,49)
CALGB 80803 (FOLFOX)	2 (1,08)	
DC (docetaxel, cisplatino)	1 (0,54)	1 (1,49)
EOF (epirubicina, oxaliplatino, 5-FU)		1 (1,49)
CAPOX (capecitabina, oxaliplatino)	1 (0,54)	
5-FU, carboplatino	1 (0,54)	
Capecitabina	1 (0,54)	
Paclitaxel	1 (0,54)	
NA	1 (0,54)	1 (1,49)

Abreviaturas: QT: quimioterapia, QRT: quimiorradioterapia; NA: no disponible

Para los análisis posteriores, los pacientes se han agrupado en tres categorías según el esquema de QT recibido: aquellos tratados con el esquema CROSS; los que recibieron esquemas basados en cisplatino y 5-FU (C5F), incluyendo en este grupo a los pacientes tratados con CALGB 9781, FP3w o FP4w; y, por último, aquellos que recibieron cualquier otro esquema, considerados en su conjunto como esquemas alternativos.

Tabla 19. CEE y de la UGE: Número de ciclos recibidos en base al abordaje, esquema QT y fármaco

	QRT radical				QRT neoadyuvante			
	CROSS (N=104)		C5F (N=55)		CROSS (N=50)		C5F (N=12)	
	Carbo	Pacli	Cisplatino	5-FU	Carbo	Pacli	Cisplatino	5-FU
0	1 (0,96)	5 (4,81)		10 (18,18)				1 (8,33)
1	2 (1,92)	4 (3,85)	3 (5,45)	3 (5,45)	2 (4)	2 (4)		
2	8 (7,69)	9 (8,65)	14 (25,45)	13 (23,64)			5 (41,67)	5 (41,67)
3	9 (8,65)	7 (6,73)	9 (16,36)	9 (16,36)	8 (16)	8 (16)	6 (50)	6 (50)
4	24 (23,08)	25 (24,04)	19 (34,55)	17 (30,91)	9 (18)	9 (18)	1 (8,33)	
5	30 (28,85)	29 (27,88)	4 (7,27)	1 (1,82)	17 (34)	17 (34)		
≥ 6	30 (28,85)	25 (24,04)	6 (10,91)	2 (3,63)	13 (26)	13 (26)		
NA					1 (2)	1 (2)		

Abreviaturas: Carbo: carboplatino; C5F: esquemas basados en cisplatino y 5-fluorouracilo, NA: no disponible; 5-FU: 5-fluorouracilo; Pacli: paclitaxel



En la Tabla 19 se analizan el número de ciclos recibidos en base al abordaje, esquema y fármaco. En esta podemos observar que la mayoría de los pacientes recibieron el número de

dosis estándar (5 en QRT neoadyuvante y 6 en QRT radical). Aquellos fármacos con menor número de ciclos administrados fueron el 5-FU y el cisplatino, especialmente en los pacientes que recibieron estos esquemas como tratamiento neoadyuvante.

En un porcentaje elevado de pacientes (74-83%), se consideró que habían completado el tratamiento programado. La Figura 7 muestra los principales motivos de suspensión del tratamiento según el abordaje y el fármaco empleado. En ella se observa que la causa más frecuente de suspensión antes de completar todos los ciclos programados fue la toxicidad (8-14%, según el esquema). También destaca el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por progresión local o a distancia, que osciló entre el 7 y el 9% en los tratados con QRT radical, mientras que fue notablemente inferior en aquellos que recibieron QRT neoadyuvante (0-2%).

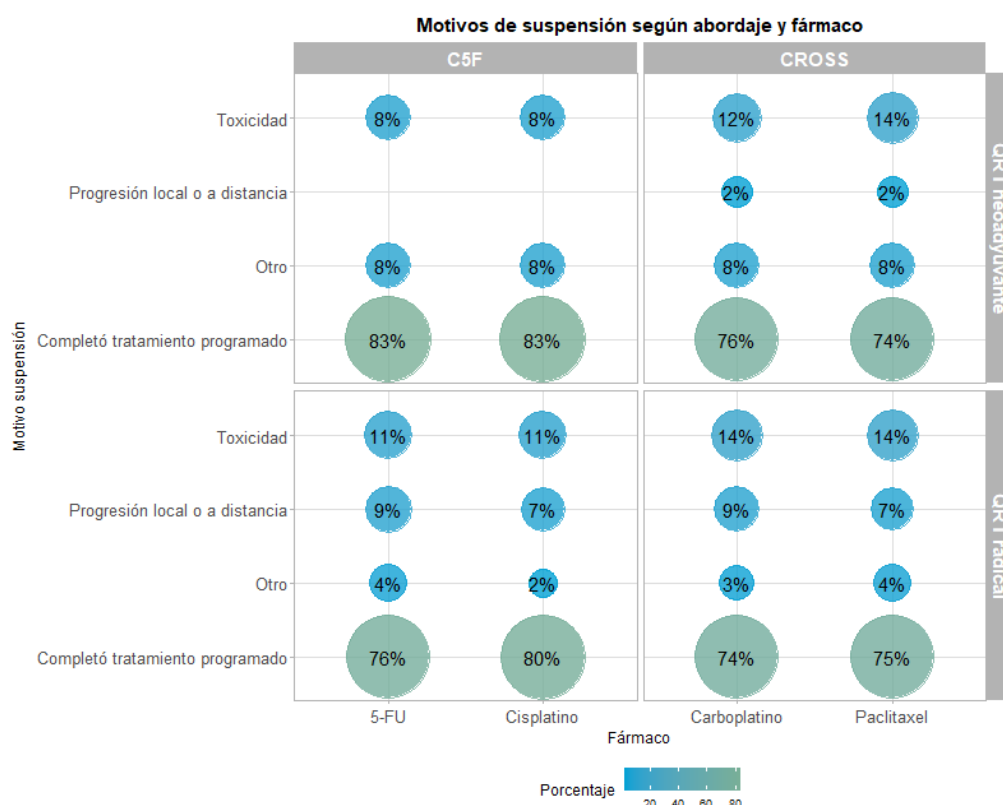


Figura 7. CEE y de la UGE: Motivos de suspensión según abordaje y fármaco

De los 185 pacientes tratados con QRT radical, 142 (76,76%) completaron el tratamiento radioterápico programado, en 3 casos (1,62%) se suspendió por progresión local o a distancia, y en 2 casos (1,08%) por mal estado del paciente. Hay 38 casos (20,54%) en los que no está disponible la información relativa al tratamiento con radioterapia.

De los 67 pacientes que recibieron QRT neoadyuvante, 44 (65,67%) completaron el tratamiento programado, en 1 (1,49%) caso se suspendió por toxicidad, en otro caso por hospitalización del paciente. En 21 casos (31,34%) no se dispone de información sobre el tratamiento con RT.

6.2.3 Toxicidad tratamiento sistémico

En las tablas 20, 21 y 22 se recogen las toxicidades hematológicas, digestivas y de otro tipo observadas con los regímenes más frecuentemente empleados en nuestra cohorte. En ellas se aprecia una mayor incidencia de trombocitopenia en los pacientes que recibieron QRT neoadyuvante con el esquema CROSS (42%) en comparación con aquellos tratados con QRT radical, independientemente del esquema de QT empleado (22,7%). Del mismo modo, la neutropenia parece ser más frecuente en la QRT neoadyuvante (43,28%) frente a la QRT radical (35,68%). La una incidencia de neutropenia febril fue superior en los pacientes tratados con C5F respecto a CROSS.

Tabla 20. CEE y de la UGE: Toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento en los regímenes más frecuentes

	QRT radical			QRT neoadyuvante		
	Global N=185 (%)	CROSS N=104 (%)	C5F N=55 (%)	Global N=67 (%)	CROSS N=50 (%)	C5F N=12 (%)
Anemia						
Cualquier grado	73 (39,46)	46 (44,23)	22 (40)	27 (40,3)	23 (46)	3 (25)
Grado ≥ 3	7 (3,78)	3 (2,88)	4 (7,27)	1 (1,49)	1 (2)	0 (0)
Neutropenia						
Cualquier grado	66 (35,68)	40 (38,46)	19 (34,55)	29 (43,28)	22 (44)	5 (41,67)
Grado ≥ 3	22 (11,89)	11 (10,58)	8 (14,55)	10 (14,93)	6 (12)	3 (25)
Neutropenia febril						
Cualquier grado	7 (3,78)	1 (0,96)	4 (7,27)	2 (2,99)	1 (2)	1 (8,33)
Grado ≥ 3	7 (3,78)	1 (0,96)	4 (7,27)	2 (2,99)	1 (2)	1 (8,33)
Trombocitopenia						
Cualquier grado	42 (22,7)	29 (27,88)	12 (21,82)	23 (34,33)	21 (42)	0 (0)
Grado ≥ 3	4 (2,16)	2 (1,92)	2 (3,64)	2 (2,99)	2 (4)	0 (0)

Tabla 21. CEE y de la UGE: Toxicidad digestiva relacionada con el tratamiento en los regímenes más frecuentes

	QRT radical			QRT neoadyuvante		
	Global N=185 (%)	CROSS N=104 (%)	C5F N=55 (%)	Global N=67 (%)	CROSS N=50 (%)	C5F N=12 (%)
Náuseas						
Cualquier grado	40 (21,62)	20 (19,23)	17 (30,91)	17 (25,37)	9 (18)	7 (58,33)
Grado ≥ 3	2 (1,08)	0 (0)	2 (3,64)	1 (1,49)	1 (2)	0 (0)
Vómitos						
Cualquier grado	26 (14,05)	15 (14,42)	10 (18,18)	12 (17,91)	6 (12)	6 (50)
Grado ≥ 3	4 (2,16)	2 (1,92)	2 (3,64)	1 (1,49)	1 (2)	0 (0)
Diarrea						
Cualquier grado	29 (15,68)	14 (13,46)	12 (21,82)	7 (10,45)	3 (6)	3 (25)
Grado ≥ 3	1 (0,54)	0 (0)	1 (1,82)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mucositis oral						
Cualquier grado	55 (29,73)	31 (29,81)	20 (36,36)	12 (17,91)	8 (16)	4 (33,33)
Grado ≥ 3	6 (3,24)	4 (3,85)	2 (3,64)	2 (2,99)	1 (2)	1 (8,33)
Hiperbilirrubinemia						
Cualquier grado	13 (7,03)	7 (6,73)	5 (9,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grado ≥ 3	1 (0,54)	1 (0,96)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Elevación transaminasas						
Cualquier grado	20 (10,81)	11 (10,58)	8 (14,55)	1 (1,49)	1 (2)	0 (0)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 22. CEE y de la UGE: Otras toxicidades relacionadas con el tratamiento en los regímenes más frecuentes

	QRT radical			QRT neoadyuvante		
	Global N=185 (%)	CROSS N=104 (%)	C5F N=55 (%)	Global N=67 (%)	CROSS N=50 (%)	C5F N=12 (%)
Fatiga						
Cualquier grado	70 (37,84)	43 (41,35)	23 (41,82)	24 (35,82)	12 (24)	10 (83,33)
Grado ≥ 3	5 (2,7)	3 (2,88)	2 (3,64)	2 (2,99)	1 (2)	1 (8,33)
Síndrome palmo-plantar						
Cualquier grado	7 (3,78)	3 (2,88)	4 (7,27)	1 (1,49)	1 (2)	0 (0)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica						
Cualquier grado	22 (11,89)	10 (9,62)	9 (16,36)	7 (10,45)	6 (12)	1 (8,33)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alopecia						
Cualquier grado	26 (14,05)	18 (17,31)	8 (14,55)	9 (13,43)	9 (18)	0 (0)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evento tromboembólico						
Cualquier grado	8 (4,32)	2 (1,92)	6 (10,91)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grado ≥ 3	1 (0,54)	0 (0)	1 (1,82)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Elevación creatinina						
Cualquier grado	13 (7,03)	8 (7,69)	5 (9,09)	3 (4,48)	3 (6)	0 (0)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fallo cardíaco						
Cualquier grado	4 (2,16)	2 (1,92)	2 (3,64)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grado ≥ 3	1 (0,54)	1 (0,96)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Por otro lado, las alteraciones digestivas (hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas y mucositis oral), así como la elevación de creatinina y los eventos tromboembólicos, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con QRT radical, independientemente del esquema de QT recibido.

Como se observa en las tablas 20 a 22, la mayoría de las toxicidades registradas fueron de grados bajos; sin embargo, cabe destacar que un 21,08% de los pacientes tratados con QRT radical y un 20,9% de los tratados con QRT neoadyuvante presentaron alguna toxicidad de grado 3-5, generalmente durante el primer mes de tratamiento.

Las toxicidades de grado ≥ 3 más frecuentes con el esquema CROSS fueron neutropenia, mucositis oral y trombocitopenia, mientras que con C5F destacaron la neutropenia, la neutropenia febril, la mucositis oral y la fatiga.

Asimismo, un 12,97% de los pacientes tratados con QRT radical y un 10,45% de aquellos con QRT neoadyuvante requirieron hospitalización debido a toxicidad asociada a la quimioterapia.

Independientemente de la aparición de toxicidades y de la necesidad o no de hospitalización, solo un pequeño porcentaje de pacientes experimentó retraso en la administración del tratamiento sistémico debido a complicaciones o toxicidad graves (1,62% en QRT radical y 2,99% en QRT neoadyuvante).

6.2.4 Tratamiento quirúrgico

Se han analizado variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico, como el porcentaje de realización de la cirugía del tumor primario (siempre que estuviera programada previamente), el tipo de abordaje quirúrgico y el grado de resección. En la Tabla 23 se recoge el porcentaje de pacientes en los que se llevó a cabo la cirugía. Cabe destacar que, en un 2,7% de los pacientes para quienes inicialmente se había planteado un abordaje radical, finalmente se realizó cirugía del tumor primario.

Tabla 23. CEE y de la UGE: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario

Cirugía del tumor primario	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	Global N=185 (%)	Global N=67 (%)	CROSS N=50 (%)	C5F N=12 (%)
Sí	5 (2,7)	39 (58,21)	27 (54)	9 (75)
No	180 (97,3)	28 (41,79)	23 (46)	3 (25)

Entre los pacientes en los que se había planteado un abordaje con QRT neoadyuvante, un 41,79% no fueron finalmente sometidos a la resección del tumor primario. En estos casos, resulta especialmente relevante analizar los motivos que llevaron a la no realización de la cirugía, los cuales se resumen en la Tabla 24. El motivo más frecuente fue el deterioro del estado clínico del paciente (46,43%), seguido de la progresión a distancia (17,86%) y el fallecimiento (14,29%).

En la misma tabla se recogen también los motivos basales por los que se desestimó la cirugía en los pacientes tratados con QRT radical. Las principales causas fueron la irresecabilidad tumoral (53,33%) y la falta de idoneidad del paciente para la cirugía (29,44%).

Tabla 24. CEE y de la UGE: Motivo para la no realización de la cirugía

Motivo para la no realización de la cirugía	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	Global N=180 (%)	Global N=28 (%)	CROSS N=23 (%)	C5F N=3 (%)
Considerado irresecable	96 (53,33)			
Progresión local antes de la cirugía	23 (12,78)	6 (21,43)	6 (26,09)	
Progresión a distancia	5 (2,78)	5 (17,86)	3 (13,04)	1 (33,33)
Paciente no idóneo para cirugía	53 (29,44)	13 (46,43)	10 (43,48)	2 (66,67)
Toxicidad del tratamiento neoadyuvante	3 (1,67)			
Muerte		4 (14,29)	4 (17,39)	

En las tablas 25, 26 y 27 se detallan tanto el abordaje quirúrgico como el tipo de cirugía y la extensión de la linfadenectomía realizada. Entre los pacientes que recibieron QRT neoadyuvante, el 48,72% fueron intervenidos por vía laparoscópica y el 23,08% mediante abordaje combinado. En cuanto al tipo de cirugía, el 69,23% fueron sometidos a esofagectomía transtorácica, el 17,95% a esofagogastrectomía y el 12,82% a esofagectomía transhiatal. En cuanto a la linfadenectomía, en los tumores de localización proximal y media, los grupos ganglionares más frecuentemente resecaos fueron los paraesofágicos (36,36%) y paratraqueales (36,36%).

Cabe destacar que en un 22,73% de los casos no se realizó resección de ningún ganglio cervical. En cuanto a los tumores de localización distal o de la UGE, se realizaron principalmente linfadenectomías D1+ (35,29%), D1 (23,53%) o D2 (23,53%).

Tabla 25. CEE y de la UGE: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Abordaje quirúrgico	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	N=5 (%)	Global N=39 (%)	CROSS N=27 (%)	C5F N=9 (%)
Abierta		7 (17,95)	5 (18,51)	2 (22,22)
Laparoscópica	3 (60)	19 (48,72)	13 (48,15)	3 (33,33)
Combinada	2 (40)	9 (23,08)	6 (22,22)	3 (33,33)
Robótica		4 (10,26)	3 (11,11)	1 (11,11)

Tabla 26. CEE y de la UGE: Tipo de cirugía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Tipo de cirugía	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	N=5 (%)	Global N=39 (%)	CROSS N=27 (%)	C5F N=9 (%)
Esofagectomía transtorácica	2 (40)	27 (69,23)	17 (62,96)	7 (77,78)
Esofagectomía transhiatal	3 (60)	5 (12,82)	3 (11,11)	2 (22,22)
Esofagogastrrectomía		7 (17,95)	7 (25,93)	

Tabla 27. CEE y de la UGE: Extensión de la linfadenectomía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario en base a la localización tumoral y el tipo de tratamiento recibido

Extensión linfadenectomía	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	N=5	Global N=39	CROSS N=27	C5F N=9
Esófago proximal y medio	N=3	N=22	N=14	N=6
Ganglios cervicales				
<i>Superficial</i>	1 (33,33)	0	0	0
<i>Paraesofágico</i>	2 (50)	8 (36,36)	5 (35,71)	1 (16,67)
<i>No especificado</i>	1 (33,33)	6 (27,27)	4 (28,57)	2 (33,33)
<i>Ninguno</i>	0	5 (22,73)	3 (21,43)	2 (33,33)
Ganglios torácicos				
<i>Paraesofágico torácico superior</i>	0	3 (13,64)	2 (14,29)	0
<i>Paratraqueal (recurrente, traqueobronquial)</i>	1 (33,33)	8 (36,36)	7 (50)	0
<i>Subcarinal</i>	0	2 (9,09)	2 (14,29)	0
<i>Paraesofágico torácico medio</i>	0	4 (18,18)	2 (14,29)	2 (33,33)
<i>Bronquial principal</i>	0	1 (4,55)	1 (7,14)	0
<i>Paraesofágico torácico inferior</i>	0	3 (13,64)	2 (14,29)	1 (16,67)
<i>No especificado</i>	1 (33,33)	6 (27,27)	4 (28,57)	2 (33,33)
<i>Ninguno</i>	0	2 (9,09)	1 (7,14)	1 (16,67)
Esófago distal y UGE	N=2	N=17	N=13	N=3
D0	1 (50)	2 (11,76)	1 (7,69)	
D1	1 (50)	4 (23,53)	2 (15,38)	2 (66,67)
D1+		6 (35,29)	5 (38,46)	1 (33,33)
D2		4 (23,53)	4 (30,77)	
D3		1 (5,88)	1 (7,69)	

Independientemente del abordaje quirúrgico empleado, se logró una resección completa del tumor primario (R0) en el 97,44% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y en el 100% de aquellos con QRT radical (Tabla 28).

Tabla 28. CEE y de la UGE: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Grado de resección	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	N=5 (%)	Global N=39 (%)	CROSS N=27 (%)	C5F N=9 (%)
R0	5 (100)	38 (97,44)	27 (100)	8 (88,89)
R1		1 (2,56)		1 (11,11)

6.2.5 Complicaciones del tratamiento quirúrgico

En la Tabla 29 se detallan las complicaciones posquirúrgica observada según el abordaje terapéutico y el esquema de QT empleado. Entre los pacientes tratados con QRT neoadyuvante, el 28,21% presentó derrame pleural y el 23,08% dehiscencia de la anastomosis.

Tabla 29. CEE y de la UGE: Principales complicaciones posquirúrgicas según el abordaje y tratamiento sistémico recibido

Complicaciones posquirúrgicas	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	N=5 (%)	Global N=39 (%)	CROSS N=27 (%)	C5F N=9 (%)
Dehiscencia anastomosis	2 (40)	9 (23,08)	5 (18,52)	4 (44,44)
Complicación herida quirúrgica	2 (40)	4 (10,26)	0 (0)	4 (44,44)
Neumonía	2 (40)	6 (15,38)	2 (7,41)	4 (44,44)
Absceso	1 (20)	1 (2,56)	1 (3,7)	0 (0)
Sepsis	1 (20)	4 (10,26)	1 (3,7)	3 (33,33)
Otra infección complicada	0 (0)	5 (12,82)	3 (11,11)	2 (22,22)
Derrame pleural/complicaciones	0 (0)	11 (28,21)	7 (25,93)	3 (33,33)
Oclusión intestinal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evento tromboembólico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Complicación hemorrágica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Complicación médica	1 (20)	7 (17,95)	5 (18,52)	2 (22,22)
Otro	1 (20)	11 (30,56)	7 (29,17)	3 (33,33)

En la Tabla 30 se recoge el grado de la complicación posquirúrgica más grave registrada en estos pacientes: el 28,21% no presentó complicaciones, el 20,51% presentó complicaciones leves y el 28,21% moderadas.

Tabla 30. CEE y de la UGE: Grado de la complicación posquirúrgica más grave según el abordaje y tratamiento sistémico recibido

Grado de la complicación posquirúrgica más grave	QRT radical	QRT neoadyuvante		
	N=5 (%)	Global N=39 (%)	CROSS N=27 (%)	C5F N=9 (%)
Sin complicaciones	1 (20)	11 (28,21)	9 (33,33)	1 (11,11)
Leve	1 (20)	8 (20,51)	6 (22,22)	1 (11,11)
Moderada	2 (40)	11 (28,21)	7 (25,93)	3 (33,33)
Severa	1 (20)	8 (20,51)	4 (14,81)	4 (44,44)
Letal				
No disponible		1 (2,56)	1 (3,70)	

Cabe destacar, además, que 8 pacientes (20,51%) tratados con QRT neoadyuvante y 2 pacientes (40%) con QRT radical que fueron sometidos a cirugía requirieron reintervención debido a complicaciones. La mortalidad a los 30 días fue del 5,13% (n=2) en los pacientes con QRT neoadyuvante y del 20% (n=1) en aquellos con QRT radical.

6.2.6 Efectividad

En la Tabla 31 se recoge el grado de GRT observado en los pacientes sometidos a cirugía tras QRT neoadyuvante. Destaca que un 51,28% presentaron una respuesta patológica completa, sin evidencia de tumor residual en la pieza quirúrgica.

Tabla 31. CEE y de la UGE: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante.

Grado de regresión tumoral	Global N=39 (%)	CROSS N=27 (%)	C5F N=9 (%)
1a: Sin tumor residual	20 (51,28)	16 (59,26)	3 (33,33)
1b: <10% tumor residual	3 (7,69)	3 (11,11)	
2: 10-50% tumor residual	12 (30,77)	6 (22,22)	5 (55,56)
3: >50% tumor residual	2 (5,13)	1 (3,70)	1 (11,11)
No disponible	2 (5,13)	1 (3,70)	

La mediana de seguimiento fue de 16,0 meses (rango: 8,6-31,3) y la media de seguimiento de 25,9 meses (IC95%: 22,7-29,0).

En el momento del análisis, se habían registrado 198 eventos de progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes con CEE y UGE, lo que representa el 64,71% de los casos estudiados. La mediana de supervivencia libre de progresión o enfermedad (SLP-E) fue de 13,8 meses (IC95%: 10,6-18,7).

La Tabla 32 resume el patrón de recaída en función del abordaje y esquema de QT recibido. Más de la mitad de los pacientes no progresaron durante el tiempo de seguimiento. La progresión se dio generalmente a nivel local, en un 21,08% de los pacientes con QRT radical y en un 16,42% de los que recibieron QRT neoadyuvante. También fue frecuente la recaída mixta, local y a distancia, que se observó en el 11,89 y 14,93% de los pacientes, respectivamente.

Tabla 32. CEE y de la UGE: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado

Recaída	QRT radical			QRT neoadyuvante		
	Global N=185 (%)	CROSS N=104 (%)	C5F N=55 (%)	Global N=67(%)	CROSS N=50 (%)	C5F N=12 (%)
Local	39 (21,08)	26 (25)	8 (14,55)	11 (16,42)	9 (18)	1 (8,33)
A distancia	17 (9,19)	9 (8,65)	4 (7,27)	5 (7,46)	2 (4)	2 (16,67)
Mixta	22 (11,89)	8 (7,96)	11 (20)	10 (14,93)	8 (16)	1 (8,33)
Sin progresión	107 (57,84)	61 (58,65)	32 (58,18)	41 (61,19)	31 (62)	8 (66,67)

Asimismo, se documentaron 174 fallecimientos (56,86% de la población analizada), con una mediana de SG de 20,9 meses (IC95%: 18,1-27,4).

Para analizar la evolución temporal de los eventos, se emplearon curvas de Kaplan-Meier estratificadas según el estadio tumoral, representadas en las figuras 8 y 9 para SG y SLP-E, respectivamente. Estas curvas muestran la variación de la progresión de la enfermedad y la mortalidad a lo largo del tiempo según el estadio TNM, incluyendo el número de pacientes en riesgo al inicio de cada intervalo.

En ambas figuras se observa un aumento de la supervivencia en los estadios más precoces de la enfermedad, tanto en términos de SG como de SLP-E. La mediana de SG varió desde 11,8 meses (IC95%: 9,8-19,5) en los pacientes con estadio IVA hasta 39,8 meses (IC95%: 24,0-NA) en estadio I (Tabla 33).

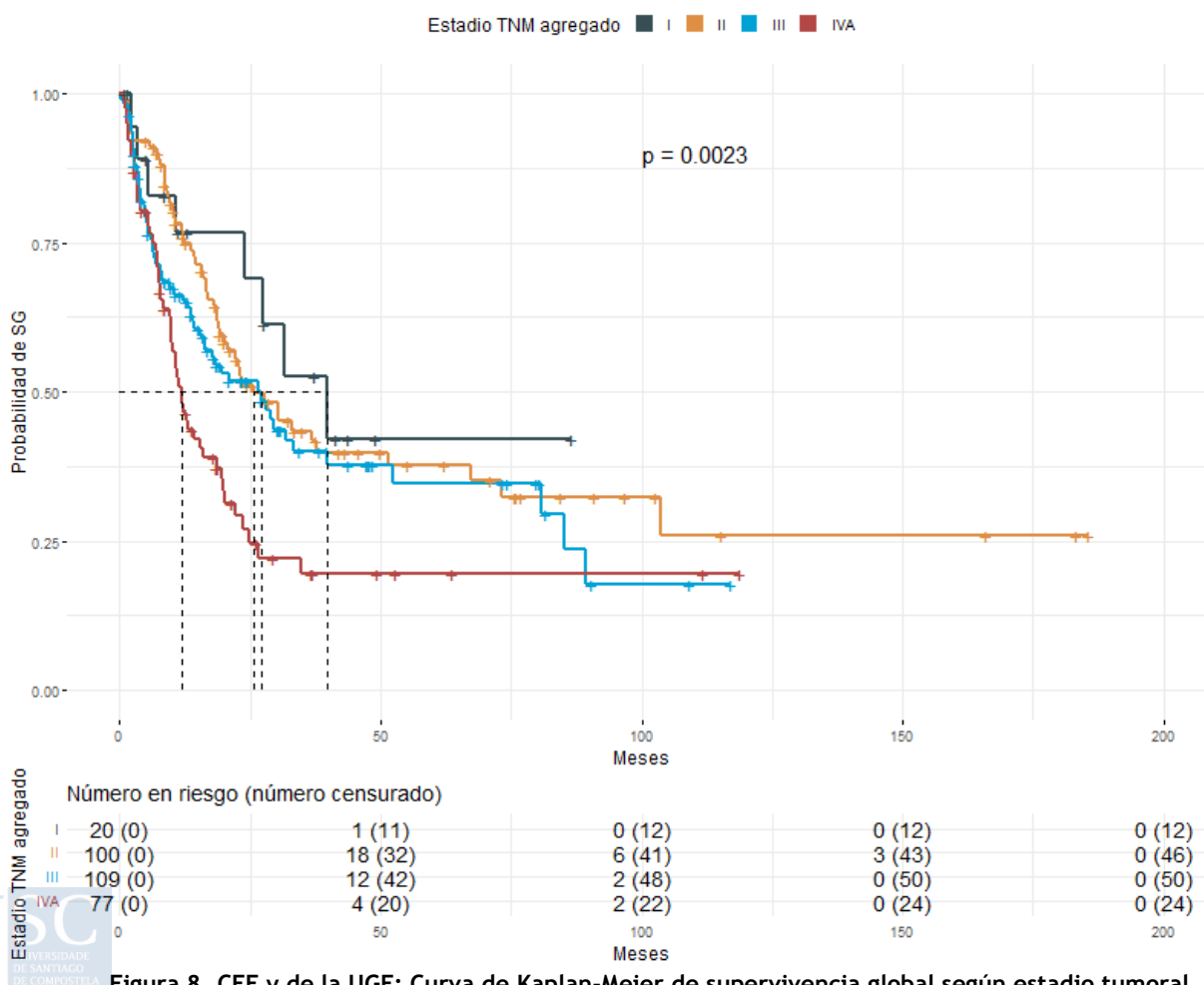


Figura 8. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral

Tabla 33. CEE y de la UGE: SLP-E y SG según estadio tumoral

Estadio tumoral	N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
I	20	24,0 (18,7-NA)	39,8 (24,0-NA)
II	100	18,9 (15,4-37,8)	25,7 (20,0-67,3)
III	109	11,0 (8,0-20,1)	27,2 (16,2-52,4)
IVA	77	7,7 (6,3-11,8)	11,8 (9,8-19,5)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad;
SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

En términos de SLP-E también podemos observar este aumento de la supervivencia en estadios inferiores de la enfermedad, obteniéndose medianas de SLP-E de 7,7 meses (IC95%: 6,3-11,8) en estadio IVA y de hasta 24,0 meses (IC95%: 18,7-NA) en estadio I.

El estadio tumoral mostró diferencias estadísticamente significativas tanto para la SG ($p=0,0023$) como para la SLP-E ($p=0,0011$).

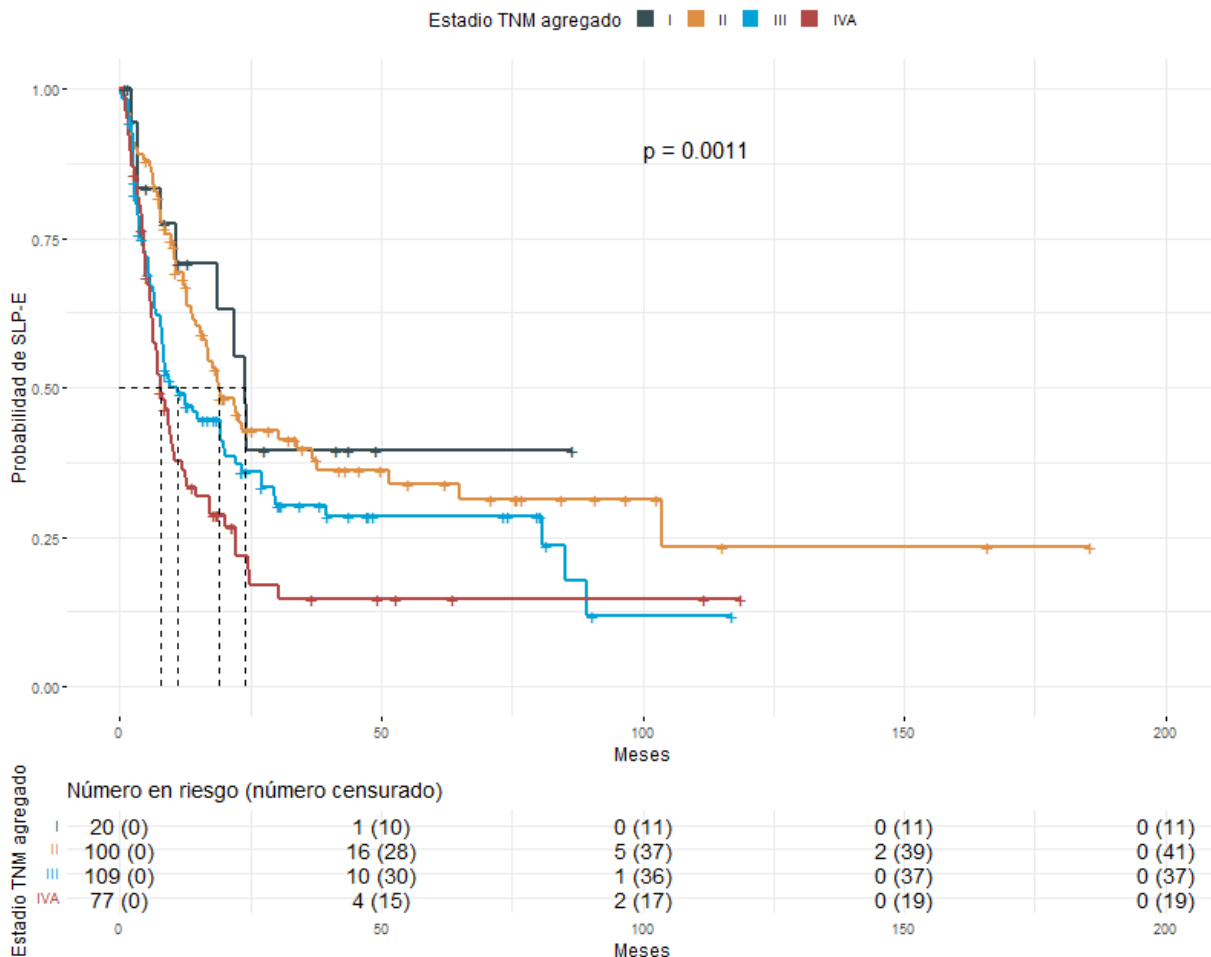


Figura 9. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad según estadio tumoral

Se compararon las medianas de SG y SLP-E según los dos abordajes terapéuticos más frecuentemente utilizados (QRT radical y QRT neoadyuvante). Aunque se observaron diferencias entre los regímenes de tratamiento (Tabla 34), la aplicación del test de log-rank no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con valores de p de 0,091

para SLP-E y 0,078 para SG. Estos resultados indican que, en el momento del análisis, no se disponía de evidencia concluyente que respaldara la existencia de diferencias relevantes en SG o SLP-E en función del abordaje terapéutico.

Se ha realizado también un análisis de supervivencia teniendo en cuenta no solo el abordaje empleado sino también el esquema de QT, las medianas de SLP-E y SG se presentan en la Tabla 34 y la representación gráfica empleando Kaplan-Meier, en la Figura 10 y Figura 11. Aunque se observan diferencias en términos de SG y SLP-E entre los diferentes regímenes de tratamiento, esta diferencia no es estadísticamente significativa, mostrando un p valor de 0,37 para la SG y 0,17 para la SLP-E.

Tabla 34. CEE y de la UGE: SLP-E y SG según abordaje terapéutico y esquema QT empleado

Abordaje	Esquema QT	N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
QRT radical	Global	185	12,4 (9,7-17,0)	19,2 (16,1-27,2)
	CROSS	104	11,8 (8,3-17,3)	18,5 (14,6-29,0)
	C5F	55	12,3 (8,5-39,5)	23,6 (12,3-80,9)
QRT neoadyuvante	Global	67	19,3 (12,2-NA)	33,0 (19,8-NA)
	CROSS	50	17,1 (8,6-NA)	22,8 (16,6-NA)
	C5F	12	27,1 (17,7-NA)	33,2 (33,0-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad;
SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

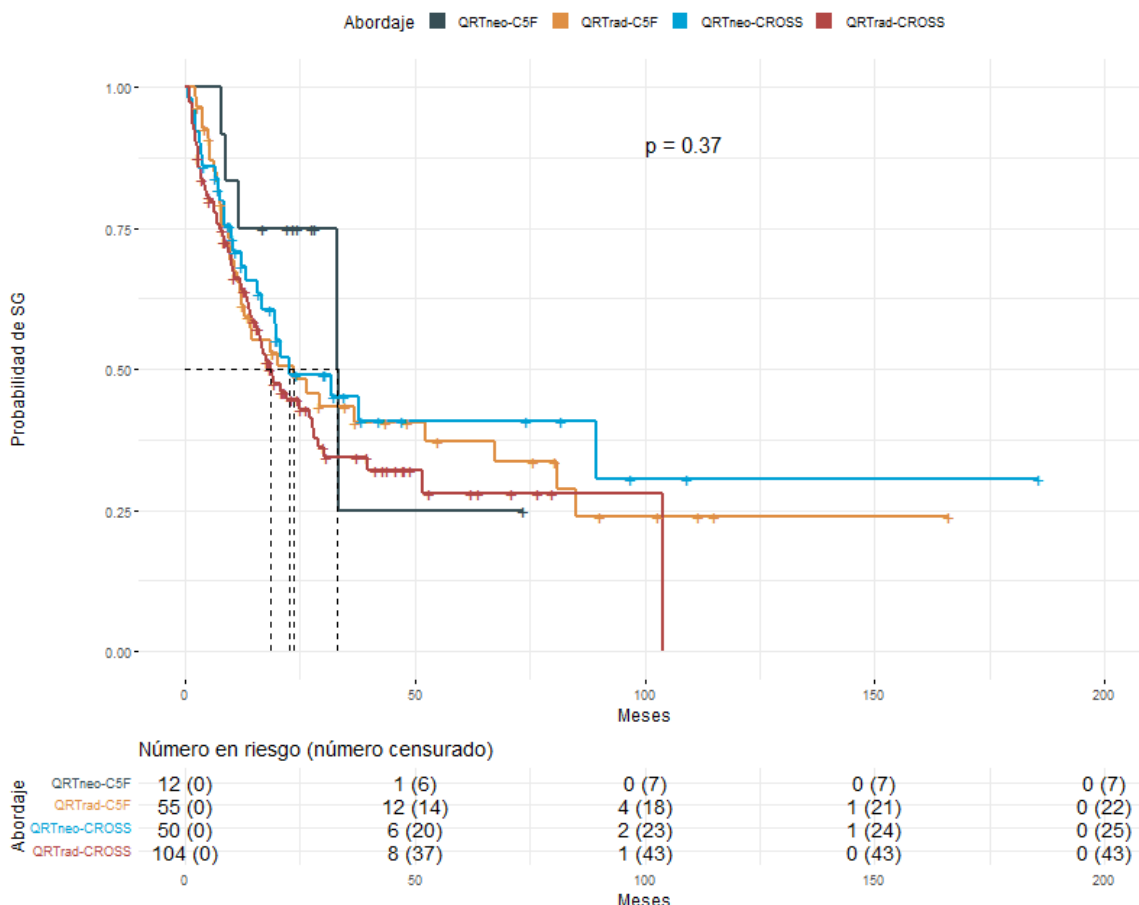


Figura 10. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje y esquema de QT empleado

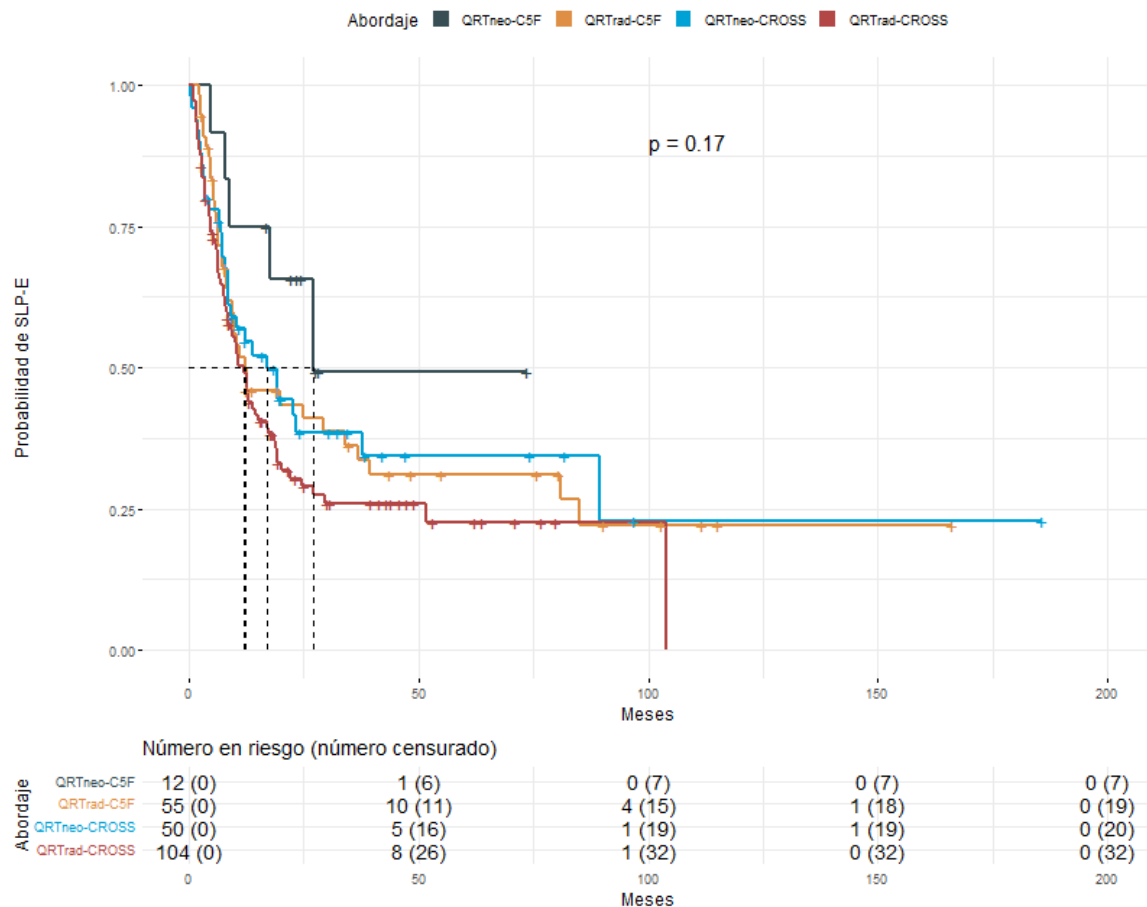


Figura 11. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje y esquema de QT empleado

6.2.7 Desarrollo del modelo pronóstico

Para la elaboración del modelo pronóstico, se realizó inicialmente una comparación descriptiva de los diferentes regímenes empleados en el abordaje del cáncer localizado de esófago y UGE de histología escamosa, a partir de la cual se identificaron los factores asociados al pronóstico en nuestra cohorte.

Posteriormente, se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para SG. Este análisis identificó varios factores relacionados con peor pronóstico:

- Peor estado funcional ECOG (HR 2,16; IC95%: 1,15-4,06; p=0,0163)
- Estadios tumorales más avanzados (HR 1,3; IC95%: 1,09-1,55; p=0,0033)
- No realización de cirugía (HR 2,59; IC95%: 1,46-4,6; p=0,0012)

Por el contrario, se asociaron a mejor pronóstico la localización tumoral en esófago proximal (HR 0,68; IC95%: 0,47-0,97; p=0,0345) y el empleo de esquemas basados en C5F (HR 0,62; IC95%: 0,42-0,91; p=0,0152).

Los resultados completos del análisis se presentan en la Tabla 35 y la Figura 12.

Tabla 35. CEE y de la UGE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG

Variable	HR	IC95%	p valor
Sexo			
Masculino	Ref.		
Femenino	1,09	0,75 - 1,58	0,6606
Edad			
<65	Ref.		
>65	0,83	0,6 - 1,14	0,2449
ECOG			
ECOG 0	Ref.		
ECOG 1	1,21	0,85 - 1,73	0,2954
ECOG >= 2	2,16	1,15 - 4,06	0,0163 *
IMC			
Bajo peso/normal			
Sobrepeso	0,8	0,56 - 1,16	0,2422
Obesidad	0,71	0,4 - 1,25	0,2324
Localización			
Esófago medio			
Esófago distal y UGE	1,16	0,78 - 1,73	0,4715
Esófago proximal	0,68	0,47 - 0,97	0,0345 *
Estadaje			
	1,3	1,09 - 1,55	0,0033 *
Esquema de QT			
CROSS	Ref.		
C5F	0,62	0,42 - 0,91	0,0152 *
Esquemas alternativos	1,01	0,7 - 1,47	0,947
Cirugía			
Cirugía con tumor residual	Ref.		
Cirugía sin tumor residual	0,35	0,12 - 1,07	0,0663
No cirugía	2,59	1,46 - 4,6	0,0012 *

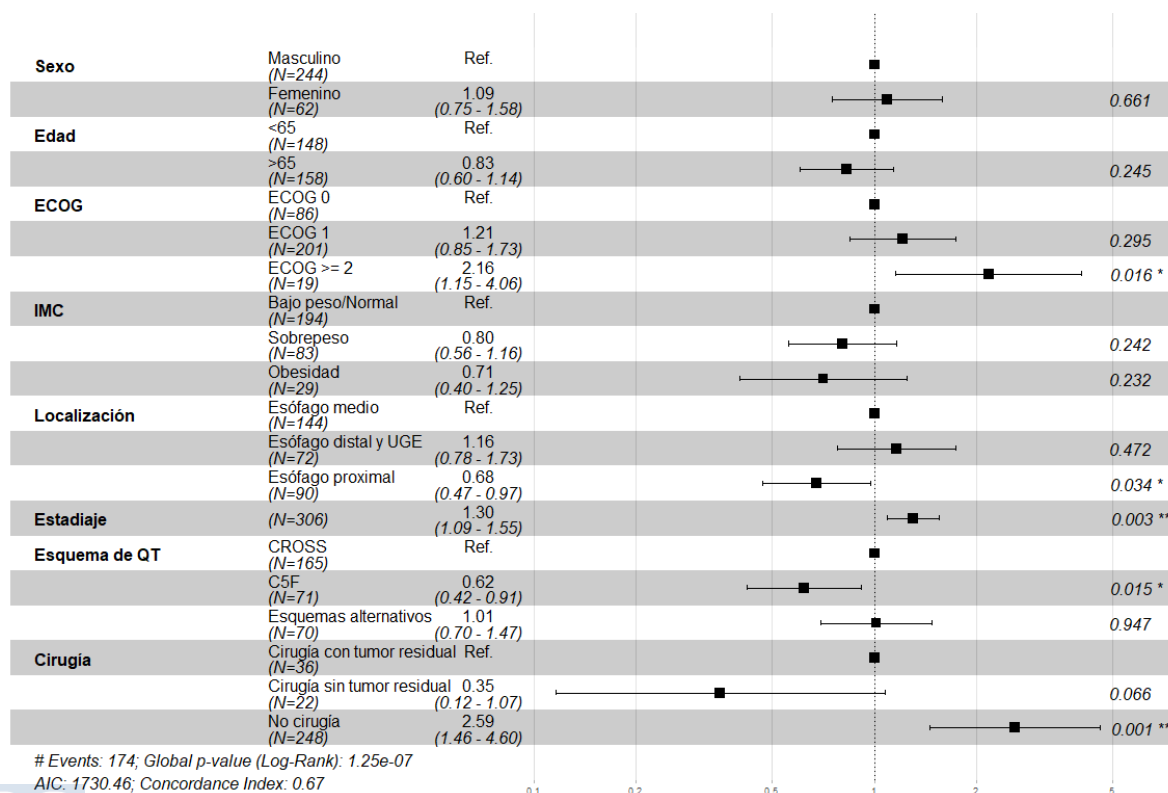


Figura 12. CEE y de la UGE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG

6.3 ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

6.3.1 Características basales

La población de pacientes con ACE está compuesta por 230 casos. En las tablas 36 a 38, además de las características basales generales de nuestra población, se ha realizado un análisis de los subgrupos más frecuentes en cuanto al abordaje terapéutico y esquema de quimioterapia empleado.

Un 43,48% de los pacientes recibieron QRT neoadyuvante, siendo en este grupo los esquemas CROSS y los basados en cisplatino y 5-FU los más empleados (67 y 20% respectivamente). Un 24,78% recibieron QT perioperatoria, recibiendo en su mayoría (52,63%) el esquema FLOT.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 63,2 años en la población general. Sin embargo, esta fue de 58,7 años en los pacientes que recibieron QT perioperatoria y de 62,4 años en aquellos tratados con QRT neoadyuvante. Un 89,13% de los casos eran varones, no observándose diferencias significativas entre los diferentes grupos de tratamiento.

En lo referente al estado general de los pacientes, un 60 y 34,78% presentaban ECOG 1 y 0, respectivamente. Además, un 57,83% no presentaban ninguna comorbilidad del índice de comorbilidad de Charlson y un 25,22% solo una.

Tabla 36. ACE: Características basales de los pacientes

Abordaje	Total N=230 (%)	QRT Neoadyuvante			QT Perioperatoria	
		N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	Cisplatino + 5FU N=20 (%)	N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Edad						
Mediana (años)	63,2	62,4	61,6	61,7	58,7	59,5
RIC	55,1-70,7	55,8-69,9	54,8-69,8	55,5-66,9	50,7-66,6	50,9-67,8
Sexo, masculino	205 (89,13)	89 (89)	60 (89,55)	18 (90)	50 (87,72)	26 (86,67)
Estado general ECOG						
0	80 (34,78)	36 (36)	25 (37,31)	7 (35)	27 (47,37)	15 (50)
1	138 (60)	63 (63)	42 (62,69)	12 (60)	30 (52,63)	15 (50)
2	11 (4,78)	1 (1)		1 (5)		
3						
4	1 (0,43)					
Comorbilidades del índice de Charlson						
0	133 (57,83)	56 (56)	43 (64,18)	7 (35)	39 (68,42)	19 (63,33)
1	58 (25,22)	26 (26)	12 (17,91)	9 (45)	12 (21,05)	9 (30)
2	26 (11,3)	12 (12)	7 (10,45)	4 (20)	6 (10,53)	2 (6,67)
≥ 3	13 (5,65)	6 (6)	5 (7,46)			
IMC						
Mediana (kg)	26,4	26,1	26,1	25,5	26,8	26,9
RIC	23,1-29,4	23,9-29,7	23,1-29,6	23,6-29,5	22,2-29,8	22,2-30,3

Abreviaturas: ECOG: calidad de vida según la escala Eastern Cooperative Oncology Group;

RIC: rango intercuartílico

Tabla 37. ACE: Características basales del tumor

Abordaje Esquema	Total N=230 (%)	QRT Neoadyuvante			QT Perioperatoria	
		N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	Cisplatino + 5FU N=20 (%)	N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Localización tumor primario						
Esófago proximal	4 (1,74)	1 (1)	1 (1,49)			
Esófago medio	16 (6,96)	10 (10)	6 (8,96)	1 (5)		
Esófago distal	210 (91,3)	89 (89)	60 (89,55)	19 (95)	57 (100)	30 (100)
Estadio T						
Tx	20 (8,7)	8 (8)	3 (4,48)	2 (10)	3 (5,26)	3 (10)
T1a	7 (3,04)	1 (1)	1 (1,49)			
T1b	7 (3,04)	3 (3)	3 (4,48)			
T2	33 (14,35)	15 (15)	11 (16,42)	3 (15)	8 (14,04)	4 (13,33)
T3	135 (58,7)	59 (59)	40 (59,7)	12 (60)	38 (66,67)	19 (63,33)
T4a	27 (11,74)	13 (13)	9 (13,43)	3 (15)	8 (14,04)	4 (13,33)
T4b	1 (0,43)	1 (1)			17 (9,19)	8 (7,69)
Estadio N						
NX	15 (6,52)	9 (9)	4 (5,97)	1 (5)	4 (7,02)	1 (3,33)
N0	75 (32,61)	29 (29)	22 (32,84)	5 (25)	11 (19,3)	8 (26,67)
N1	106 (46,09)	43 (43)	29 (43,28)	9 (45)	32 (56,14)	16 (53,33)
N2	22 (9,57)	14 (14)	8 (11,94)	5 (25)	5 (8,77)	2 (6,67)
N3	12 (5,22)	5 (5)	4 (5,97)		5 (8,77)	3 (10)
Estadio TNM agregado						
I	13 (5,65)	2 (2)	2 (2,99)			
IIA	8 (3,48)	7 (7)	4 (5,97)	1 (5)	1 (1,75)	1 (3,33)
IIB	19 (8,26)	68 (68)	6 (8,96)	1 (5)	2 (6,51)	1 (3,33)
III	159 (69,13)	17 (17)	44 (65,67)	14 (70)	44 (77,19)	23 (76,67)
IVA	31 (13,48)		11 (16,42)	4 (20)	10 (17,54)	5 (16,67)
Grado Histológico						
1	40 (17,39)	18 (18)	12 (17,91)	4 (20)	4 (7,02)	1 (3,33)
2	69 (30)	28 (28)	23 (34,33)	4 (20)	14 (24,56)	6 (20)
3	37 (16,09)	18 (18)	8 (11,94)	5 (25)	15 (26,32)	7 (23,33)
Desconocido	84 (36,52)	36 (36)	24 (35,82)	7 (35)	24 (42,11)	16 (53,33)
Clasificación de Lauren						
Intestinal	58 (25,22)	29 (29)	20 (29,85)	8 (40)	14 (24,56)	8 (26,67)
Difuso	14 (6,09)	6 (6)	2 (2,99)	3 (15)	6 (10,53)	3 (10)
Mixto	8 (3,48)	5 (5)	3 (4,48)	1 (5)	2 (3,51)	1 (3,33)
No disponible	150 (65,22)	60 (60)	42 (62,69)	8 (40)	35 (61,4)	18 (60)
Células en anillo de sello						
No	85 (36,96)	38 (38)	25 (37,31)	7 (35)	20 (35,09)	11 (36,67)
<50%	10 (4,35)	4 (4)	3 (4,48)	1 (5)	1 (1,75)	1 (3,33)
>= 50%	4 (1,74)	3 (3)	1 (1,49)	2 (10)	1 (1,75)	
Porcentaje desconocido	12 (5,22)	7 (7)	5 (7,46)		3 (5,26)	2 (6,67)
No disponible	119 (51,74)	48 (48)	33 (49,25)	10 (50)	32 (56,14)	16 (53,33)
Linitis plástica						
No	229 (99,57)	99 (99)	66 (98,51)	20 (100)	57 (100)	30 (100)
Sí	1 (0,43)	1 (1)	1 (1,49)			
Sobreexpresión de HER2						
No	116 (50,43)	52 (52)	29 (43,28)	14 (70)	31 (54,39)	18 (60)
Sí (3+)	16 (6,96)	6 (6)	3 (4,48)	1 (5)	5 (8,77)	1 (3,33)
Sí (2+ y FISH +)	4 (1,74)	2 (2)	2 (2,99)			
No disponible	94 (40,87)	40 (40)	33 (49,25)	5 (25)	21 (36,84)	11 (36,67)

La mayoría de los pacientes incluidos en la cohorte (91,3%) presentaban un adenocarcinoma con localización distal en el esófago (Tabla 37). En contraste, las localizaciones en esófago medio y proximal fueron considerablemente menos frecuentes, observándose en el 6,96% y el 1,74% de los casos, respectivamente. Cabe señalar que el 100% de los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria presentaban tumores localizados exclusivamente en el esófago distal. De forma similar, esta localización también fue predominante (89%) entre los pacientes tratados con QRT neoadyuvante.

En cuanto al estadio TNM en el momento del diagnóstico, se observó una distribución predominante en T3 (58,7%), con afectación ganglionar N1 en el 46,09% de los casos y ausencia de enfermedad metastásica a distancia (M0) en la totalidad de los pacientes. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del estadio TNM entre los subgrupos globales, si bien sí se observaron discrepancias relevantes al analizar los grupos según el tratamiento recibido. En este sentido, el 77,19% de los pacientes tratados con QT perioperatoria presentaban un estadio clínico III al diagnóstico, mientras que entre aquellos que recibieron QRT neoadyuvante este porcentaje fue considerablemente menor (17%). En este último grupo, el estadio predominante fue el IIB, presente en el 68% de los casos.

Respecto al análisis histopatológico, el subtipo intestinal según la clasificación de Lauren se identificó en el 25,22% de los casos, mientras que el tipo difuso y el mixto fueron menos frecuentes, representando el 6,09% y el 3,48%, respectivamente. No obstante, en una proporción significativa de los pacientes (65,22%) no se disponía de esta clasificación. En relación con la presencia de células en anillo de sello, estas no se identificaron en el 36,96% de los casos, mientras que en el 51,74% la información no estaba disponible. La presencia de linitis plástica fue excepcional, documentándose únicamente en el 0,43% de los pacientes.

En lo que respecta a la sobreexpresión del receptor HER2, se observó positividad de tres cruces o dos cruces con FISH positivo en un 6,96% y un 1,74% de los casos, respectivamente. No obstante, esta información no estaba disponible en el 40,87% de la cohorte analizada.

Tabla 38. ACE: Datos de laboratorio basales

Abordaje	Total N=230 (%)	QRT Neoadyuvante			QT Perioperatoria	
		N=100 (%)	CROSS	Cisplatino + 5FU	N=57 (%)	FLOT
N=67 (%)	N=20 (%)		N=30 (%)			
Albúmina<LLN (3,4-5,4)	15/189 (7,94)	5/87 (5,75)	3/58 (5,17)	1/19 (5,26)	4/44 (9,09)	2/25 (8)
Bilirrubina>ULN (ULN=1,5)	6/204 (2,94)	3/91 (3,3)	0/62 (0)	2/18 (11,11)	2/52 (3,85)	2/29 (6,9)
FA>ULN (44-147)	8/196 (4,08)	3/88 (3,41)	3/58 (5,17)	0/19 (0)	3/47 (6,38)	3/25 (12)
LDH>ULN (105-333)	11/134 (8,21)	3/58 (5,17)	2/42 (4,76)	0/6 (0)	1/30 (3,33)	1/17 (5,88)
Hb<12 (12-15)	37/223 (16,59)	13/99 (13,13)	10/67 (14,93)	1/20 (5)	5/54 (9,26)	2/30 (6,67)
RNL<4	161/216 (74,54)	75/94 (79,79)	54/62 (87,1)	14/20 (70)	39/54 (72,22)	22/30 (73,33)
CEA>5	37/163 (22,70)	18/73 (24,66)	12/49 (24,49)	3/16 (18,75)	11/45 (24,44)	7/24 (29,17)
Plaquetas>ULN (450000)	6/222 (2,70)	2/98 (2,04)	2/66 (3,03)	0/20 (0)	2/54 (3,7)	1/30 (3,33)
Neutrófilos>ULN (6600)	44/218 (20,18)	15/96 (15,62)	6/64 (9,38)	6/20 (30)	15/54 (27,78)	7/30 (23,33)

Abreviaturas: LLN: límite inferior normal; ULN: límite superior normal; FA: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa; Hb: hemoglobina; RNL: cociente neutrófilos-linfocitos, CEA: antígeno carcinoembrionario

El análisis de los parámetros analíticos basales (Tabla 38) evidenció que el 74,54% de los pacientes presentaban un RNL inferior a 4, marcador vinculado en diversas series con mejor pronóstico oncológico. En cuanto a la cifra de neutrófilos, un 20,18% de los pacientes presentaban valores por encima del límite superior de la normalidad ($>6.600/\mu\text{L}$), mientras que la trombocitosis fue infrecuente, observándose solo en el 2,70% de los casos. Por otro lado, la presencia de anemia ($\text{Hb} < 12 \text{ g/dL}$) fue un hallazgo frecuente, identificándose en el 16,59% de la cohorte global. Esta alteración fue similar en los distintos grupos terapéuticos.

En relación con los marcadores tumorales, el 22,70% de los pacientes presentaban elevación del antígeno carcinoembrionario ($\text{CEA} > 5 \text{ ng/mL}$).

El análisis de los síntomas al diagnóstico (Tabla 39) mostró que el 75,65% de los pacientes presentaban disfagia, el 51,74% referían pérdida de peso y el 30,43% dolor local. Asimismo, un 46,96% de los pacientes se encontraban en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en el momento del diagnóstico.

Tabla 39. ACE: Síntomas al diagnóstico de los pacientes

Síntomas al diagnóstico	N=230 (%)
Uso de IBPs al diagnóstico	108 (46,96)
Complicación aguda severa al diagnóstico	8 (3,48)
Pérdida de peso	119 (51,74)
Mediana pérdida de peso	8kg (Rango: 5-10kg)
Desconocido	16 (6,96)
Disfagia	174 (75,65)
Desconocido	1 (0,43)
Emesis	36 (15,65)
Desconocido	3 (1,3)
Sangrado	
No	205 (89,13)
Deficiencia de hierro sin sangrado	16 (6,96)
Sangrado tumoral que requiere transfusión	6 (2,61)
Sangrado tumoral con inestabilidad hemodinámica	1 (0,43)
Desconocido	2 (0,87)
Dolor local	70 (30,43)
Desconocido	5 (2,17)
Síntomas relacionados con la anemia	20 (8,7)
Desconocido	3 (1,3)

Abreviaturas: IBP: inhibidores de la bomba de protones

En la tabla 40 se recogen las principales comorbilidades identificadas en la cohorte de pacientes con ACE. Las más frecuentes fueron la diabetes mellitus, presente en el 15,65% de los casos; la cardiopatía crónica, en el 14,35%; y la enfermedad pulmonar crónica, en el 12,61%.

Tabla 40. ACE: Principales comorbilidades al diagnóstico

Comorbilidades al diagnóstico	N=230 (%)
Cardiopatía crónica	33 (14,35)
Enfermedad vascular periférica	17 (7,39)
Evento tromboembólico previo	9 (3,91)
Paciente con tratamiento antitrombótico	
Prevención por fibrilación auricular u otras causas previas al diagnóstico	15 (6,52)
Prevención tras evento tromboembólico previo al diagnóstico	6 (2,61)
Enfermedad cerebrovascular	6 (2,61)
Demencia	2 (0,87)
Enfermedad pulmonar crónica	29 (12,61)
Enfermedad hepática crónica	15 (6,52)
Diabetes	36 (15,65)
Enfermedad renal crónica	9 (3,91)
VIH	1 (0,43)
Otras comorbilidades relevantes	
Hipertensión arterial	20 (8,7)
Dislipemia	7 (3,04)
Hipotiroidismo	2 (0,87)
Alcoholismo	4 (1,74)
Cáncer de cabeza y cuello	2 (0,87)
Cáncer de mama	1 (0,43)
Obesidad	3 (1,3)

Los procedimientos diagnósticos utilizados se resumen en la Tabla 41. La endoscopia digestiva alta fue realizada en el 99,57% de los pacientes, la TAC en el 95,65% y la PET-TAC en el 54,35%.

Tabla 41. ACE: Procedimientos diagnósticos llevados a cabo

Procedimientos diagnósticos	N=230 (%)
Endoscopia digestiva alta	229 (99,57)
Tomografía computarizada	220 (95,65)
Ecografía endoscópica	101 (43,91)
Tomografía de emisión de positrones	125 (54,35)
Broncoscopia	9 (3,91)
Examen otorrinolaringológico	
Normal	3 (1,3)
Anormal	
Laparoscopia diagnóstica	9 (3,91)

6.3.2 Tratamiento sistémico

El abordaje terapéutico más frecuentemente empleado en los pacientes con ACE fue la QRT neoadyuvante, administrada en el 43,48% de los casos, seguida de la QT perioperatoria, utilizada en el 24,78%. Otros esquemas terapéuticos, como la QRT radical, fueron menos comunes y se emplearon en el 18,26% de los pacientes.

La elección del tratamiento fue realizada, en la mayoría de los casos (83,92%), en el contexto de un comité de tumores multidisciplinar. En el 16,09% restante, la decisión terapéutica fue tomada directamente por el servicio de oncología. Los motivos que justificaron

la selección de un abordaje frente a otro se recogen en la Tabla 42. En ella se observa que la principal razón fue la existencia de un protocolo institucional establecido, que motivó el tratamiento en el 56,09% de los casos. Otras razones incluyeron la experiencia previa del clínico (11,74%), el estadio clínico del paciente (10,87%) y el mal estado general (9,57%).

Tabla 42. ACE: Motivo para la selección del abordaje terapéutico

Motivo para la selección del tratamiento	N=230 (%)
Protocolo del Servicio	129 (56,09)
Experiencia previa del médico	27 (11,74)
Estadio clínico	25 (10,87)
Mal estado general	22 (9,57)
Comorbilidades del paciente	18 (7,83)
Localización tumoral	8 (3,48)
Histología	1 (0,43)

Este estudio se centra en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y QT perioperatoria, al ser los abordajes más frecuentemente empleados en la cohorte analizada.

Entre los pacientes que recibieron QRT neoadyuvante, el esquema de QT más utilizado fue el protocolo CROSS, administrado en el 67% de los casos. Le siguieron en frecuencia los esquemas basados en cisplatino y 5-FU (CALGB 9781, FP3w y FP4w), que se agruparon para el análisis bajo la denominación C5F, representando en conjunto el 20% de los pacientes. El resto de los regímenes de QT empleados en este contexto se clasificaron como esquemas alternativos.

En cuanto a los adenocarcinomas tratados con QT perioperatoria, el esquema FLOT fue el más frecuente, utilizado en el 52,63% de los pacientes. Los demás regímenes administrados en este grupo se consideraron igualmente esquemas alternativos. La información detallada relativa a los distintos esquemas de QT empleados se encuentra resumida en la Tabla 43.

Tabla 43. ACE: Esquemas de QT empleados según el abordaje

Esquema de QT empleado	QRT neoadyuvante N=100 (%)	QT perioperatoria N=57 (%)
CROSS (carboplatino, paclitaxel)	67 (67)	1 (1,75)
FLOT	1 (1)	30 (52,63)
CALGB 9781 (cisplatino, 5-FU)	13 (13)	1 (1,75)
FOLFOX6 (5-FU bolo e infusión, oxaliplatino)	6 (6)	2 (3,51)
FP3w (5-FU, cisplatino cada 3 semanas)	4 (4)	1 (1,75)
FP4w (5-FU, cisplatino cada 4 semanas)	3 (3)	1 (1,75)
XP (capecitabina, cisplatino)	1 (1)	2 (3,51)
EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina)	1 (1)	5 (8,77)
CAPOX (capecitabina, oxaliplatino)		5 (8,77)
DOX (docetaxel, oxaliplatino, capecitabina)		4 (7,02)
DCX (docetaxel, cisplatino, capecitabina)		2 (3,51)
ECF (epirubicina, cisplatino, 5-FU)		2 (3,51)
FLO (5-FU infusión, leucovorin, oxaliplatino)		1 (1,75)
CALGB 80803 (FOLFOX)	1 (1)	
DC (docetaxel, cisplatino)	1 (1)	
CAPOX bisemanal modificado (capecitabina, oxaliplatino)	1 (1)	
Capecitabina	1 (1)	

El número de ciclos de tratamiento preoperatorio administrados según el abordaje, esquema y fármaco se resume en la Tabla 44. La mayoría de los pacientes recibió el número de ciclos considerados estándar en cada protocolo: cinco ciclos en el caso de QRT neoadyuvante con el esquema CROSS, dos ciclos en los esquemas agrupados como C5F, y cuatro ciclos en los pacientes tratados con quimioterapia perioperatoria según el esquema FLOT.

Tabla 44. ACE: Número de ciclos recibidos en base al abordaje, esquema QT y fármaco

	QRT neoadyuvante				QT perioperatoria		
	CROSS (N=67)		C5F (N=20)		FLOT (N=30)		
	Carboplatino	Paclitaxel	Cisplatino	5-FU	5-FU	Oxaliplatino	Docetaxel
1	1 (1,49)	2 (2,99)			1 (3,33)	1 (3,33)	1 (3,33)
2	8 (11,94)	7 (10,45)	10 (50)	10 (50)	1 (3,33)	1 (3,33)	1 (3,33)
3	2 (2,99)	2 (2,99)	8 (40)	8 (40)	2 (6,67)	2 (6,67)	2 (6,67)
4	7 (10,45)	6 (8,96)	2 (10)	2 (10)	19 (63,33)	20 (66,67)	19 (63,33)
5	34 (50,75)	35 (52,24)			5 (16,67)	5 (16,67)	5 (16,67)
≥ 6	14 (20,89)	14 (20,89)			2 (6,67)	1 (3,33)	2 (6,67)
NA	1 (1,49)	1 (1,49)			1 (3,33)	1 (3,33)	1 (3,33)

Abreviaturas: C5F: esquemas basados en cisplatino y 5-fluorouracilo;
NA: no disponible; 5-FU: 5-fluorouracilo

En la Figura 13 se recogen los motivos de suspensión del tratamiento preoperatorio, desglosados según el abordaje terapéutico, el esquema de quimioterapia y el fármaco administrado. En un porcentaje elevado de pacientes, comprendido entre el 77% y el 90%, se consideró que el tratamiento preoperatorio fue completado. La causa más frecuente de suspensión fue la aparición de toxicidad, que motivó la interrupción del tratamiento en un 7% a 10% de los casos, en función del fármaco empleado.

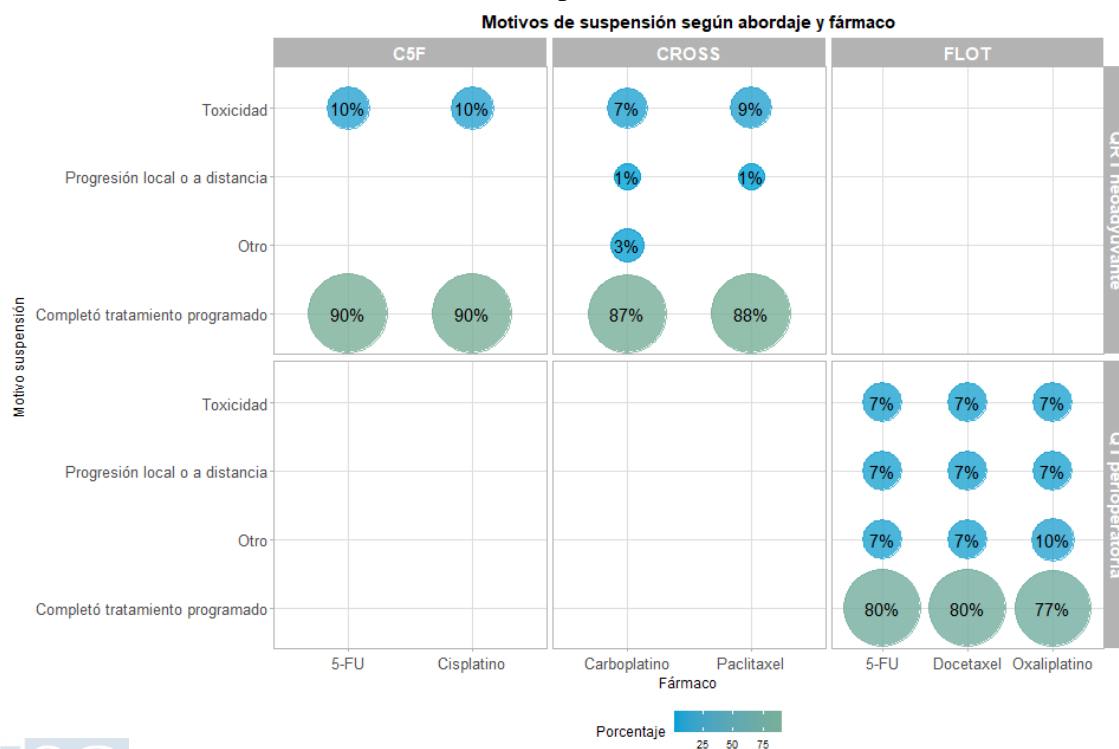


Figura 13. ACE: Motivos de suspensión del tratamiento preoperatorio según abordaje y fármaco

Cabe señalar que, entre los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria con el esquema FLOT, la progresión tumoral —tanto local como a distancia— fue un motivo de suspensión más frecuente (7%) en comparación con los pacientes tratados con QRT neoadyuvante bajo el esquema CROSS (1%) o con esquemas C5F (0%).

En los pacientes con QRT neoadyuvante, el tratamiento radioterápico se completó en un 97,33% (N=73) de los casos. En dos casos (2,67%) no se completó, por progresión local o a distancia (N=1) y en un caso (1,33%) por fallecimiento del paciente.

6.3.3 Tratamiento posoperatorio

La Tabla 45 resume el tratamiento posoperatorio recibido en cada uno de los subgrupos analizados. Entre los pacientes tratados con QRT neoadyuvante, en tres casos se modificó el tratamiento inicialmente previsto en función de los hallazgos histopatológicos postquirúrgicos, concretamente por la presencia de enfermedad residual (N=2) o afectación ganglionar (N=1). Estos pacientes recibieron QRT adyuvante (N=2) o quimioterapia perioperatoria al haberse dado QT neoadyuvante junto con RT y además, QT postoperatoria (N=1). Otros 14 pacientes (14%) de este grupo recibieron inmunoterapia adyuvante.

En el grupo de pacientes en los que se había planificado inicialmente tratamiento con QT perioperatoria, un 33,33% (N=19) no recibió tratamiento adyuvante tras la cirugía. Por otro lado, un 7,02% (N=4) recibió RT en combinación con QT en el periodo posoperatorio, motivado por afectación ganglionar (N=2), márgenes afectos (N=1) o toxicidad asociada a la quimioterapia neoadyuvante (N=1).

Tabla 45. ACE: Abordaje posoperatorio según el esquema preoperatorio

Tratamiento posoperatorio	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	C5F N=20 (%)	Global N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Ninguno	81 (81)	56 (83,58)	17 (85)	19 (33,33)	11 (36,67)
QT perioperatoria	1 (1)	1 (1,49)		34 (59,65)	16 (53,33)
QRT adyuvante	2 (2)	2 (2,99)		3 (5,26)	2 (6,67)
QT seguido de QRT				1 (1,75)	1 (3,33)
Inmunoterapia adyuvante	14 (14)	8 (11,94)	3 (15)		
No disponible	2 (2)				

Del total de pacientes que recibieron FLOT como esquema preoperatorio, el 50% (N=15) inició el tratamiento programado con FLOT adyuvante. De estos 15, todos (100%) completaron los ciclos de 5-FU y docetaxel, aunque dos pacientes no completaron los ciclos de oxaliplatino, uno debido a toxicidad y otro por otras causas no especificadas.

6.3.4 Toxicidad del tratamiento sistémico

Las toxicidades hematológicas, digestivas y de otro tipo asociadas a los principales regímenes de tratamiento sistémico se encuentran recogidas en las tablas 46, 47 y 48.

En relación con la toxicidad hematológica, las alteraciones más frecuentes fueron la anemia y la neutropenia. Ambas se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con QT perioperatoria, con incidencias en ambos casos del 50,88%, en comparación con los pacientes que recibieron QRT neoadyuvante, en quienes se registraron tasas del 34% y 28%, respectivamente, independientemente del esquema empleado.

Entre los pacientes tratados con QRT neoadyuvante, la incidencia de anemia y neutropenia fue superior en aquellos que recibieron esquemas agrupados como C5F (40% y 50%, respectivamente) frente a los tratados con el esquema CROSS (34,33% y 22,39%).

La neutropenia febril se observó con mayor frecuencia en el grupo de QT perioperatoria (5,26%) frente al grupo de QRT neoadyuvante (1%).

Tabla 46. ACE: Toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento en los regímenes más frecuentes

	QRT Neoadyuvante			QT Perioperatoria	
	Global N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	C5F N=20 (%)	Global N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Anemia					
Cualquier grado	34 (34)	23 (34,33)	8 (40)	29 (50,88)	13 (43,33)
Grado ≥ 3	1 (1)	1 (1,49)	0 (0)	1 (1,75)	0 (0)
Neutropenia					
Cualquier grado	28 (28)	15 (22,39)	10 (50)	29 (50,88)	14 (46,67)
Grado ≥ 3	14 (14)	6 (8,96)	6 (30)	10 (17,54)	6 (20)
Neutropenia febril					
Cualquier grado	1 (1)	0 (0)	1 (5)	3 (5,26)	1 (3,33)
Grado ≥ 3	1 (1)	0 (0)	1 (5)	3 (5,26)	1 (3,33)
Trombocitopenia					
Cualquier grado	20 (20)	15 (22,39)	4 (20)	13 (22,81)	4 (13,33)
Grado ≥ 3	1 (1)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)

Tabla 47. ACE: Toxicidad digestiva

	QRT Neoadyuvante			QT Perioperatoria	
	Global N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	C5F N=20 (%)	Global N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Náuseas					
Cualquier grado	35 (35)	21 (31,34)	11 (55)	33 (57,89)	15 (50)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,75)	1 (3,33)
Vómitos					
Cualquier grado	17 (17)	10 (14,93)	4 (20)	23 (40,35)	10 (33,33)
Grado ≥ 3	1 (1)	0 (0)	1 (5)	1 (1,75)	1 (3,33)
Diarrea					
Cualquier grado	9 (9)	2 (2,99)	3 (15)	25 (43,86)	14 (46,67)
Grado ≥ 3	1 (1)	0 (0)	1 (5)	1 (1,75)	0 (0)
Mucositis oral					
Cualquier grado	32 (32)	16 (23,88)	15 (75)	18 (31,58)	9 (30)
Grado ≥ 3	6 (6)	3 (4,48)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Hiperbilirrubinemia					
Cualquier grado	2 (2)	2 (2,99)	0 (0)	2 (3,51)	0 (0)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Elevación transaminasas					
Cualquier grado	4 (4)	4 (5,97)	0 (0)	8 (14,04)	5 (16,67)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 48. ACE: Otras toxicidades relacionadas con el tratamiento en los regímenes más frecuentes

	QRT Neoadyuvante			QT Perioperatoria	
	Global N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	C5F N=20 (%)	Global N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Fatiga					
Cualquier grado	51 (51)	33 (49,25)	14 (70)	38 (66,67)	21 (70)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Síndrome palmo-plantar					
Cualquier grado	3 (3)	0 (0)	1 (5)	23 (40,35)	9 (30)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica					
Cualquier grado	12 (12)	7 (10,45)	1 (5)	43 (75,44)	24 (80)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,75)	1 (3,33)
Alopecia					
Cualquier grado	9 (9)	9 (13,43)	0 (0)	22 (38,6)	11 (36,67)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evento tromboembólico					
Cualquier grado	2 (2)	1 (1,49)	1 (5)	1 (1,75)	1 (3,33)
Grado ≥ 3	2 (2)	1 (1,49)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Elevación creatinina					
Cualquier grado	2 (2)	1 (1,49)	1 (5)	3 (5,26)	0 (0)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fallo cardiaco					
Cualquier grado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Se registró una mayor frecuencia de toxicidades digestivas, como náuseas, vómitos, diarrea y elevación de transaminasas, en los pacientes tratados con QT perioperatoria, independientemente del esquema utilizado. Además, este grupo presentó una mayor incidencia de síndrome palmo-plantar, neuropatía periférica y alopecia.

Como se muestra en las tablas 46, 47 y 48, la toxicidad registrada en la mayoría de los pacientes fue de grado 1-2. No obstante, un 23% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y un 22,81% de los tratados con QT perioperatoria presentaron alguna toxicidad grave, de grado 3-5, durante el primer mes de tratamiento.

Las toxicidades de grado ≥ 3 más frecuentes observadas con los esquemas CROSS y C5F fueron la neutropenia (8,96% y 30%, respectivamente) y la mucositis oral (4,48% y 15%, respectivamente). En el caso del esquema FLOT, también destacó la neutropenia (17,54%), así como la neutropenia febril (5,26%), sin que se registraran otras toxicidades relevantes de grado ≥ 3 .

Un 9% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y un 5,26% de los tratados con QT perioperatoria requirieron hospitalización secundaria a toxicidad relacionada con el tratamiento.

La aparición de toxicidad, con o sin necesidad de ingreso hospitalario, motivó un retraso en la administración del tratamiento sistémico en el 8,77% de los pacientes tratados con QT perioperatoria y en el 3% de los tratados con QRT neoadyuvante, independientemente del esquema de QT empleado.

6.3.5 Tratamiento quirúrgico

Se realizó un análisis de distintas variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico, incluyendo el porcentaje de pacientes sometidos a cirugía del tumor primario, el tipo de abordaje quirúrgico utilizado y el grado de resección alcanzado.

La Tabla 49 muestra el porcentaje de pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente para resección del tumor primario, estratificado según el abordaje terapéutico recibido y el esquema de QT empleado.

Tabla 49. ACE: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario

Cirugía del tumor primario	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	C5F N=20 (%)	Global N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Sí	87 (87)	59 (88,06)	19 (95)	49 (85,96)	26 (86,67)
No	13 (13)	8 (11,94)	1 (5)	8 (14,04)	4 (13,33)

Como se recoge en la Tabla 50, entre los pacientes que no fueron sometidos a cirugía, las causas principales fueron la irresecabilidad tumoral (23,08% en el grupo con QRT neoadyuvante y 50% en el grupo con QT perioperatoria), la inoperabilidad del paciente por condiciones clínicas (30,77% y 37,5%, respectivamente) o la progresión a distancia antes de la intervención (30,77% y 12,5%, respectivamente), independientemente del esquema de QT administrado. La irresecabilidad como hallazgo quirúrgico fue más frecuente en pacientes tratados con QT perioperatoria mientras que la progresión a distancia fue más común en los tratados con QRT preoperatoria.

Tabla 50. ACE: Motivo para la no realización de la cirugía

Motivo para la no realización de la cirugía	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=13 (%)	CROSS N=8 (%)	C5F N=1 (%)	Global N=8 (%)	FLOT N=4 (%)
Considerada irresecable en la cirugía	3 (23,08)	3 (37,5)		4 (50)	2 (50)
Progresión local antes de la cirugía					
Progresión a distancia	4 (30,77)	3 (37,5)		1 (12,5)	1 (25)
Paciente no apto para cirugía	4 (30,77)	2 (25)		3 (37,5)	1 (25)
Toxicidad del tratamiento neoadyuvante					
Muerte	2 (15,38)		1 (100)		

El tipo de abordaje quirúrgico y la técnica quirúrgica empleada se detallan en la Tabla 51 y la Tabla 52.

En todos los casos analizados, el abordaje más utilizado fue la cirugía laparoscópica, realizada en el 48,28% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y en el 44,9% de los que recibieron QT perioperatoria.

La técnica quirúrgica más frecuentemente realizada fue la esofagectomía transtorácica, practicada en el 54,02% y 51,02% de los casos correspondientes a QRT neoadyuvante y QT perioperatoria, respectivamente, seguida de la esofagogastrectomía (27,59% y 26,53%, respectivamente).

Dentro del grupo de pacientes tratados con QRT neoadyuvante, se observó una mayor proporción de esofagectomías transhiatales en aquellos que recibieron esquemas basados en C5F (57,89%), técnica que fue minoritaria en otros esquemas de QT y abordajes terapéuticos.

Tabla 51. ACE: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Abordaje quirúrgico	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=87 (%)	CROSS N=59 (%)	C5F N=19 (%)	Global N=49 (%)	FLOT N=26 (%)
Abierta	17 (19,54)	9 (15,25)	6 (31,58)	11 (22,45)	6 (23,08)
Laparoscópica	42 (48,28)	28 (47,46)	11 (57,89)	22 (44,9)	10 (38,46)
Combinada	19 (21,84)	16 (27,12)		16 (32,65)	10 (38,46)
Robótica	9 (10,34)	6 (10,17)	2 (10,53)		

Tabla 52. ACE: Tipo de cirugía llevada a cabo en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Tipo de cirugía	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=87 (%)	CROSS N=59 (%)	C5F N=19 (%)	Global N=49 (%)	FLOT N=26 (%)
Esofagectomía transtorácica	47 (54,02)	36 (61,02)	4 (21,05)	25 (51,02)	17 (65,38)
Esofagectomía transhiatal	15 (17,24)	4 (6,78)	11 (57,89)	10 (20,41)	2 (7,69)
Esofagogastrectomía	24 (27,59)	18 (30,51)	4 (21,05)	13 (26,53)	7 (26,92)
Gastrectomía total				1 (2,04)	
No resección	1 (1,15)	1 (1,69)			

La resección quirúrgica completa del tumor primario (R0) se logró en el 95,4% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y en el 87,76% de los tratados con QT perioperatoria, independientemente del abordaje quirúrgico o del esquema terapéutico empleado (Tabla 53).

Tabla 53. ACE: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Grado de resección	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=87 (%)	CROSS N=59 (%)	C5F N=19 (%)	Global N=49 (%)	FLOT N=26 (%)
R0	83 (95,4)	57 (96,61)	18 (94,74)	43 (87,76)	22 (84,62)
R1	4 (4,6)	2 (3,39)	1 (5,26)	5 (10,2)	3 (11,54)
Rx				1 (2,04)	1 (3,85)

En relación con la extensión de la linfadenectomía (Tabla 54), no se observaron diferencias relevantes entre los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y aquellos que recibieron QT perioperatoria. La linfadenectomía D1+ se realizó en el 35,44% y 36,73% de los casos, respectivamente, mientras que la D1 se llevó a cabo en el 32,91% y 30,61% de los pacientes de cada grupo.

Tabla 54. ACE: Extensión de la linfadenectomía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario en base a la localización tumoral y el tipo de tratamiento recibido

Extensión linfadenectomía	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=87 (%)	CROSS N=59 (%)	C5F N=19 (%)	Global N=49 (%)	FLOT N=26 (%)
Esófago proximal y medio	N=8	N=6	N=1	N=0	N=0
Ganglios cervicales					
<i>Superficial</i>	1 (12,5)	1 (16,67)			
<i>Paraesofágico</i>	1 (12,5)				
<i>No especificado</i>	2 (25)	2 (33,33)			
<i>Ninguno</i>	2 (25)	1 (16,67)	1 (100)		
Ganglios torácicos					
<i>Paraesofágico torácico superior</i>	2 (25)	2 (33,33)			
<i>Paratraqueal (recurrente, traqueobronquial)</i>	3 (37,5)	2 (33,33)			
<i>Subcarinal</i>	1 (12,5)	1 (16,67)			
<i>Paraesofágico torácico medio</i>	3 (37,5)	3 (50)			
<i>Bronquial principal</i>					
<i>Paraesofágico torácico inferior</i>	1 (12,5)	1 (16,67)			
<i>No especificado</i>	1 (12,5)	1 (16,67)			
<i>Ninguno</i>	1 (12,5)		1 (100)		
Esófago distal	N=79	N=53	N=18	N=49	N=26
D0	7 (8,86)	5 (9,43)	1 (5,56)	5 (10,2)	
D1	26 (32,91)	17 (32,08)	8 (44,44)	15 (30,61)	9 (34,62)
D1+	28 (35,44)	19 (35,85)	4 (22,22)	18 (36,73)	10 (38,46)
D2	17 (21,52)	11 (20,75)	5 (27,78)	10 (20,41)	7 (26,92)
D3	1 (1,27)	1 (1,89)		1 (2,04)	

6.3.6 Complicaciones del tratamiento quirúrgico

Las complicaciones posquirúrgicas observadas según el abordaje terapéutico y el esquema de QT empleado se recogen en la Tabla 55. En los pacientes tratados con QRT neoadyuvante, las complicaciones más frecuentes fueron la dehiscencia de la anastomosis (20,69%), el derrame pleural (16,09%) y las complicaciones médicas inespecíficas (16,09%).

Tabla 55. ACE: Principales complicaciones posquirúrgicas

Complicaciones posquirúrgicas	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=87 (%)	CROSS N=59 (%)	C5F N=19 (%)	Global N=49 (%)	FLOT N=26 (%)
Dehiscencia anastomosis	18 (20,69)	12 (20,34)	5 (26,32)	9 (18,37)	6 (23,08)
Complicación herida quirúrgica	7 (8,05)	4 (6,78)	3 (15,79)	7 (14,29)	5 (19,23)
Neumonía	10 (11,49)	7 (11,86)	1 (5,26)	9 (18,37)	6 (23,08)
Absceso	3 (3,45)	1 (1,69)	2 (10,53)	3 (6,12)	2 (7,69)
Sepsis	9 (10,43)	5 (8,47)	3 (15,79)	2 (4,08)	2 (7,69)
Otra complicación infecciosa	7 (8,05)	3 (5,08)	4 (21,05)	5 (10,2)	3 (11,54)
Derrame pleural/complicaciones	14 (16,09)	9 (15,25)	4 (21,05)	13 (26,53)	8 (30,77)
Oclusión intestinal	2 (2,3)	1 (1,69)	0 (0)	1 (2,04)	1 (3,85)
Evento tromboembólico	2 (2,3)	0 (0)	0 (0)	5 (10,2)	4 (15,38)
Complicación hemorrágica	3 (3,45)	1 (1,69)	2 (10,53)	1 (2,04)	1 (3,85)
Complicación médica	14 (16,09)	8 (13,56)	5 (26,32)	8 (16,33)	5 (19,23)
Otro	12 (14,79)	7 (11,86)	2 (10,53)	5 (10,2)	2 (7,69)

En el grupo de pacientes tratados con QT perioperatoria, las complicaciones más prevalentes fueron el derrame pleural (26,53%), la dehiscencia de la anastomosis (18,37%) y la neumonía (18,37%).

Un porcentaje considerable de pacientes no presentó complicaciones posquirúrgicas, concretamente el 44,83% de los tratados con QRT neoadyuvante y el 36,73% de los que recibieron QT perioperatoria.

Al valorar la toxicidad quirúrgica, se consideró también el grado de la complicación posoperatoria más grave registrada (Tabla 56).

Las complicaciones se clasificaron como leves en el 17,24% y 18,37% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y QT perioperatoria, respectivamente, y como serias en el 12,64% y 20,41% de los casos, respectivamente.

Tabla 56. ACE: Grado de la complicación posquirúrgica más grave según el abordaje y tratamiento sistémico recibido

Grado de la complicación posquirúrgica más grave	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=87 (%)	CROSS N=59 (%)	C5F N=19 (%)	Global N=49 (%)	FLOT N=26 (%)
Sin complicaciones	39 (44,83)	30 (50,85)	4 (21,05)	18 (36,73)	10 (38,46)
Leve	15 (17,24)	11 (18,64)	3 (15,79)	9 (18,37)	4 (15,38)
Moderada	13 (14,94)	5 (8,47)	6 (31,58)	8 (16,33)	3 (11,54)
Severa	11 (12,64)	7 (11,86)	3 (15,79)	10 (20,41)	7 (26,92)
Letal	3 (3,45)	3 (5,08)	0	1 (2,04)	1 (3,85)
No disponible	6 (6,90)	3 (5,08)	3 (15,79)	3 (6,12)	1 (3,85)

Se observó que un 14,94% (N=13) de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y un 14,29% (N=7) de los tratados con QT perioperatoria que fueron sometidos a cirugía requirieron una nueva intervención quirúrgica debido a complicaciones posoperatorias.

La mortalidad a los 30 días fue del 6,19% (N=6) en el grupo de QRT neoadyuvante y del 6,12% (N=3) en el grupo de QT perioperatoria.

6.3.7 Efectividad

En la Tabla 57 se recoge la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante en función del abordaje terapéutico. Se observó RCp en el 19,54% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y en el 6,12% de los pacientes que recibieron QT perioperatoria.

Entre los pacientes tratados con QRT neoadyuvante, el 33,33% presentaba entre un 10% y un 50% de tumor residual, mientras que el 21,84% presentaba más del 50% de tumor residual. En el grupo de QT perioperatoria, estas proporciones fueron del 14,29% y 53,06%, respectivamente.

Tabla 57. ACE: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía según el abordaje y tratamiento sistémico recibido

Grado de regresión tumoral	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=87 (%)	CROSS N=59 (%)	C5F N=19 (%)	Global N=49 (%)	FLOT N=26 (%)
No aplica	1 (1,15)	1 (1,69)			
1a: Sin tumor residual	17 (19,54)	10 (16,95)	5 (26,32)	3 (6,12)	3 (11,54)
1b: <10% tumor residual	16 (18,39)	12 (20,34)	3 (15,79)	5 (10,20)	4 (15,38)
2: 10-50% tumor residual	29 (33,33)	19 (32,2)	7 (36,84)	7 (14,29)	5 (19,23)
3: >50% tumor residual	19 (21,84)	14 (23,73)	3 (15,79)	26 (53,06)	10 (38,46)
No disponible	5 (5,75)	3 (5,08)	1 (5,26)	8 (16,33)	4 (15,38)

En el momento del análisis, la mediana de seguimiento era de 22,1 meses, con un rango de 10,8 a 42,1 meses y la media de seguimiento de 30,5 meses (IC95%: 27,0–34,0).

Se registraron 142 eventos de progresión en el grupo de pacientes con ACE, lo que representa el 61,74% de los casos evaluables. La mediana de SLP-E fue de 17,3 meses (IC95%: 15,1–26,9).

La Tabla 58 resume el patrón de recaída en función del abordaje y esquema de QT recibido. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presentaron progresión de la enfermedad durante el tiempo de seguimiento. Se observaron diferencias en la localización de la recaída o progresión. La recurrencia local fue más frecuente con la QT perioperatoria que con la QRT neoadyuvante (17,54 y 8%, respectivamente). Asimismo, la recurrencia a distancia se constató más con QRT que con QT (34% y 17,54%, respectivamente).

Tabla 58. ACE: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado

Recaída	QRT neoadyuvante			QT perioperatoria	
	Global N=100 (%)	CROSS N=67 (%)	C5F N=20 (%)	Global N=57 (%)	FLOT N=30 (%)
Local	8 (8)	5 (7,46)	3 (15)	10 (17,54)	7 (23,33)
A distancia	34 (34)	24 (35,82)	4 (20)	10 (17,54)	4 (13,33)
Mixta	9 (9)	6 (8,96)	1 (5)	11 (19,3)	2 (6,67)
Sin progresión	49 (49)	32 (47,76)	12 (60)	26 (45,61)	17 (56,67)

Se documentaron 118 eventos de fallecimiento, correspondientes al 51,30% de la cohorte analizada. La mediana de SG fue de 35,9 meses (IC95%: 28,7–60,0). Las Figuras 14 y 15 muestran las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a SG y SLP-E, categorizadas según el estadio tumoral. En dichas curvas se aprecia la evolución de la supervivencia en función del estadio, lo que permite valorar visualmente posibles diferencias entre los subgrupos. Los valores de las medianas e intervalos de confianza del 95% para SG y SLP-E se recogen en la Tabla 59. En cuanto a la SG, se observaron diferencias no significativas entre los distintos estadios ($p=0,069$). No se alcanzó la mediana de SG en los pacientes en estadio I e IIA, mientras que en los pacientes en estadio II-B la SG fue de 38,6 meses (IC95%: 29,5–NA).

En términos de SLP-E, se observó una tendencia no significativa ($p=0,061$) hacia una mayor supervivencia en los estadios más precoces de la enfermedad. Las medianas de SLP-E fueron de 16,1 meses (IC95%: 10,8–NA) en estadio IVA y alcanzaron los 54,1 meses (IC95%: 21,2–NA) en estadio IIA. En el caso del estadio I, no se alcanzó la mediana de SLP-E.

Tabla 59. ACE: SLP-E y SG según estadio tumoral

Estadio tumoral	N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
I	13	NA (19,7-NA)	NA (30,0-NA)
IIA	8	54,1 (21,2-NA)	NA (NA-NA)
IIB	19	39,1 (18,2-NA)	38,6 (29,5-NA)
III	159	15,3 (12,7-21,5)	27,5 (18,6-40,8)
IVA	31	16,1 (10,8-NA)	45,7 (22,8-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad;
SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

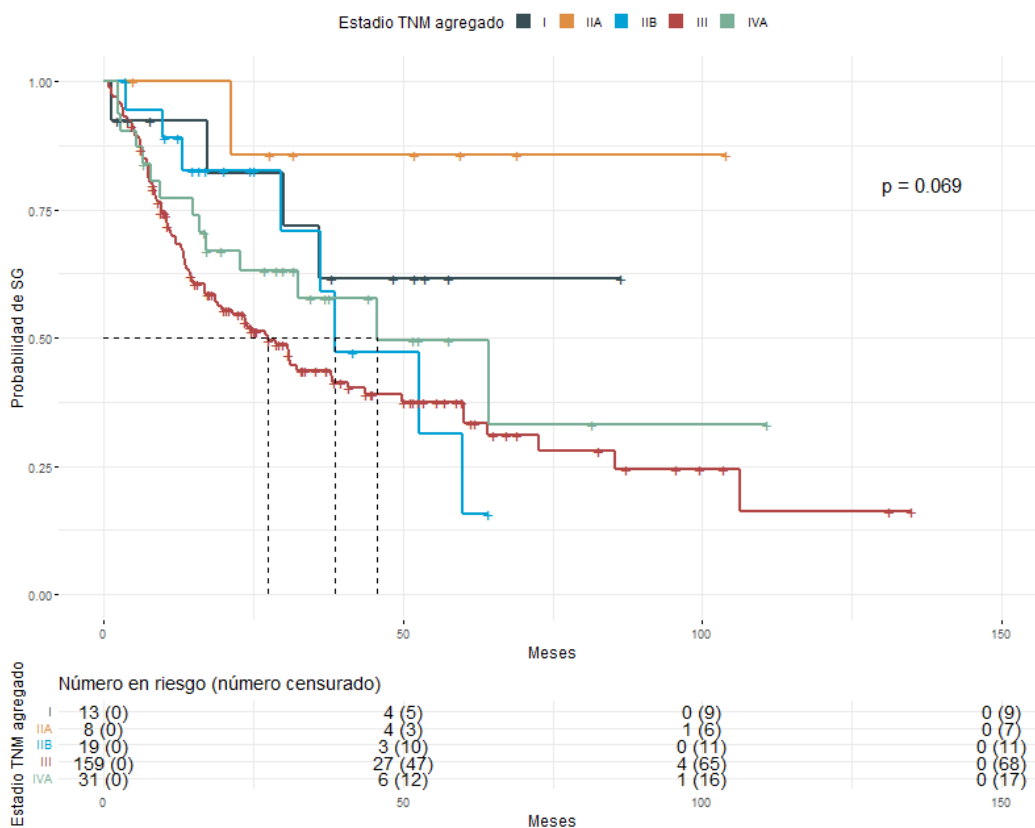


Figura 14. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral

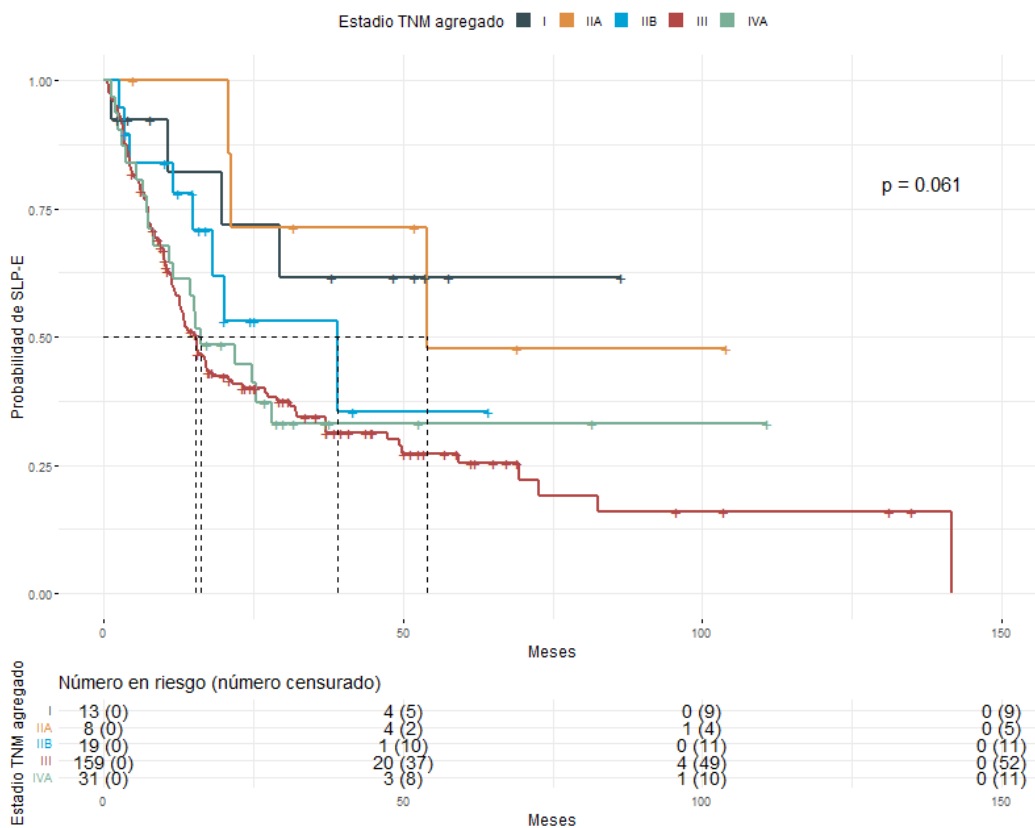


Figura 15. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad según estadio tumoral

Teniendo en cuenta los abordajes y esquemas de QT más frecuentemente empleados (QRT neoadyuvante con CROSS o C5F y QT perioperatoria con FLOT), se realizó una comparación de las medianas de SG y SLP-E. Aunque se observaron diferencias en ambos parámetros (Tabla 60), no se disponen de pruebas concluyentes que respalden la existencia de diferencias significativas en la SG ni en la SLP-E entre los grupos analizados. Al aplicar la prueba de log-rank, los valores p obtenidos fueron de 0,18 para la SG y 0,26 para la SLP-E (Figura 16 y Figura 17).

Tabla 60. ACE: SLP-E y SG según abordaje terapéutico y esquema QT empleado

Abordaje	Esquema QT	N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
QRT neoadyuvante	Global	100	20,8 (14,9-37,0)	60,3 (23,9-NA)
	CROSS	67	16,1 (12,9-49,4)	52,7 (22,8-NA)
	C5F	20	54,1 (28,8-NA)	85,5 (60,3-NA)
QT perioperatoria	Global	57	22,0 (15,6-NA)	43,7 (36,1-NA)
	FLOT	30	25,5 (12,6-NA)	NA (30,9-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad; SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

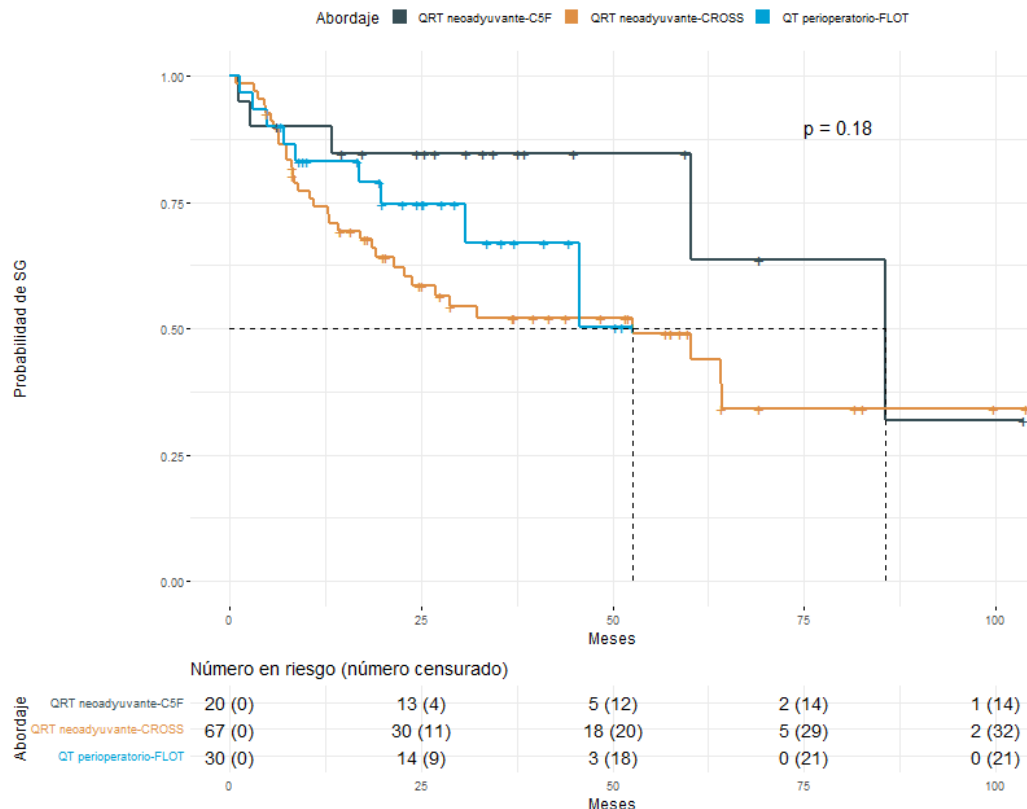


Figura 16. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje y esquema de QT empleado

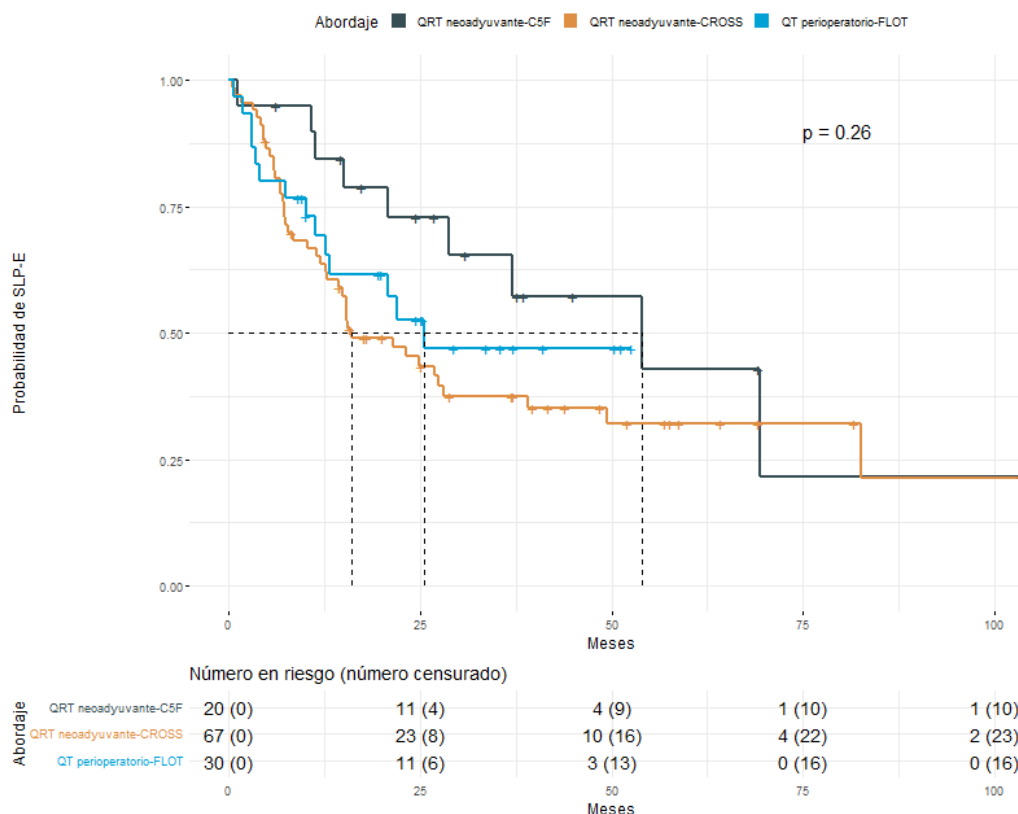


Figura 17. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje y esquema de QT empleado

6.3.8 Desarrollo del modelo pronóstico

Para el desarrollo del modelo pronóstico, se realizó en primer lugar un análisis univariante de las variables con mayor relevancia clínica, así como de aquellas descritas en la literatura como potencialmente asociadas a una mejor respuesta terapéutica. Las variables analizadas incluían características basales del paciente y su situación funcional, así como parámetros tumorales, quirúrgicos y relacionados con el abordaje terapéutico recibido.

A partir de este análisis, se identificaron los factores asociados al pronóstico en la cohorte de pacientes evaluada. Posteriormente, se ajustó un modelo multivariante mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG. En dicho modelo, se identificaron como factores de peor pronóstico el mayor estadio tumoral T (HR 1,18; IC95%: 1,04–1,33; p=0,008) y la no realización de cirugía (HR 6,37; IC95%: 3,75–10,82; p<0,001). Por el contrario, se asociaron con mejor pronóstico una mayor afectación ganglionar (estadio N) (HR 0,82; IC95%: 0,70–0,97; p=0,018) y el uso de QRT radical (HR 0,57; IC95%: 0,33–0,99; p=0,047).

Los resultados completos del análisis se muestran en la Tabla 61 y la Figura 18.

Para evitar un posible sesgo de confusión derivado del perfil clínico distinto de los pacientes que recibieron QRT radical y minimizar su impacto en el modelo de Cox, se realizó un análisis de sensibilidad. Para ello, se compararon los resultados del modelo original con aquellos obtenidos tras la exclusión de los pacientes tratados con QRT radical. Este análisis confirmó la asociación entre la realización de cirugía y una mayor supervivencia, así como la relación entre un estadio N más elevado y un estadio T más bajo con mejor pronóstico, lo que respalda la consistencia de los resultados obtenidos.

Tabla 61. ACE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG

Variable	HR	IC95%	p valor
Estado funcional ECOG	0,99	0,69 - 1,41	0,9443
Edad	0,99	0,97 - 1,01	0,2402
Estadio T	1,18	1,04 - 1,33	0,0091*
Estadio N	0,82	0,7 - 0,97	0,0181*
Abordaje			
QRT neoadyuvante	Ref.		
QT perioperatoria	0,8	0,49 - 1,33	0,3978
QRT radical	0,57	0,33 - 0,99	0,0472*
Sin QT preoperatoria	1,11	0,6 - 2,06	0,7357
Cirugía			
Cirugía con tumor residual	Ref.		
Cirugía sin tumor residual	0,68	0,29 - 1,58	0,3668
No cirugía	6,37	3,75 - 10,82	<0,001*

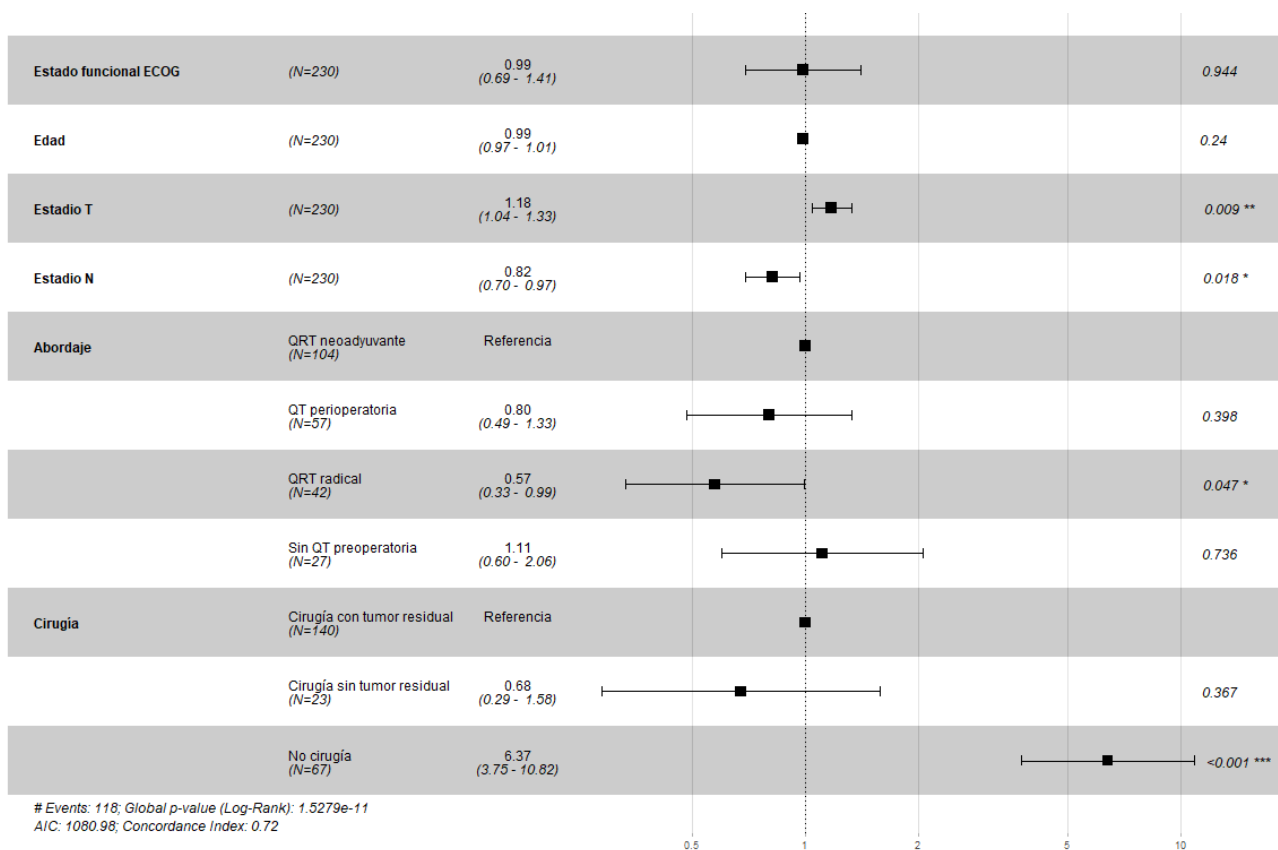


Figura 18. ACE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG

6.4 ADENOCARCINOMA DE LA UGE

6.4.1 Características basales

La cohorte de pacientes con ACUGE está formada por 270 casos. En las 62 a 64 se muestra un resumen de las características basales de este grupo de pacientes. Se ha realizado un análisis de los subgrupos más frecuentes en base al abordaje terapéutico y al principal esquema de QT empleado.

El 60,74% de los pacientes recibieron QT perioperatoria y el 18,52%, QRT neoadyuvante. El resto de los pacientes recibieron tratamiento con abordajes alternativos. Los esquemas de QT más empleados fueron FLOT (en los pacientes con QT perioperatoria) y CROSS (en los pacientes con QRT neoadyuvante).

Al diagnóstico, los pacientes presentaban una mediana de edad de 64,0 años, siendo esta de 62,1 años en los pacientes que recibieron QRT neoadyuvante. El 85,56% de los casos eran varones, llegando este porcentaje al 90% en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante.

Los pacientes presentaban un buen estado general como se refleja tanto en el ECOG como en las patologías del índice de comorbilidad de Charlson. Un 57,04 y 38,52% de los pacientes presentaban ECOG 1 y 0, respectivamente. Un 49,63% no presentaban ninguna patología del índice de comorbilidad de Charlson y un 30,74% solo una.

Tabla 62. ACUGE: características basales de los pacientes

Abordaje	Total N=270 (%)	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
Esquema		N=164 (%)	FLOT N=67 (%)	N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Edad					
Mediana (años)	64,0	63,8	62,3	62,1	62,7
RIC	56,5-70,9	56,3-70,0	56,2-68,9	53,8-68,9	53,4-70,1
Sexo, masculino	231 (85,56)	140 (85,37)	97 (88,18)	45 (90)	34 (94,44)
Estado general ECOG					
0	104 (38,52)	70 (42,68)	54 (49,09)	19 (38)	16 (44,44)
1	154 (57,04)	89 (54,27)	54 (49,09)	28 (56)	20 (55,56)
2	12 (4,44)	5 (3,05)	2 (1,82)	3 (6)	
Comorbilidades del índice de Charlson					
0	134 (49,63)	85 (51,83)	54 (49,09)	25 (50)	18 (50)
1	83 (30,74)	52 (31,71)	38 (34,55)	16 (32)	12 (33,33)
2	41 (15,19)	22 (13,41)	14 (12,73)	9 (18)	6 (16,67)
≥ 3	13 (8,41)	5 (3,05)	4 (5,97)		
IMC					
Mediana (kg)	24,9	24,8	25,1	25,2	24,7
RIC	22,3-28,1	22,4-28,1	22,7-28,0	21,4-28,0	21,6-26,8

Abreviaturas: ECOG: calidad de vida según la escala Eastern Cooperative Oncology Group;

RIC: rango intercuartílico

Tabla 63. ACUGE: Características basales del tumor

Abordaje Esquema	Total N=270 (%)	QT Perioperatoria		QRT neoadyuvante		
		N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	N=50 (%)	CROSS N=36 (%)	
Siewert (UGE)						
I	56 (20,74)	27 (16,46)	17 (15,45)	21 (42)	15 (41,67)	
II	92 (34,07)	50 (30,49)	38 (34,55)	17 (34)	14 (38,89)	
III	96 (35,56)	71 (43,29)	41 (37,27)	9 (18)	5 (13,89)	
No disponible	26 (9,63)	16 (9,76)	14 (12,73)	3 (6)	2 (5,56)	
Estadio T						
Tx	35 (12,96)	23 (14,02)	19 (17,27)	4 (8)	4 (11,11)	
T1b	3 (1,11)					
T2	3 (1,11)					
T3	30 (11,11)	15 (9,15)	12 (10,91)	7 (14)	5 (13,89)	
T4a	160 (59,26)	101 (61,59)	63 (57,27)	32 (64)	24 (66,67)	
T4b	36 (13,33)	22 (13,41)	16 (14,55)	7 (14)	3 (8,33)	
Estadio N						
NX	18 (6,67)	17 (10,37)	11 (10)			
N0	77 (28,52)	38 (23,17)	30 (27,27)	13 (26)	11 (30,56)	
N1	109 (40,37)	63 (38,41)	44 (40)	27 (54)	20 (55,56)	
N2	53 (19,63)	36 (21,95)	19 (17,27)	9 (18)	5 (13,89)	
N3 (UGE Siewert I)	2 (0,74)	1 (0,61)	1 (0,91)			
N3a (UGE Siewert II-III)	11 (4,07)	9 (5,49)	5 (4,55)	1 (2)		
Estadio TNM agregado						
I	16 (5,93)	4 (2,44)	4 (3,64)			
IIA	20 (7,41)	12 (7,32)	9 (8,18)	5 (10)	3 (8,33)	
IIB	42 (15,56)	28 (17,07)	20 (18,18)	6 (12)	6 (16,67)	
III	162 (60)	99 (60,37)	68 (61,82)	36 (72)	25 (69,44)	
IVA	30 (11,11)	21 (12,8)	9 (8,18)	3 (6)	2 (5,56)	
Grado Histológico						
1	40 (14,81)	19 (11,59)	12 (10,91)	7 (14)	7 (19,44)	
2	78 (28,89)	41 (25)	27 (24,55)	15 (30)	12 (33,33)	
3	66 (24,44)	44 (26,83)	30 (27,27)	13 (26)	9 (25)	
Desconocido	86 (31,85)	60 (36,59)	41 (37,27)	15 (30)	8 (22,22)	
Clasificación de Lauren						
Intestinal	113 (41,85)	65 (39,63)	43 (39,09)	22 (44)	16 (44,44)	
Difuso	33 (12,22)	25 (15,24)	15 (13,64)	3 (6)	3 (8,33)	
Mixto	11 (4,07)	5 (3,05)	4 (3,64)	3 (6)	3 (8,33)	
No disponible	113 (41,85)	69 (42,07)	48 (43,64)	22 (44)	14 (38,89)	
Células en anillo de sello						
No	122 (45,19)	65 (39,63)	42 (38,18)	26 (52)	18 (50)	
<50%	9 (3,33)	5 (3,05)	4 (3,64)			
>= 50%	14 (5,19)	8 (4,88)	5 (4,55)	3 (6)	3 (8,33)	
Porcentaje desconocido	31 (11,48)	21 (12,8)	16 (14,55)	7 (14)	6 (16,67)	
No disponible	94 (34,81)	65 (39,63)	43 (39,09)	14 (28)	9 (25)	
Linitis plástica						
No	258 (95,56)	154 (93,9)	103 (93,64)	48 (96)	36 (100)	
Sí	12 (4,44)	10 (6,1)	7 (6,36)	2 (4)		
Sobreexpresión de HER2						
No	147 (54,44)	90 (54,88)	58 (52,73)	30 (60)	21 (58,33)	
Sí (3+)	22 (8,15)	16 (9,76)	15 (13,64)	2 (4)		
Sí (2+ y FISH +)	9 (3,33)	6 (3,66)	4 (3,64)	2 (4)	1 (2,78)	
No disponible	92 (34,07)	52 (31,71)	33 (30)	16 (32)	14 (38,89)	

En cuanto a la localización tumoral, un 35,56% de los ACUGE eran de tipo Siewert III, un 34,07% Siewert II y un 20,74% Siewert I. En los pacientes tratados con QT perioperatoria predominaba el Siewert III (43,29%), mientras que con QRT neoadyuvante, la mayoría de los pacientes (42%) tenían Siewert I.

Los tumores fueron diagnosticados principalmente en estadio T3 (59,26%), N1 (40,37%), M0 (100%). Sin embargo, en los pacientes tratados con QT perioperatoria hubo una mayor afectación ganglionar, con un 21,95% de tumores estadio N2 y un 5,49% estadio N3a. El 60% y 15,56% de los pacientes presentaron estadio TNM III y IIB, respectivamente.

Un 41,85% de los tumores eran del subtipo intestinal de Lauren, siendo este porcentaje superior (44%) en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante frente a los tratados con QT perioperatoria (39,63%). No se observaron células en anillo de sello en el 45,19% de los tumores, siendo este porcentaje superior (52%) en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante. La presencia de linitis plástica fue poco frecuente, observándose en un 4,44% de los tumores. Un 8,15% de los tumores presentaban sobreexpresión de HER2 de tres cruces (3+) y un 3,33% de dos cruces y FISH positivo (2+/FISH+). El porcentaje de sobreexpresión de HER2 fue superior en los pacientes tratados con QT perioperatoria, presentando un 9,76% HER2 3+ y un 3,66% HER2 2+/FISH+ frente al 4% observado en los tratados con QRT neoadyuvante en ambas categorías. Cabe destacar que en un 34,07% no se disponía de información sobre la expresión de HER2.

El análisis de los parámetros analíticos basales (Tabla 64) muestra que un 79,77% de los pacientes tenían un RNL inferior a 4. Además, el antígeno carcinoembrionario se encontraba elevado (>5 ng/mL) en un 24,88% de los pacientes. Un 22,93% de los pacientes presentaban anemia al diagnóstico, con un valor de hemoglobina inferior a 12.

Tabla 64. ACUGE: datos de laboratorio basales

Abordaje Esquema	Total N=270 (%)	QT Perioperatoria		QRT neoadyuvante	
		N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Albúmina<LLN (3,4-5,4)	22/213 (10,33)	10/132 (7,58)	4/93 (4,3)	3/41 (7,32)	3/31 (9,68)
Bilirrubina>ULN (ULN=1,5)	8/246 (3,25)	4/154 (2,6)	3/101 (2,97)	2/45 (4,44)	1/33 (3,03)
FA>ULN (44-147)	6/227 (2,64)	5/142 (3,52)	2/98 (2,04)	1/42 (2,38)	0/33 (0)
LDH>ULN (105-333)	11/148 (7,43)	7/86 (8,14)	5/62 (8,06)	3/29 (10,34)	3/25 (12)
Hb<12 (12-15)	61/266 (22,93)	40/163 (24,54)	22/109 (20,18)	9/49 (18,37)	8/36 (22,22)
RNL<4	209/262 (79,77)	133/162 (82,1)	90/109 (82,57)	38/47 (80,85)	27/34 (79,41)
CEA>5	54/217 (24,88)	35/138 (25,36)	19/97 (19,59)	12/39 (30,77)	8/29 (27,59)
Plaquetas>ULN (450000)	8/263 (3,04)	4/162 (2,47)	1/109 (0,92)	1/47 (2,13)	1/34 (2,94)
Neutrófilos>ULN (6600)	34/262 (12,98)	24/162 (14,81)	16/109 (14,68)	3/47 (6,38)	3/34 (8,82)



Abreviaturas: LLN: límite inferior normal; ULN: límite superior normal; FA: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa; Hb: hemoglobina; RNL: cociente neutrófilos-linfocitos; CEA: antígeno carcinoembrionario

En la Tabla 65 se encuentran resumidos los principales síntomas al diagnóstico que fueron disfagia (67,41%), pérdida de peso (56,67%) y dolor local (36,67%). Un 45,93% de los pacientes estaban en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones al diagnóstico.

Tabla 65. ACUGE: Síntomas al diagnóstico

Síntomas al diagnóstico	N=270 (%)
Uso de IBPs al diagnóstico	124 (45,93)
Complicación aguda severa al diagnóstico	10 (3,7)
Pérdida de peso	153 (56,67)
Mediana pérdida de peso	9kg (Rango: 5-12kg)
Desconocido	16 (5,93)
Disfagia	182 (67,41)
Desconocido	1 (0,37)
Emesis	47 (17,41)
Desconocido	1 (0,37)
Sangrado	
No	219 (81,11)
Deficiencia de hierro sin sangrado	27 (10)
Sangrado tumoral que requiere transfusión	18 (6,67)
Sangrado tumoral con inestabilidad hemodinámica	
Desconocido	6 (2,22)
Dolor local	99 (36,67)
Desconocido	2 (0,74)
Síntomas relacionados con la anemia	43 (15,93)
Desconocido	2 (0,74)

Abreviaturas: IBP: inhibidores de la bomba de protones

Tabla 66. ACUGE: Principales comorbilidades al diagnóstico

Comorbilidades al diagnóstico	N=270 (%)
Cardiopatía crónica	43 (15,93)
Enfermedad vascular periférica	22 (8,15)
Evento tromboembólico previo	18 (6,67)
Paciente con tratamiento antitrombótico	
Prevencción primaria	1 (0,37)
Prevencción secundaria tras evento relacionado con el cáncer previo al inicio de terapia/cirugía	3 (1,11)
Prevencción por fibrilación auricular u otras causas previas al diagnóstico	21 (7,78)
Prevencción tras evento tromboembólico previo al diagnóstico	3 (1,11)
Enfermedad cerebrovascular	16 (5,93)
Demencia	2 (0,74)
Enfermedad pulmonar crónica	34 (12,59)
Enfermedad hepática crónica	7 (2,59)
Diabetes	55 (20,37)
Enfermedad renal crónica	7 (2,59)
VIH	4 (1,48)
Otras comorbilidades relevantes	
Hipertensión arterial	27 (10)
Dislipemia	14 (5,19)
Hipotiroidismo	3 (1,11)
Alcoholismo	3 (1,11)
Cáncer de cabeza y cuello	1 (0,37)
Cáncer de mama	4 (1,48)
Obesidad	2 (0,74)

Además, los pacientes presentaron múltiples comorbilidades, que se encuentran detalladas en la Tabla 66. Entre estas destacan la diabetes, presente en el 20,37% de los casos, la cardiopatía crónica, en el 15,93%, la enfermedad pulmonar crónica, en el 12,59%; y la hipertensión arterial, en el 10%.

Los procedimientos diagnósticos a los que fueron sometidos los pacientes se resumen en la Tabla 67. En un 99,26% de los casos se realizó endoscopia digestiva alta, en un 93,7% TAC y en un 48,52%, PET/TC.

Tabla 67. ACUGE: Procedimientos diagnósticos llevados a cabo

Procedimientos diagnósticos	N=270 (%)
Endoscopia digestiva alta	268 (99,26)
Tomografía computarizada	253 (93,7)
Ecografía endoscópica	119 (44,07)
Tomografía de emisión de positrones	131 (48,52)
Broncoscopia	3 (1,11)
Examen otorrinolaringológico	
	Normal
	5 (1,85)
	Anormal
Laparoscopia diagnóstica	49 (18,15)

6.4.2 Tratamiento sistémico

Los pacientes con ACUGE recibieron principalmente QT perioperatoria (60,74%), seguido de QRT neoadyuvante (18,52%). Otros abordajes como la QRT radical (4,44%) fueron minoritarios. Un 13,33% no recibieron tratamiento preoperatorio.

El tratamiento fue seleccionado generalmente por un comité de tumores multidisciplinar (87,40%) y en el 12,22% por el servicio de oncología médica. Entre los principales motivos para la selección del tratamiento (Tabla 68) destacan el uso de los protocolos del servicio (47,41%), el estadio clínico (15,56%) o el mal estado general del paciente (13,33%).

Tabla 68. ACUGE: Motivo para la selección del abordaje terapéutico

Motivo para la selección del tratamiento	N=270 (%)
Protocolo del Servicio	128 (47,41)
Estadio clínico	42 (15,56)
Mal estado general	36 (13,33)
Experiencia previa del médico	26 (9,63)
Localización tumoral	19 (7,04)
Comorbilidades del paciente	15 (5,56)
Histología	3 (1,11)
Perfil de toxicidades	1 (0,37)

Los dos abordajes más frecuentemente fueron QT perioperatoria y QRT neoadyuvante. Los esquemas de QT empleados se resumen en la Tabla 69. En el grupo de QT perioperatoria, la mayoría de los pacientes recibieron el esquema FLOT (67,07%), mientras que los pacientes con QRT neoadyuvante recibieron en su mayoría el esquema CROSS (72%).

Tabla 69. ACUGE: Esquemas de QT empleados según el abordaje

Esquema de QT empleado	QT periop. N=164 (%)	QRT neoady. N=100 (%)
FLOT	110 (67,07)	3 (6)
CROSS (carboplatino, paclitaxel)	1 (0,61)	36 (72)
EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina)	10 (6,1)	1 (2)
CAPOX (capecitabina, oxaliplatino)	10 (6,1)	
FOLFOX6 (5-FU bolo e infusión, oxaliplatino)	10 (6,1)	1 (2)
DOX (docetaxel, oxaliplatino, capecitabina)	4 (2,44)	1 (2)
DCX (docetaxel, cisplatino, capecitabina)	3 (1,83)	2 (4)
CALGB 80803 (FOLFOX)	3 (1,83)	1 (2)
ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina)	3 (1,83)	
DCF 3w (docetaxel, cisplatino, 5-FU cada 3 semanas)	2 (1,22)	
DCF 4w (docetaxel, cisplatino, 5-FU cada 4 semanas)	2 (1,22)	
ECF (epirubicina, cisplatino, 5-FU)	2 (1,22)	
FLO (5-FU infusión, leucovorin, oxaliplatino)	1 (0,61)	
FP4w (5-FU, cisplatino cada 4 semanas)	1 (0,61)	
Otros esquemas (oxaliplatino, docetaxel, 5-FU)	1 (0,61)	
Otros esquemas (oxaliplatino, raltitrexed)	1 (0,61)	
FP3w (5-FU, cisplatino cada 3 semanas)		3 (6)
CALGB 9781 (cisplatino, 5-FU)		2 (4)

En la Tabla 70 se detalla el análisis del número de ciclos recibidos previos a la cirugía en base al abordaje, esquema y fármaco. El estándar de ciclos de tratamiento con el esquema FLOT es de cuatro ciclos, un 75,45%, 74,55%, y 73,64% recibieron los ciclos estándar de oxaliplatino, 5-FU y docetaxel, respectivamente. La mayoría de los pacientes con QRT neoadyuvante recibieron los cinco ciclos estándar de tratamiento, siendo el porcentaje de pacientes que recibieron el estándar de paclitaxel (63,89%) ligeramente inferior al de carboplatino (66,67%).

Tabla 70. ACUGE: Número de ciclos recibidos en base al abordaje, esquema QT y fármaco

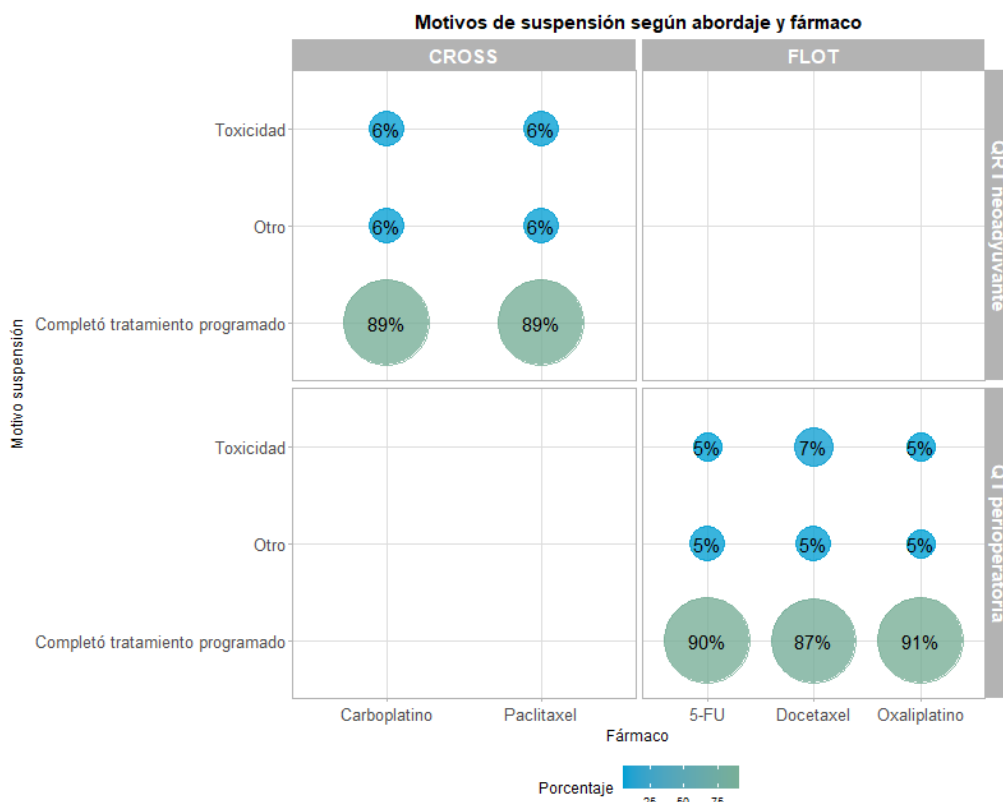
	QT perioperatoria			QRT neoadyuvante	
	FLOT (N=110)			CROSS (N=36)	
	5-FU	Oxaliplatino	Docetaxel	Carboplatino	Paclitaxel
0	1 (0,91)	0	0	0	0
1	0	0	1 (0,91)	1 (2,78)	1 (2,78)
2	1 (0,91)	1 (0,91)	4 (3,64)	1 (2,78)	1 (2,78)
3	9 (8,18)	9 (8,18)	9 (8,18)	1 (2,78)	1 (2,78)
4	82 (74,55)	83 (75,45)	81 (73,64)	4 (11,11)	5 (13,89)
5	6 (5,45)	6 (5,45)	5 (4,55)	24 (66,67)	23 (63,89)
≥ 6	11 (10)	11 (10)	10 (9,09)	5 (13,89)	5 (13,89)

Abreviaturas: 5-FU: 5-fluorouracilo

En un 87 a 91% de los casos se consideró que se había completado el tratamiento programado. Los motivos para la suspensión del tratamiento preoperatorio se encuentran resumidos en la Figura 19. El principal motivo para la suspensión prematura del tratamiento fue la aparición de toxicidad, tanto en los pacientes tratados con CROSS como en aquellos

tratados con FLOT, sin observarse diferencias significativas entre los diferentes fármacos empleados.

Figura 19. ACUGE: Motivos de suspensión del tratamiento preoperatorio según abordaje y fármaco



En el grupo tratado con QRT neoadyuvante, el 90% (N=45) de los pacientes finalizaron el tratamiento radioterápico conforme a lo planificado.

6.4.3 Tratamiento posoperatorio

De los 234 pacientes que iniciaron tratamiento preoperatorio, 37 (15,81%) no fueron intervenidos quirúrgicamente del tumor primario por deterioro clínico o progresión. De estos 37 pacientes no operados, 34 (91,89%) no recibieron ningún tratamiento adicional, un paciente (2,70%) recibió QRT adyuvante, un paciente (2,70%) QT seguida de QRT y otro (2,70%) completó el esquema de QRT planeado inicialmente.

El tratamiento posoperatorio recibido en base al abordaje y esquema de QT preoperatorio, independientemente de la cirugía o no del primario, se encuentra resumido en la Tabla 71.

De los pacientes tratados con QT perioperatoria, en 68 casos (41,46%) se modificó el tratamiento programado; 55 pacientes (33,54%) no recibieron ningún tratamiento adyuvante, en 11 casos (6,71%) se combinó la QT posoperatoria con RT y en 2 casos (1,22%) se administró únicamente RT adyuvante. Las causas para no recibir tratamiento adyuvante fueron toxicidad (N=41, 74,55%) y progresión o deterioro clínico (N=14, 25,45%).

De los pacientes en los que el abordaje planteado inicialmente fue la QRT neoadyuvante, en 5 casos (10%) se modificó el tratamiento planeado inicialmente; 4 (8%) recibieron QT adyuvante y uno (2%) QRT adyuvante. Además, 9 pacientes (18%) recibieron inmunoterapia adyuvante.

Tabla 71. ACUGE: Abordaje posoperatorio según el abordaje y esquema de QT preoperatorio

Tratamiento posoperatorio	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	Global N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Ninguno	55 (33,54)	34 (30,91)	36 (72)	27 (75)
QT perioperatoria	96 (58,54)	69 (62,73)		
QT adyuvante			4 (8)	2 (5,56)
QRT adyuvante	7 (4,27)	4 (3,64)	1 (2)	
QT seguido de QRT	4 (2,44)	2 (1,82)		
RT adyuvante	2 (1,22)	1 (0,91)		
Inmunoterapia adyuvante			9 (18)	7 (19,44)

El 56,36% (N=62) de los pacientes tratados con FLOT preoperatorio, iniciaron tratamiento con FLOT adyuvante. El 45,45% (N=50) completaron el tratamiento con 5-FU y oxaliplatino y el 44,55% (N=49) completaron el tratamiento con docetaxel. De los 12 pacientes que iniciaron, pero no finalizaron FLOT adyuvante, las principales causas para no completar el tratamiento posoperatorio fueron la aparición de toxicidad (41,67% para 5-FU, 50% para oxaliplatino y 46,15% para docetaxel), u otras causas diferentes a la progresión o rechazo del paciente en un 50% de los casos para 5-FU, 41,67% con oxaliplatino y 46,15% con docetaxel.

6.4.4 Toxicidad del tratamiento sistémico

En las tablas 72, 73 y 74 se resumen las toxicidades hematológicas, digestivas y de otro tipo con los regímenes de tratamiento más frecuentemente empleados. Las toxicidades hematológicas más frecuentes fueron la anemia y la neutropenia, siendo su incidencia superior con QT perioperatoria (56,1 y 53,66% respectivamente) que en aquellos con QRT neoadyuvante (36 y 22% respectivamente). La mayor incidencia de neutropenia (62,73%) se observó en tratados con FLOT, llegando a ser de grado ≥ 3 en un 35,45% de los casos.

Tabla 72. ACUGE: Toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento

	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	Global N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Anemia				
Cualquier grado	92 (56,1)	67 (60,91)	18 (36)	10 (27,78)
Grado ≥ 3	2 (1,22)	1 (0,91)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia				
Cualquier grado	88 (53,66)	69 (62,73)	11 (22)	6 (16,67)
Grado ≥ 3	49 (29,88)	39 (35,45)	7 (14)	3 (8,33)
Neutropenia febril				
Cualquier grado	6 (3,66)	6 (5,45)	2 (4)	0 (0)
Grado ≥ 3	6 (3,66)	6 (5,45)	2 (4)	0 (0)
Trombocitopenia				
Cualquier grado	40 (24,39)	30 (27,27)	9 (18)	6 (16,67)
Grado ≥ 3	3 (1,83)	1 (0,91)	0 (0)	0 (0)

Tabla 73. ACUGE: Toxicidad digestiva relacionada con el tratamiento

	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	Global N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Náuseas				
Cualquier grado	86 (52,44)	62 (56,36)	17 (34)	11 (30,56)
Grado ≥ 3	3 (1,83)	2 (1,82)	0 (0)	0 (0)
Vómitos				
Cualquier grado	38 (23,17)	27 (24,55)	6 (12)	4 (11,11)
Grado ≥ 3	2 (1,22)	1 (0,91)	2 (4)	1 (2,78)
Diarrea				
Cualquier grado	79 (48,17)	61 (55,45)	8 (16)	3 (8,33)
Grado ≥ 3	3 (1,83)	2 (1,82)	1 (2)	0 (0)
Mucositis oral				
Cualquier grado	45 (27,44)	34 (30,91)	13 (26)	5 (13,89)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	2 (4)	0 (0)
Hiperbilirrubinemia				
Cualquier grado	4 (2,44)	2 (1,82)	1 (2)	1 (2,78)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Elevación transaminasas				
Cualquier grado	30 (18,29)	23 (20,91)	3 (6)	1 (2,78)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 74. ACUGE: Otras toxicidades relacionadas con el tratamiento en los regímenes más frecuentes

	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	Global N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Fatiga				
Cualquier grado	118 (71,95)	78 (70,91)	30 (60)	19 (52,78)
Grado ≥ 3	10 (6,1)	9 (8,18)	2 (4)	1 (2,78)
Síndrome palmo-plantar				
Cualquier grado	29 (17,68)	21 (19,09)	4 (8)	0 (0)
Grado ≥ 3	1 (0,61)	1 (0,91)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica				
Cualquier grado	101 (61,59)	73 (66,36)	8 (16)	1 (2,78)
Grado ≥ 3	2 (1,22)	2 (1,82)	0 (0)	0 (0)
Alopecia				
Cualquier grado	56 (34,15)	43 (39,09)	14 (28)	11 (30,56)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evento tromboembólico				
Cualquier grado	5 (3,05)	3 (2,73)	1 (2)	0 (0)
Grado ≥ 3	1 (0,61)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Elevación creatinina				
Cualquier grado	8 (4,88)	3 (2,73)	2 (4)	1 (2,78)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fallo cardíaco				
Cualquier grado	1 (0,61)	1 (0,91)	0 (0)	0 (0)
Grado ≥ 3	1 (0,61)	1 (0,91)	0 (0)	0 (0)

En los pacientes tratados con QT perioperatoria se han documentados más toxicidades digestivas. Las náuseas (52,44 y 34%), diarrea (48,17 y 16%) y mucositis oral (27,44 y 26%) fueron las más comunes con QT perioperatoria y QRT neoadyuvante, respectivamente. Estos EA se han observado en su mayoría en grados leves (inferiores a grado 3).

También se han observado, en ambos grupos de tratamiento, otras toxicidades como fatiga, presente en un 60 a 70% de los casos o alopecia, en un 30-35%.

Los pacientes en tratamiento con FLOT presentaron mayor incidencia de neuropatía periférica (66,36%) y síndrome palmo-plantar (19,09%) que aquellos tratados con CROSS (2,78 y 0%, respectivamente).

Un 37,8% de los pacientes con QT perioperatoria y un 20% de los pacientes con QRT neoadyuvante presentaron toxicidad de grado superior o igual a 3, apareciendo esta generalmente durante el primer mes de tratamiento.

Las toxicidades grado ≥ 3 más frecuentes fueron la neutropenia (29,88% de los pacientes con QT perioperatoria y 14% de los pacientes con QRT neoadyuvante), seguida de fatiga (6,1 y 4%, respectivamente) y neutropenia febril (3,66 y 4%, respectivamente), dándose estas en porcentajes muy inferiores a la neutropenia.

La toxicidad supuso un retraso en el tratamiento sistémico en el 9,76% de los pacientes que recibieron QT perioperatoria y en el 4% de los que recibieron QRT neoadyuvante. La toxicidad causó el ingreso hospitalario en el 9,76% de los que se trataron con QT perioperatoria y en el 8% de los pacientes que recibieron QRT preoperatoria.

6.4.5 Tratamiento quirúrgico

La mayoría de los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica del tumor primario, como estaba inicialmente planeado. Sin embargo, esta no tuvo lugar en un 9-10% de los pacientes (Tabla 75).

Tabla 75. ACUGE: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario

Cirugía del tumor primario	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	Global N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Sí	149 (90,85)	108 (98,18)	45 (90)	32 (88,89)
No	15 (9,15)	2 (1,82)	5 (10)	4 (11,11)

Los motivos para la no realización de cirugía fueron variados, y se resumen en la Tabla 76. En los pacientes con QT perioperatoria, el principal motivo para no llevar a cabo la resección fue que el cáncer se consideró irreseccable en la cirugía (40%; N=6).

Tabla 76. ACUGE: Motivo para la no realización de la cirugía

Motivo para la no realización de la cirugía	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=15 (%)	FLOT N=2 (%)	Global N=5 (%)	CROSS N=4 (%)
Considerada irreseccable en la cirugía	6 (40)	2 (100)	1 (20)	
Progresión local antes de la cirugía	2 (13,33)			
Progresión a distancia	2 (13,33)		2 (40)	2 (50)
Paciente no apto para cirugía	2 (13,33)		1 (20)	1 (25)
Toxicidad del tratamiento neoadyuvante			1 (20)	1 (25)
Muerte	3 (20)			

En las tablas 77 y 78 se resume el tipo de abordaje quirúrgico empleado. La mayoría de los pacientes con QT perioperatoria (50,34%) fueron sometidos a cirugía laparoscópica, mientras que los pacientes con QRT neoadyuvante fueron sometidos a cirugía abierta (35,56%), siendo el abordaje laparoscópico (28,89%) el segundo en frecuencia.

En los pacientes tratados con QRT neoadyuvante (42,22%) el tipo de cirugía más frecuente fue la esofagectomía transtorácica, siendo este porcentaje superior (53,12%) en los pacientes que recibieron tratamiento de QT con el esquema CROSS. En el 28,89% de los pacientes se realizó una esofagectomía transhiatal (28,89%). En los pacientes tratados con QT perioperatoria, sin embargo, primaron la realización de gastrectomía total (38,26%), esofagectomía transtorácica (22,82%) o esofagogastrectomía (20,13%).

Tabla 77. ACUGE: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Abordaje quirúrgico	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=149 (%)	FLOT N=108 (%)	Global N=45 (%)	CROSS N=32 (%)
Abierta	49 (32,89)	31 (28,7)	16 (35,56)	9 (28,12)
Laparoscópica	75 (50,34)	54 (50)	13 (28,89)	11 (34,38)
Combinada	21 (14,09)	19 (17,59)	7 (15,56)	6 (18,75)
Robótica	4 (2,68)	4 (3,7)	9 (20)	6 (18,75)

Tabla 78. ACUGE: Tipo de cirugía en los pacientes sometidos a resección del tumor primario

Tipo de cirugía	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=149 (%)	FLOT N=108 (%)	Global N=45 (%)	CROSS N=32 (%)
Esofagectomía transtorácica	34 (22,82)	23 (21,3)	19 (42,22)	17 (53,12)
Esofagectomía transhiatal	22 (14,77)	19 (17,59)	13 (28,89)	7 (21,88)
Esofagogastrectomía	30 (20,13)	25 (23,15)	9 (20)	5 (15,62)
Gastrectomía parcial	4 (2,68)	2 (1,85)		
Gastrectomía total	57 (38,26)	37 (34,26)	4 (8,89)	3 (9,38)
No resección	2 (1,34)	2 (1,85)		

En la Tabla 79 se resume el grado de resección quirúrgica. Independientemente del abordaje y del esquema de QT empleado, se consiguió la resección quirúrgica completa del tumor primario (R0) en un 81,21% de los pacientes con QT perioperatoria y en un 88,89% en los pacientes con QRT neoadyuvante.

Tabla 79. ACUGE: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Grado de resección	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=149 (%)	FLOT N=108 (%)	Global N=45 (%)	CROSS N=32 (%)
R0	121 (81,21)	85 (78,7)	40 (88,89)	29 (90,62)
R1	26 (17,45)	21 (19,44)	5 (11,11)	3 (9,38)
No resección	2 (1,34)	2 (1,85)		

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la extensión de la linfadenectomía en base al abordaje terapéutico y esquema de QT empleado (Tabla 80). En el 44% de los casos se realizó linfadenectomía D1+ y en el 31-33%, linfadenectomía D2.

Tabla 80. ACUGE: Extensión de la linfadenectomía en pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Extensión de la linfadenectomía	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=149 (%)	FLOT N=108 (%)	Global N=45 (%)	CROSS N=32 (%)
D0	2 (1,34)	2 (1,85)	1 (2,22)	1 (3,12)
D1	28 (18,79)	18 (16,67)	9 (20)	8 (25)
D1+	65 (43,62)	46 (42,59)	20 (44,44)	15 (46,88)
D2	50 (33,56)	38 (35,19)	14 (31,11)	7 (21,88)
D3	4 (2,68)	4 (3,7)	1 (2,22)	1 (3,12)

6.4.6 Complicaciones del tratamiento quirúrgico

La Tabla 81 resume el grado de la complicación quirúrgica más grave observada. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes (entre un 48 y 53%) no presentaron complicaciones posquirúrgicas. Este porcentaje es superior (89,47%) en los pacientes con QT perioperatoria con el esquema FLOT.

Las complicaciones fueron en su mayoría consideradas como serias (16,78 y 15,56%) o moderadas (16,11 y 15,56%) en los pacientes que recibieron QT perioperatoria y QRT neoadyuvante respectivamente.

Tabla 81. ACUGE: Grado de la complicación posquirúrgica más grave según el abordaje y tratamiento sistémico recibido

Grado de la complicación posquirúrgica más grave	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=149 (%)	FLOT N=108 (%)	Global N=45 (%)	CROSS N=32 (%)
Sin complicaciones	79 (53,02)	51 (89,47)	22 (48,89)	15 (46,88)
Leve	15 (10,07)	12 (21,05)	6 (13,33)	5 (15,63)
Moderada	24 (16,11)	17 (29,82)	7 (15,56)	6 (18,75)
Severa	25 (16,78)	20 (35,09)	7 (15,56)	5 (15,63)
Letal	7 (4,70)	4 (7,02)	2 (4,44)	2 (6,25)
No disponible	14 (9,40)	6 (10,53)	6 (13,33)	3 (9,38)

En la Tabla 82 se resumen las complicaciones más frecuentes observadas. Con QT perioperatoria destacaron el derrame pleural (21,48%), la dehiscencia de la anastomosis (19,46%) y las complicaciones médicas (16,78%). En los tratados con QRT neoadyuvante se observó, sobre todo, dehiscencia de la anastomosis (26,67%) y neumonía (15,56%).

Un 16,78% (N=25) de los pacientes tratados con QT perioperatoria y un 15,56% (N=6) de quienes recibieron QRT neoadyuvante fueron sometidos a una nueva cirugía debido a las complicaciones quirúrgicas. La mortalidad a los 30 días fue del 5,37% (N=8) en los pacientes con QT perioperatoria y del 8,89% (N=4) en los tratados con QRT neoadyuvante.

Tabla 82. ACUGE: Principales toxicidades posquirúrgicas según el abordaje y tratamiento sistémico recibido

Complicación posquirúrgica	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=149 (%)	FLOT N=108 (%)	Global N=45 (%)	CROSS N=32 (%)
Dehiscencia anastomosis	29 (19,46)	22 (20,37)	12 (26,67)	9 (28,12)
Complicación herida quirúrgica	17 (11,41)	12 (11,11)	5 (11,11)	4 (12,5)
Neumonía	12 (8,05)	11 (10,19)	7 (15,56)	6 (18,75)
Absceso	9 (6,04)	5 (4,63)	6 (13,33)	6 (18,75)
Sepsis	22 (14,77)	18 (16,67)	4 (8,89)	4 (12,5)
Otra complicación infecciosa	17 (11,41)	15 (13,89)	6 (13,33)	4 (12,5)
Derrame pleural/complicaciones	32 (21,48)	28 (25,93)	9 (20)	5 (15,62)
Oclusión intestinal	2 (1,34)	0 (0)	2 (4,44)	2 (6,25)
Evento tromboembólico	3 (2,01)	2 (1,85)	1 (2,22)	1 (3,12)
Complicación hemorrágica	8 (5,37)	6 (5,56)	1 (2,22)	1 (3,12)
Complicación médica	25 (16,78)	19 (17,59)	6 (13,33)	4 (12,5)
Otro	19 (13,67)	15 (13,89)	2 (5,13)	2 (6,25)

6.4.7 Efectividad

En la Tabla 83 se resume la efectividad al tratamiento preoperatorio en términos de RCp. Esta se alcanzó en un 9,4% con QT perioperatoria y en un 17,78% con QRT neoadyuvante. Por el contrario, un 40,94% de los pacientes tratados con QT perioperatoria, en el momento de la cirugía presentaban más de un 50% de tumor residual. Este porcentaje fue inferior (28,89%) en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante. En este grupo, la mayoría de los casos (31,11%) presentaban un 10 a 50% de tumor residual.

Tabla 83. ACUGE: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía según el abordaje y tratamiento sistémico recibido

Grado de regresión tumoral	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=149 (%)	FLOT N=108 (%)	Global N=45 (%)	CROSS N=32 (%)
No aplica	15 (10,07)			
1a: Sin tumor residual	14 (9,4)	14 (12,96)	8 (17,78)	4 (12,5)
1b: <10% tumor residual	17 (11,41)	15 (13,89)	7 (15,56)	7 (21,88)
2: 10-50% tumor residual	28 (18,79)	31 (28,7)	14 (31,11)	10 (31,25)
3: >50% tumor residual	61 (40,94)	39 (36,11)	13 (28,89)	8 (25)
No disponible	18 (12,08)	9 (8,33)	3 (6,67)	3 (9,38)

En el grupo de los pacientes con ACUGE, en el momento del análisis se habían registrado 148 eventos de progresión de la enfermedad, el 54,81% de los casos evaluados. La mediana de SLP-E fue de 23,1 meses (IC95%: 17,18-31,31).

La Tabla 84 resume el patrón de recaída en función del abordaje y esquema de QT recibido. Más de la mitad de los pacientes no progresaron durante el tiempo de seguimiento. La progresión local se observó con mayor frecuencia (9,15%) con la QT perioperatoria mientras

que la progresión a distancia fue superior con QRT que con QT, 30% y 20,12%, respectivamente.

Tabla 84. ACUGE: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado

Recaída	QT perioperatoria		QRT neoadyuvante	
	Global N=164 (%)	FLOT N=110 (%)	Global N=50 (%)	CROSS N=36 (%)
Local	15 (9,15)	4 (3,64)	0 (0)	0 (0)
A distancia	33 (20,12)	24 (21,82)	15 (30)	11 (30,56)
Mixta	17 (10,37)	12 (10,91)	4 (8)	3 (8,33)
Sin progresión	99 (60,37)	70 (63,64)	31 (62)	22 (61,11)

En el momento de análisis se habían documentado 129 eventos de fallecimiento, correspondientes al 47,78% de la población estudiada. La mediana de seguimiento fue de 18,9 meses (RIC: 12,1-36,4). La media de seguimiento fue de 28,4 meses (IC95%: 25,4 – 31,5).

La mediana de SG fue de 35,2 meses (IC95%: 24,2-44,5). Las curvas de Kaplan-Meier para SG y SLP-E estratificadas según el estadio tumoral se encuentran en las figuras 20 y 21 y en la Tabla 85.

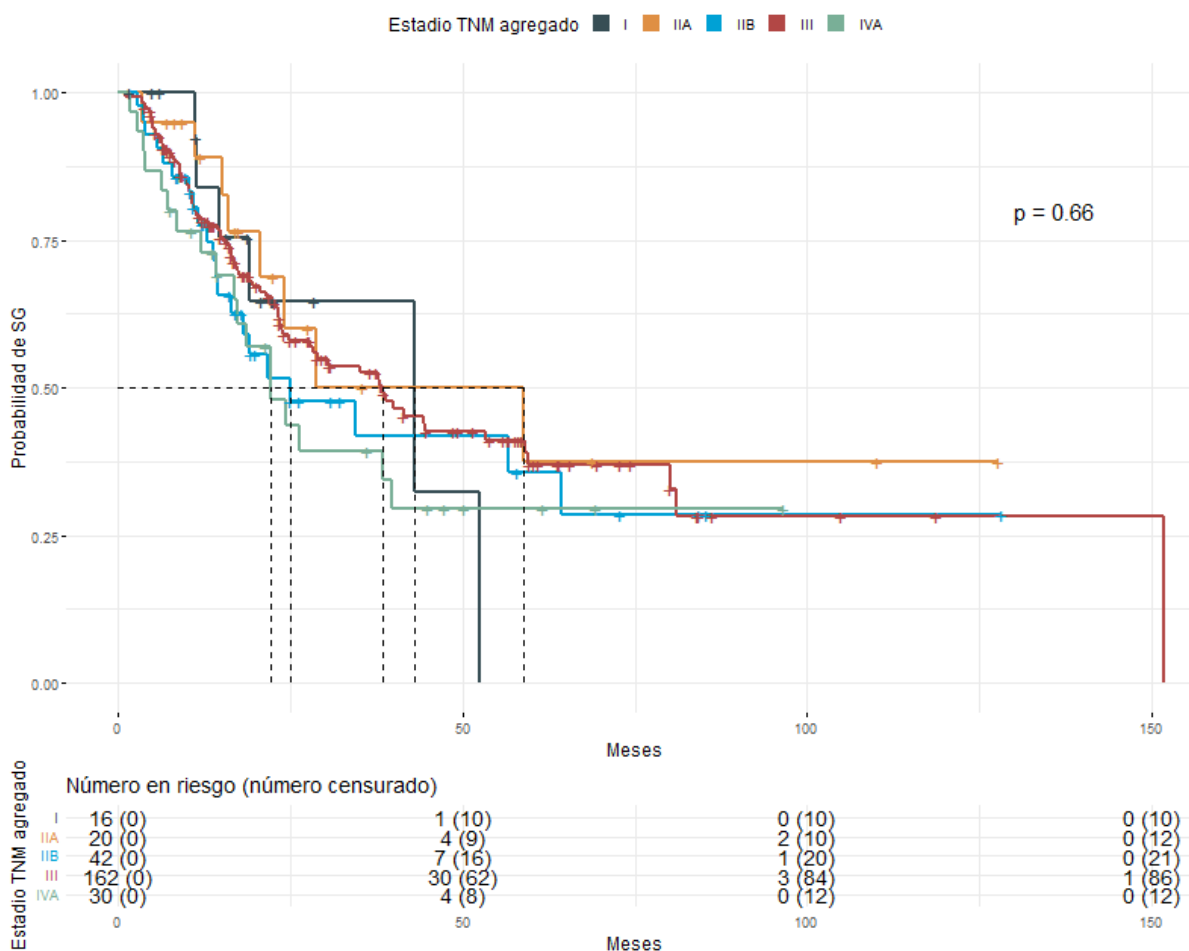


Figura 20. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral

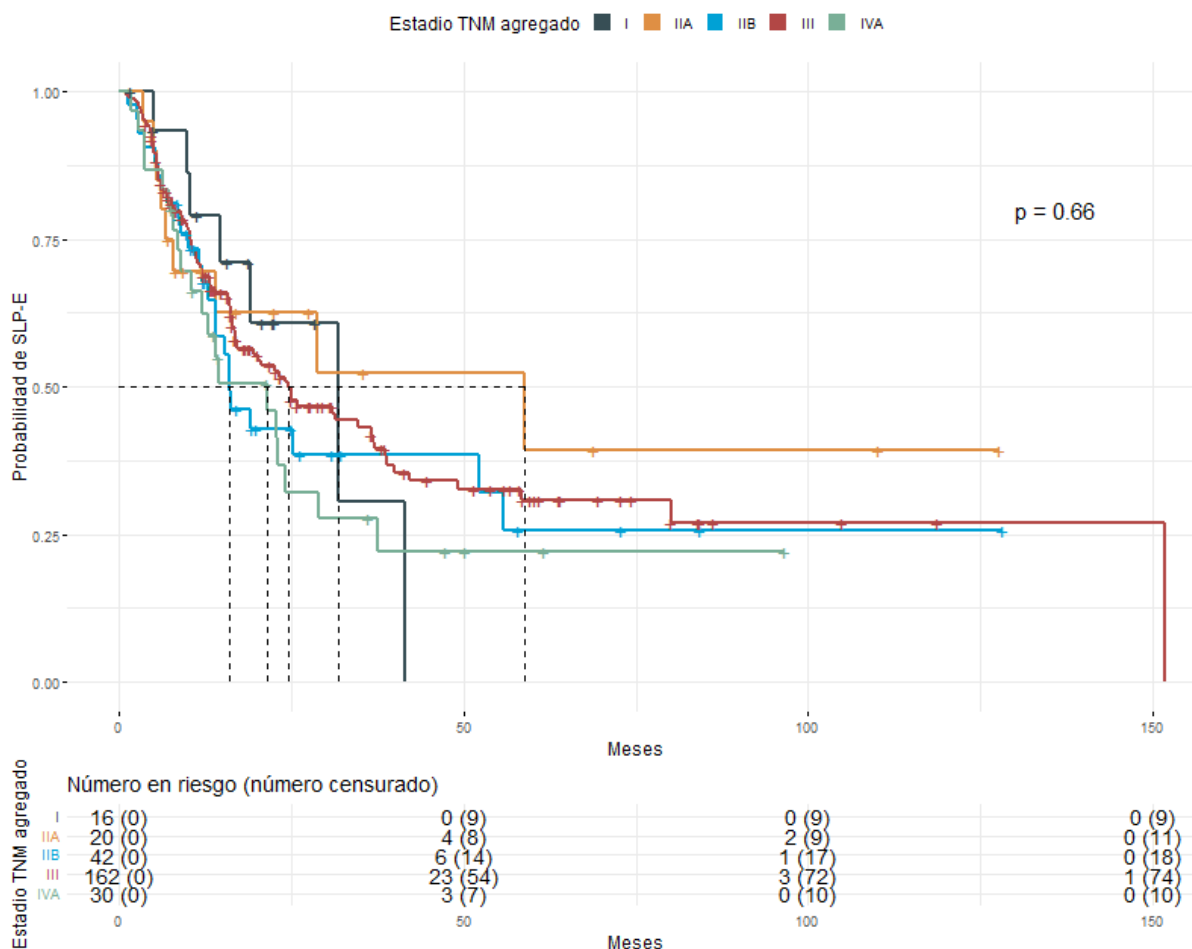


Figura 21. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad según estadio tumoral

Tabla 85. ACUGE: SLP-E y SG según estadio tumoral

Estadio tumoral	N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
I	16	31,8 (19,0-NA)	43,1 (19,0-NA)
IIA	20	58,8 (13,9-NA)	58,8 (20,6-NA)
IIB	42	16,0 (13,9-NA)	25,1 (16,4-NA)
III	162	24,6 (17,1-37,1)	38,4 (24,8-59,4)
IVA	30	21,4 (12,0-37,6)	22,1 (16,9-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad;
SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

A pesar de observarse una mayor SG en los estadios I y IIA (43,1 y 58,8 meses, respectivamente) en comparación con los estadios más avanzados, las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,66$).

En cuanto a la SLP-E, se registraron mejores resultados en los estadios I y IIA (31,8 y 58,8 meses) frente a los estadios III y IVA (24,6 y 21,4 meses, respectivamente), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,66$).

Se ha realizado también un análisis de supervivencia (SG y SLP-E) en base a los abordajes y esquemas de QT más frecuentemente empleados (QT perioperatoria con FLOT y QRT neoadyuvante con CROSS). Estos resultados se resumen en la Tabla 86. A pesar de observarse diferencias, especialmente en términos de SG, con una SG de 59,4 meses con FLOT perioperatorio y 34,4 meses con CROSS neoadyuvante, estas diferencias no han demostrado significancia estadística ni en términos de SG ($p=0,57$) ni en SLP-E ($p=0,42$) (Figura 22 y Figura 23).

Tabla 86. ACUGE: SLP-E y SG según abordaje terapéutico y esquema QT empleado

Abordaje	Esquema QT	N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
QT perioperatoria	Global	164	23,1 (16,7-36,92)	38,4 (26,4-64,3)
	FLOT	110	24,6 (19,0-NA)	59,4 (26,4-NA)
QRT neoadyuvante	Global	50	25,8 (16,0-NA)	38,8 (23,2-NA)
	CROSS	36	19,1 (12,0-NA)	34,4 (19,1-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad; SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

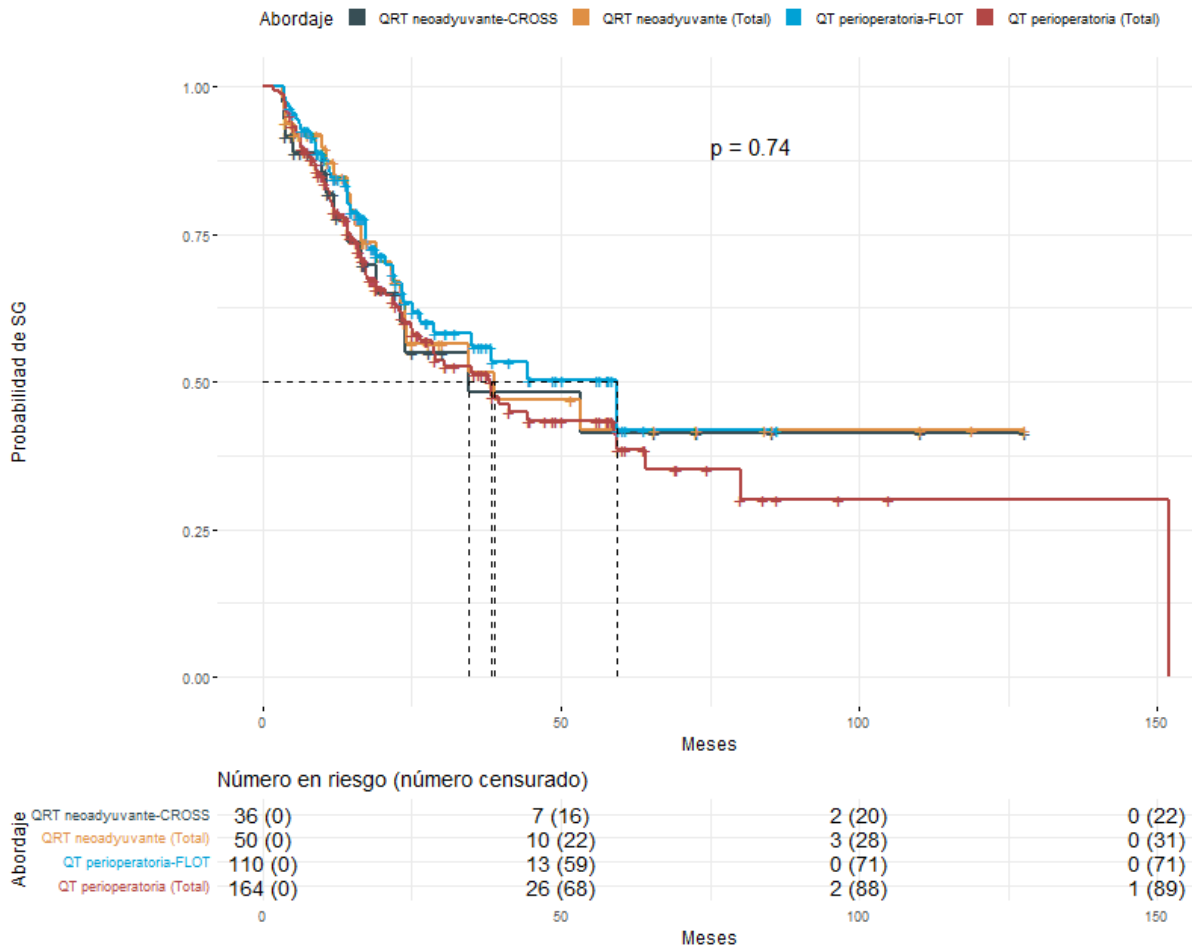


Figura 22. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje y esquema de QT empleado

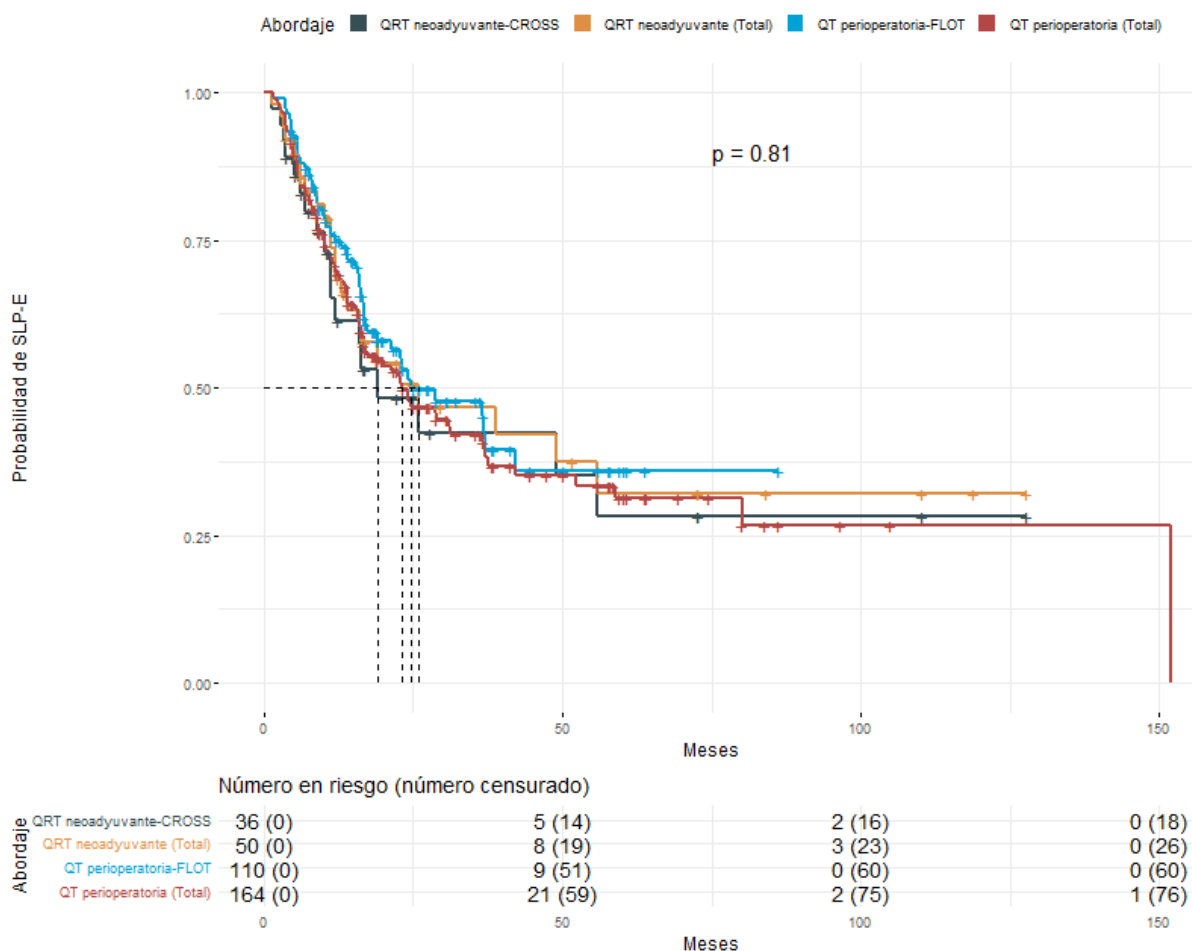


Figura 23. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje y esquema de QT empleado

6.4.8 Desarrollo del modelo pronóstico

Tras el análisis univariante de las variables con mayor relevancia clínica o relacionadas en la literatura con mayor supervivencia, se elaboró el modelo pronóstico de SG. Los resultados completos del análisis se muestran en la Tabla 87 y la Figura 24.

Para el análisis, los pacientes que recibieron QT y RT secuencial se agruparon con los que recibieron QRT neoadyuvante de forma concomitante.

Se identificó la no resección quirúrgica como el principal factor pronóstico adverso (HR 3,75; IC95%: 2,3-6,11; $p < 0,001$). Esto indica que los pacientes no sometidos a cirugía presentaron un riesgo de fallecimiento tres veces superior en comparación a aquellos intervenidos quirúrgicamente.

Ninguna de las demás variables analizadas (estado funcional ECOG, estadiaje, abordaje, localización del tumor-Siewert) mostró una asociación estadísticamente significativa con la SG.

Tabla 87. ACUGE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG

Variable	HR	IC95%	p valor
Estado funcional ECOG	1,21	0,88 - 1,68	0,2451
Estadíaaje	1,05	0,87 - 1,27	0,619
Abordaje			
QT perioperatoria	Ref.		
QRT neoadyuvante	0,72	0,46 - 1,15	0,1711
Sin QT preoperatoria	1,02	0,61 - 1,7	0,9444
Abordajes alternativos	0,55	0,26 - 1,17	0,1195
Cirugía			
Cirugía con tumor residual	Ref.		
Cirugía sin tumor residual	0,67	0,3 - 1,46	0,308
No cirugía	3,75	2,3 - 6,11	<0,001*
Siewert			
Siewert I	Ref.		
Siewert II	0,75	0,46 - 1,22	0,2527
Siewert III	0,74	0,46 - 1,19	0,2204
No disponible	1	0,51 - 1,95	0,9983

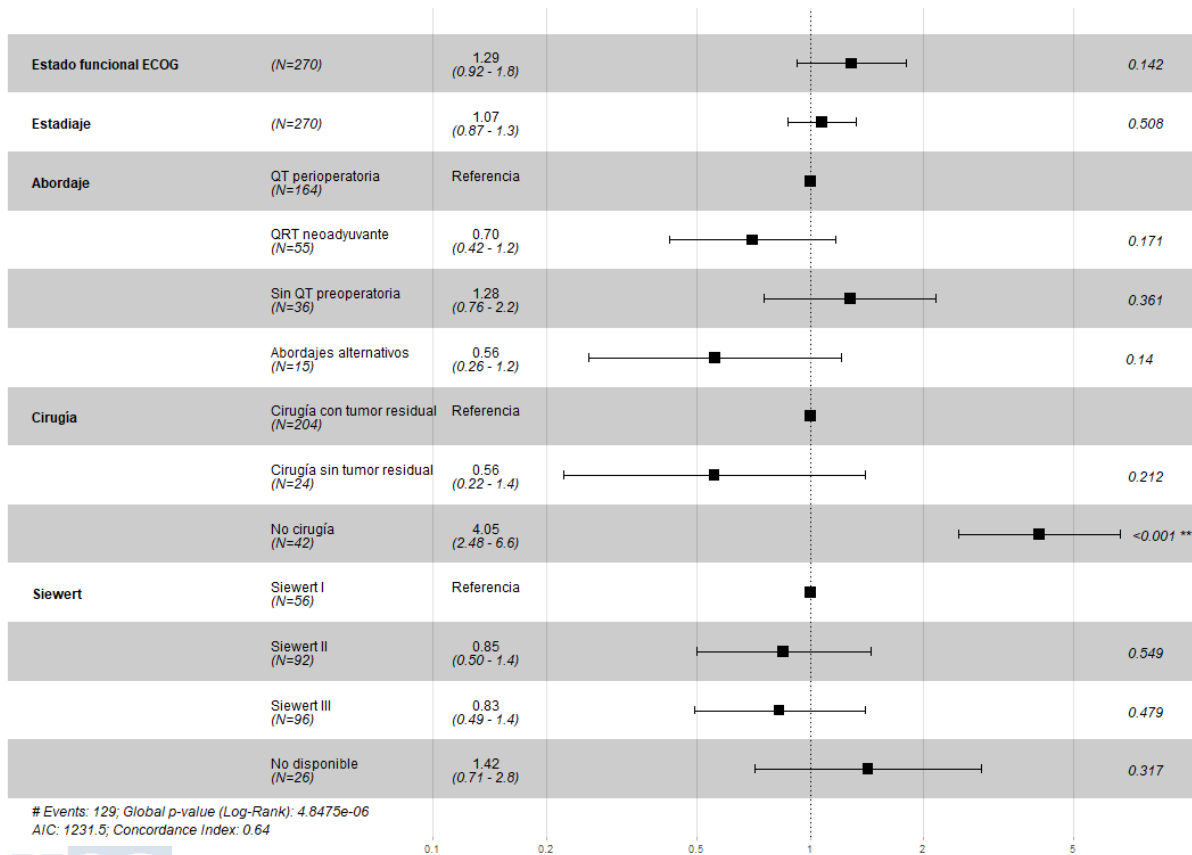


Figura 24. ACUGE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG



Dada la fuerte influencia de la cirugía en el pronóstico, se realizó un análisis adicional considerando exclusivamente a los pacientes sometidos a cirugía. El objetivo fue evaluar otros posibles factores pronósticos que pudieran haber quedado enmascarados por el efecto de la cirugía en el análisis inicial.

Los resultados, presentados en la Tabla 88 y Figura 25, muestran que la única variable asociada significativamente con la SG es el GRT. Los pacientes con más del 50% de tumor residual en la pieza quirúrgica presentaron un peor pronóstico (HR 3,02; IC95%: 1,13-7,85; p: 0,023). Sin embargo, los pacientes con menor carga de tumor residual no muestran diferencias significativas respecto a aquellos con regresión tumoral completa. Variables como el abordaje terapéutico, el estado funcional ECOG o el Siewert no se asociaron con un efecto relevante en la SG. En cuanto a la linfadenectomía, a pesar de que la tendencia sugiere un posible beneficio de una linfadenectomía más extensa, estos resultados no alcanzaron significación estadística.

Tabla 88. ACUGE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG en los pacientes sometidos a cirugía

Variable	HR	IC95%	p valor
Estado funcional ECOG	1,19	0,79 - 1,77	0,4044
Estadíaaje	1,01	0,79 - 1,3	0,9138
Abordaje			
QT perioperatoria	Ref.		
QRT neoadyuvante	0,99	0,56 - 1,77	0,986
Sin QT preoperatoria	1,33	0,59 - 2,99	0,4955
Grado de regresión tumoral			
Sin tumor residual	Ref.		
1b o 2: <10-50% tumor residual	1,22	0,45 - 3,3	0,6957
>50% tumor residual	3,02	1,16 - 7,85	0,0231*
No aplica/No disponible	1,77	0,59 - 5,27	0,307
Linfadenectomía			
D0 o D1	Ref.		
D1+	0,75	0,45 - 1,24	0,26
D2 o D3	0,8	0,46 - 1,4	0,4402
Siewert			
Siewert I	Ref.		
Siewert II	0,99	0,56 - 1,77	0,982
Siewert III	0,86	0,48 - 1,56	0,627
No disponible	1,15	0,5 - 2,61	0,7459

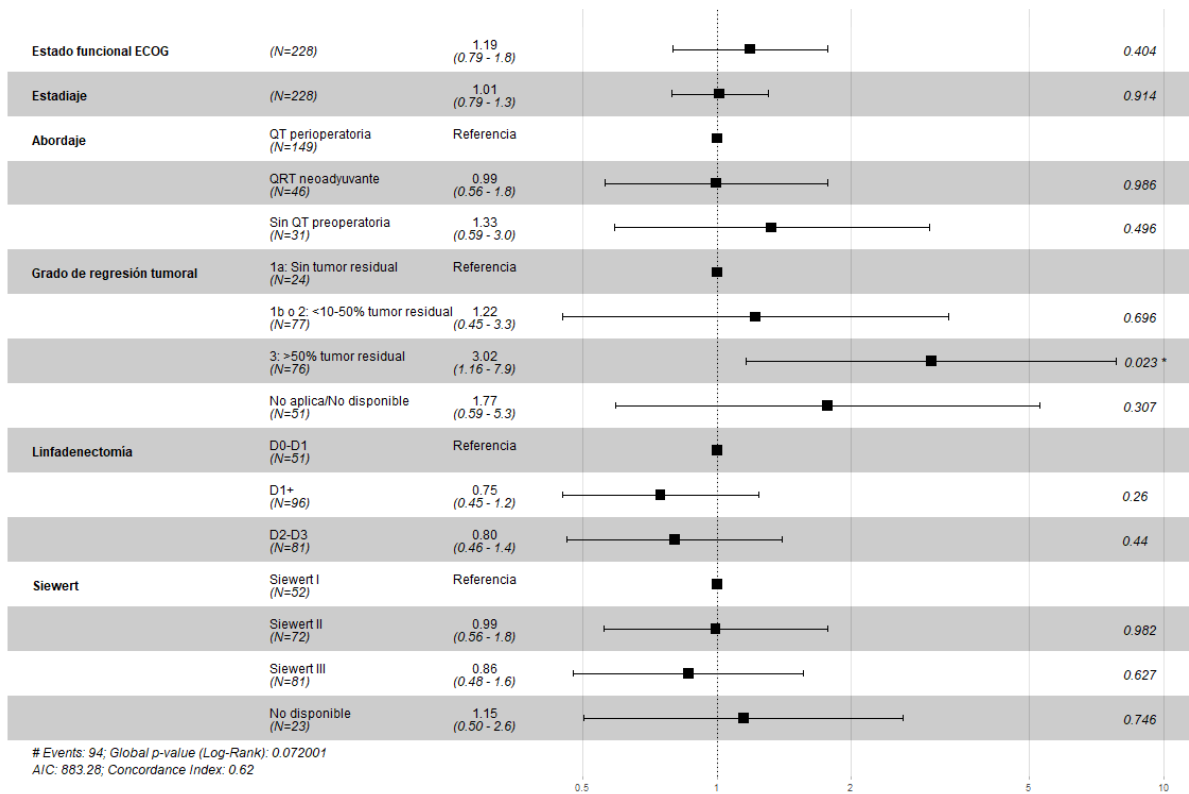


Figura 25. ACUGE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG en los pacientes sometidos a cirugía

6.5 ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO

6.5.1 Características basales

La cohorte de pacientes con ACG estuvo compuesta por 910 casos. Las tablas 89, 90 y 91 recogen las características basales generales, así como un análisis estratificado de los subgrupos más frecuentes según el abordaje terapéutico y el esquema de quimioterapia (QT) administrado.

El 49,56% de los pacientes recibió QT perioperatoria, siendo FLOT el esquema más utilizado (52,33%). El 44,4% de los casos no recibió tratamiento preoperatorio; dentro de este grupo, el 35,15% fue tratado con QT adyuvante y el 20,54% con QRT adyuvante.

En la población global, la mediana de edad al diagnóstico fue de 69,6 años. Esta mediana fue superior en los pacientes sin tratamiento preoperatorio (72,6 años) y más baja en aquellos que recibieron QT perioperatoria con FLOT (66,3 años). En cuanto al sexo, el 61,65% de los pacientes eran varones, proporción que aumentó hasta el 74,6% en el subgrupo tratado con QT adyuvante.

Respecto al estado funcional, el 52,97% de los pacientes presentaban un ECOG 1 y el 38,57% un ECOG 0. En relación con las comorbilidades, el 51,32% no presentaba ninguna patología recogida en el índice de comorbilidad de Charlson y el 29,34% presentaba una sola comorbilidad.

Tabla 89. ACG: Características basales de los pacientes

Abordaje	Total N=910 (%)	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
		N=451 (%)	FLOT N=236 (%)	N=404 (%)	QT adyuvante N=142 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
Edad						
Mediana (años)	69,6	67,9	66,3	72,6	68,3	67,7
RIC	61,3-76,3	59,3-73,8	57,0-71,4	63-78,7	60,0-74,8	37,4-83,7
Sexo, masculino	561 (61,65)	269 (59,65)	140 (59,32)	263 (65,1)	106 (74,6)	54 (65,06)
Estado general ECOG						
0	351 (38,57)	188 (41,69)	105 (44,49)	144 (35,64)	57 (40,14)	41 (49,4)
1	482 (52,97)	250 (55,43)	131 (55,51)	208 (51,49)	79 (55,63)	39 (46,99)
2	67 (7,36)	13 (2,88)	0	42 (10,4)	5 (3,52)	3 (3,61)
3	9 (0,99)	0	0	9 (2,23)	1 (0,7)	0
4	1 (0,11)	0	0	1 (0,25)	0	0
Comorbilidades del índice de Charlson						
0	467 (51,32)	259 (57,43)	147 (62,29)	183 (45,3)	78 (54,93)	41 (49,4)
1	267 (29,34)	126 (27,94)	60 (25,42)	125 (30,94)	37 (26,06)	29 (34,94)
2	108 (11,87)	48 (10,64)	21 (8,9)	52 (12,87)	19 (13,38)	11 (13,25)
≥ 3	68 (7,47)	18 (3,99)	8 (3,39)	44 (10,89)	8 (5,63)	2 (2,4)
IMC						
Mediana (kg)	25,3	25,6	25,6	24,9	24,5	25,7
RIC	22,8-28,3	15,7-46,2	12,7-42,6	14,7-42,5	17-36,6	17,1-39,8

Abreviaturas: ECOG: calidad de vida según la escala Eastern Cooperative Oncology Group;

RIC: rango intercuartílico

Tabla 90. ACG: Características basales del tumor

Abordaje	Total N=910 (%)	QT Perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
		N=451 (%)	FLOT N=236 (%)	N=404 (%)	QT adyuvante N=142 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
Localización						
Fundus	56 (6,15)	29 (6,43)	12 (5,08)	23 (5,69)	8 (5,63)	8 (9,64)
Cuerpo	375 (41,21)	195 (43,24)	105 (44,49)	148 (36,63)	55 (38,73)	28 (33,73)
Antro	406 (44,62)	200 (44,35)	107 (45,34)	191 (47,28)	59 (41,55)	39 (46,99)
Píloro	58 (6,37)	21 (4,66)	10 (4,24)	35 (8,66)	16 (11,27)	8 (9,64)
Muñón gástrico	15 (1,65)	6 (1,33)	2 (0,85)	7 (1,73)	4 (2,82)	
Estadio T						
Tx	125 (13,74)	35 (7,76)	19 (8,05)	81 (20,05)	25 (17,61)	10 (12,05)
Tis	4 (0,44)	1 (0,22)	0	3 (0,74)	2 (1,41)	0
T1a	24 (2,64)	2 (0,44)	1 (0,42)	21 (5,2)	3 (2,11)	0
T1b	39 (4,29)	3 (0,67)	1 (0,42)	36 (8,91)	10 (7,04)	6 (7,23)
T2	135 (14,84)	54 (11,97)	32 (13,56)	78 (19,31)	25 (17,61)	22 (26,51)
T3	391 (42,97)	237 (52,55)	113 (47,88)	131 (32,43)	48 (33,8)	34 (40,96)
T4a	168 (18,46)	106 (23,5)	65 (27,54)	48 (11,88)	25 (17,61)	10 (12,05)
T4b	24 (2,64)	13 (2,88)	5 (2,12)	6 (1,49)	4 (2,82)	1 (1,2)
Estadio N						
NX	84 (9,23)	38 (8,43)	17 (7,2)	42 (10,4)	11 (7,75)	7 (8,43)
N0	383 (42,09)	130 (28,82)	77 (32,63)	233 (57,67)	79 (55,63)	40 (48,19)
N1	275 (30,22)	176 (39,02)	80 (33,9)	80 (19,8)	27 (19,01)	21 (25,3)
N2	122 (13,41)	81 (17,96)	48 (20,34)	32 (7,92)	15 (10,56)	10 (12,05)
N3a	37 (4,07)	22 (4,88)	12 (5,08)	12 (2,97)	8 (5,63)	2 (2,41)
N3b	9 (0,99)	4 (0,89)	2 (0,85)	5 (1,24)	2 (1,41)	3 (3,61)
Estadio TNM agregado						
I	184 (20,22)	25 (5,54)	19 (8,05)	155 (38,37)	44 (30,99)	20 (24,1)
IIA	94 (10,33)	49 (10,86)	23 (9,75)	40 (9,9)	12 (8,45)	13 (15,66)
IIB	220 (24,18)	114 (25,28)	63 (26,69)	91 (22,52)	37 (26,06)	20 (24,1)
III	384 (42,2)	250 (55,43)	125 (52,97)	109 (26,98)	42 (29,58)	29 (34,94)
IVA	28 (3,08)	13 (2,88)	6 (2,54)	9 (2,23)	7 (4,93)	1 (1,2)
Grado Histológico						
1	70 (7,69)	25 (5,54)	12 (5,08)	37 (9,16)	11 (7,75)	4 (4,82)
2	187 (20,55)	92 (20,4)	39 (16,53)	86 (21,29)	32 (22,54)	19 (22,89)
3	286 (31,43)	141 (31,26)	79 (33,47)	125 (30,94)	49 (34,51)	34 (40,96)
Desconocido	367 (40,33)	193 (42,79)	106 (44,92)	156 (38,61)	50 (35,21)	26 (31,33)
Clasificación de Lauren						
Intestinal	419 (46,04)	194 (43,02)	89 (37,71)	191 (47,28)	61 (42,96)	36 (43,37)
Difuso	269 (29,56)	148 (32,82)	89 (37,71)	114 (28,22)	52 (36,62)	22 (26,51)
Mixto	47 (5,16)	22 (4,88)	13 (5,51)	24 (5,94)	8 (5,63)	8 (9,64)
No disponible	175 (19,23)	87 (19,29)	45 (19,07)	75 (18,56)	21 (14,79)	17 (20,48)
Células en anillo de sello						
No	417 (45,82)	199 (44,12)	98 (41,53)	191 (47,28)	67 (47,18)	38 (45,78)
<50%	25 (2,75)	15 (3,33)	12 (5,08)	9 (2,23)	1 (0,7)	2 (2,41)
>= 50%	94 (10,33)	45 (9,98)	25 (10,59)	46 (11,39)	17 (11,97)	9 (10,84)
Porcentaje desconocido	128 (14,07)	69 (15,3)	44 (18,64)	55 (13,61)	22 (15,49)	17 (20,48)
No disponible	246 (27,03)	123 (27,27)	57 (24,15)	103 (25,5)	35 (24,65)	17 (20,48)
Linitis plástica						
No	850 (93,41)	419 (92,9)	214 (90,68)	382 (94,55)	132 (92,96)	75 (90,36)
Sí	60 (6,59)	32 (7,1)	22 (9,32)	22 (5,45)	10 (7,04)	8 (9,64)
Sobreexpresión de HER2						
No	451 (49,56)	269 (59,65)	153 (64,83)	147 (36,39)	66 (46,48)	23 (27,71)
Sí (3+)	43 (4,73)	25 (5,54)	14 (5,93)	15 (3,71)	5 (3,52)	4 (4,82)
Sí (2+ y FISH +)	22 (2,42)	14 (3,1)	6 (2,54)	6 (1,49)	3 (2,11)	2 (2,41)
No disponible	394 (43,3)	143 (31,71)	63 (26,69)	236 (58,42)	68 (47,89)	54 (65,06)

La Tabla 90 resume las características basales del tumor en los pacientes con ACG. La localización primaria más frecuente fue el antro (44,62%), seguida del cuerpo gástrico (41,21%). Las localizaciones en píloro, fundus y muñón gástrico fueron menos habituales, registrándose en el 6,37%, 6,15% y 1,65% de los casos, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en la localización tumoral entre los distintos grupos de tratamiento.

En relación con el estadio TNM al diagnóstico, la mayoría de los tumores presentaban una clasificación T3 (42,97%), sin afectación ganglionar (N0 en el 42,09%) y sin evidencia de enfermedad metastásica (M0 en el 100% de los pacientes). Se observaron diferencias en la distribución del estadio T y la afectación ganglionar según el tratamiento recibido, lo que se tradujo en variaciones en el estadio clínico inicial. En este sentido, el 55,43% de los pacientes tratados con QT perioperatoria presentaban un estadio clínico III al diagnóstico, porcentaje que fue inferior en los pacientes que no recibieron tratamiento preoperatorio (26,98%), o que fueron tratados con QT adyuvante (29,58%) o QRT adyuvante (34,94%). En el grupo sin tratamiento preoperatorio, el estadio más frecuente fue el I, observado en el 30,99% de los casos.

En el análisis histopatológico, el subtipo intestinal según la clasificación de Lauren fue el más frecuente (46,04%), seguido del subtipo difuso (29,59%) y del mixto (5,16%). En el 19,23% de los casos no se disponía de esta información. Respecto a la presencia de células en anillo de sello, estas no se identificaron en el 45,82% de los pacientes, mientras que en el 27,03% no se disponía del dato. La linitis plástica fue poco común, documentándose únicamente en el 6,59% de los casos.

La sobreexpresión del receptor HER2 fue poco prevalente, observándose positividad (tres cruces o dos cruces con FISH positivo) en el 4,73% y 2,42% de los casos, respectivamente. No obstante, esta información no estaba disponible en el 43,3% de la cohorte.

Tabla 91. ACG: Datos de laboratorio basales

Abordaje	Total N=910 (%)	QT Perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
		N=451 (%)	FLOT	N=404 (%)	QT	QRT
N=236 (%)			adyuvante		adyuvante	
Esquema				N=142 (%)	N=83 (%)	
Albúmina<LLN (3,4-5,4)	139/703 (19,77)	54/371 (14,56)	19/200 (9,5)	72/285 (25,26)	27/107 (25,23)	12/54 (22,22)
Bilirrubina>ULN (ULN=1,5)	13/804 (1,62)	3/420 (0,71)	1/223 (0,45)	9/335 (2,69)	4/119 (3,36)	0/65 (0)
FA>ULN (44-147)	44/741 (5,94)	19/389 (4,88)	11/200 (5,5)	23/305 (7,54)	11/110 (10)	6/64 (9,38)
LDH>ULN (105-333)	68/499 (13,63)	31/281 (11,03)	16/137 (11,68)	30/190 (15,79)	11/81 (13,58)	6/33 (18,18)
Hb<12 (12-15)	447/887 (50,39)	193/446 (43,27)	103/234 (44,02)	216/386 (55,96)	72/136 (52,94)	40/77 (51,95)
RNL<4	692/865 (80)	364/440 (82,73)	195/233 (83,69)	288/370 (77,84)	110/135 (81,48)	52/71 (73,24)
CEA>5	99/675 (14,67)	51/379 (13,46)	20/204 (9,8)	40/257 (15,56)	11/95 (11,58)	7/58 (12,07)
Plaquetas>ULN (450000)	61/883 (6,91)	28/446 (6,28)	10/234 (4,27)	28/382 (7,33)	13/136 (9,56)	3/76 (3,95)
Neutrófilos>ULN (6600)	143/869 (16,46)	65/443 (14,67)	29/234 (12,39)	66/371 (17,79)	25/135 (18,52)	11/72 (15,28)

Abreviaturas: LLN: límite inferior normal; ULN: límite superior normal; FA: fosfatasa alcalina; LDH: lactato deshidrogenasa; Hb: hemoglobina; RNL: cociente neutrófilos-linfocitos, CEA: antígeno carcinoembrionario

La Tabla 91 resume el análisis de los parámetros analíticos basales. Se observó un RNL inferior a 4 en el 80% de los pacientes. Destaca la presencia de anemia (Hb < 12 g/dL) al diagnóstico en más de la mitad de los casos (50,39%). Asimismo, el 16,46% de los pacientes presentaba una cifra de neutrófilos por encima del límite superior de la normalidad. Los niveles séricos de albúmina fueron inferiores al valor de referencia (3,4 g/dL) en el 19,77% de los casos. En cuanto a los marcadores tumorales, el 14,67% de los pacientes presentaba una elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA > 5 ng/mL).

Los síntomas al diagnóstico se recogen en la Tabla 92. Destaca la presencia de dolor local, referido por el 54,29% de los pacientes, así como síntomas atribuibles a anemia (36,59%) y pérdida de peso (39,34%). Además, el 55,6% de los pacientes se encontraba en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en el momento del diagnóstico.

Tabla 92. ACG: Síntomas al diagnóstico

Síntomas al diagnóstico	N=910 (%)
Uso de IBPs al diagnóstico	506 (55,6)
Complicación aguda severa al diagnóstico	85 (9,34)
Pérdida de peso	358 (39,34)
Mediana pérdida de peso	8,3kg (Rango: 5-10kg)
Desconocido	61 (6,7)
Disfagia	61 (6,7)
Desconocido	25 (2,75)
Emesis	195 (21,43)
Desconocido	18 (1,98)
Sangrado	
No	523 (57,47)
Deficiencia de hierro sin sangrado	200 (21,98)
Sangrado tumoral que requiere transfusión	144 (15,82)
Sangrado tumoral con inestabilidad hemodinámica	23 (2,53)
Desconocido	20 (2,2)
Dolor local	494 (54,29)
Desconocido	18 (1,98)
Síntomas relacionados con la anemia	333 (36,59)
Desconocido	22 (2,42)

Abreviaturas: IBP: inhibidores de la bomba de protones

La Tabla 93 recoge las principales comorbilidades identificadas en la cohorte de pacientes con ACG. Las más prevalentes fueron la diabetes mellitus (21,21%), seguida de la cardiopatía crónica (14,35%), la hipertensión arterial (10,55%) y la enfermedad pulmonar crónica (10,44%).

Tabla 93. ACG: Principales comorbilidades al diagnóstico

Comorbilidades al diagnóstico	N=910 (%)
Cardiopatía crónica	175 (19,23)
Enfermedad vascular periférica	52 (5,71)
Evento tromboembólico previo	60 (6,59)
Paciente con tratamiento antitrombótico	
Prevencción primaria	10 (1,1)
Prevencción secundaria tras evento relacionado con el cáncer previo al inicio de terapia/cirugía	10 (1,1)
Prevencción por fibrilación auricular u otras causas previas al diagnóstico	88 (9,67)
Prevencción tras evento tromboembólico previo al diagnóstico	24 (2,64)
Enfermedad cerebrovascular	35 (3,85)
Demencia	15 (1,65)
Enfermedad pulmonar crónica	95 (10,44)
Enfermedad hepática crónica	38 (4,18)
Diabetes	193 (21,21)
Enfermedad renal crónica	51 (5,6)
Otras comorbilidades relevantes	
Hipertensión arterial	96 (10,55)
Dislipemia	63 (6,92)
Hipotiroidismo	17 (1,87)
Alcoholismo	8 (0,88)
Cáncer de cabeza y cuello	2 (0,22)
Cáncer de próstata	11 (1,21)
Cáncer de mama	8 (0,88)
Obesidad	4 (0,44)

Los procedimientos diagnósticos empleados se resumen en la Tabla 94. Tanto la TAC como la endoscopia digestiva alta se realizaron en la práctica totalidad de los pacientes (98,9 y 98,68%, respectivamente). La ecografía endoscópica fue utilizada en el 35,71% de los pacientes, y la PET-TAC en el 12,09%.

Tabla 94. ACG: Procedimientos diagnósticos llevados a cabo

Procedimientos diagnósticos	N=910 (%)
Endoscopia digestiva alta	898 (98,68)
Tomografía computarizada	900 (98,9)
Ecografía endoscópica	325 (35,71)
Tomografía de emisión de positrones	110 (12,09)
Broncoscopia	3 (0,33)
Examen otorrinolaringológico	
Normal	7 (0,77)
Anormal	3 (0,33)
Laparoscopia diagnóstica	167 (18,35)

6.5.2 Tratamiento sistémico

En los pacientes con ACG, el abordaje terapéutico más frecuentemente utilizado fue la QT perioperatoria, administrada en el 49,56% de los casos. El 44,4% no recibió tratamiento preoperatorio; de estos, el 56,68% recibió tratamiento exclusivamente adyuvante, que se detalla más adelante.

Otros enfoques, como la QRT neoadyuvante o la RT radical, sola o en combinación con QT, fueron menos habituales, utilizándose en el 3,96% y 1,97% de los pacientes, respectivamente.

La decisión terapéutica fue adoptada en la mayoría de los casos (89,89%) en el seno de un comité multidisciplinar de tumores, mientras que en un 10% fue tomada por el servicio de oncología, y en un 0,11% por el de cirugía.

La Tabla 95 recoge los motivos que justificaron la elección del abordaje terapéutico. Las razones más frecuentes fueron la existencia de un protocolo institucional previamente establecido (50,66%) y el mal estado general del paciente (24,95%). Otros factores considerados fueron la experiencia previa del clínico (10,88%) y el estadio clínico del tumor (7,91%).

Tabla 95. ACG: Motivo para la selección del abordaje terapéutico

Motivo para la selección del tratamiento	N=910 (%)
Protocolo del servicio	461 (50,66)
Deterioro del estado general	227 (24,95)
Experiencia previa del médico	99 (10,88)
Estadio clínico	72 (7,91)
Comorbilidades del paciente	34 (3,74)
Localización tumoral	8 (0,88)
Histología	4 (0,44)

La Tabla 96 resume el tratamiento posoperatorio recibido en cada uno de los subgrupos analizados. En el grupo de pacientes en los que se había planificado inicialmente tratamiento con QT perioperatoria, el 25,38% (N=114) no recibió tratamiento adyuvante tras la cirugía. Además, un 4,21% (N=19) recibió RT en combinación con QT, un 0,44% (N=2) recibió únicamente RT, y otro 0,44% (N=2) recibió únicamente inmunoterapia.

Entre los pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico preoperatorio, el 43,32% no recibió tampoco tratamiento adyuvante, el 35,15% recibió QT adyuvante, el 20,54% recibió QT en combinación con RT, y 4 pacientes (0,99%) fueron tratados únicamente con RT.

Tabla 96. ACG: Abordaje posoperatorio según el esquema preoperatorio

Tratamiento posoperatorio	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio
	Global N=451 (%)	FLOT N=236 (%)	Global N=404 (%)
Ninguno	114 (25,28)	42 (17,80)	175 (43,32)
QT perioperatoria/adyuvante	314 (69,62)	189 (80,08)	142 (35,15)
QRT adyuvante	19 (4,21)	3 (1,27)	83 (20,54)
RT adyuvante	2 (0,44)	1 (0,42)	4 (0,99)
Inmunoterapia adyuvante	2 (0,44)	1 (0,42)	

En el grupo de pacientes que recibió QT perioperatoria, el esquema más frecuentemente empleado fue FLOT, administrado en el 52,33% de los casos. Le siguieron en frecuencia los esquemas basados en platino y fluoropirimidina (25,50%), los esquemas con antraciclinas (14,86%) y aquellos basados en docetaxel (5,10%). El detalle de los tratamientos administrados se resume en la Tabla 97.

En la cohorte de pacientes que recibió QT adyuvante, el esquema más utilizado fue CAPOX (67,61%; N=96), seguido de otros regímenes basados en platino y fluoropirimidina (16,90%; N=24).

Los pacientes tratados con QRT adyuvante recibieron principalmente el esquema MacDonald basado en 5-FU (45,78%; N=38) o CAPOX (28,92%; N=24).

Tabla 97. ACG: Esquemas de QT empleados según el abordaje

Esquema de QT empleado	QT perioperatoria N=451 (%)	QT adyuvante N=142 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
FLOT	236 (52,33)	1 (0,7)	
CAPOX (capecitabina, oxaliplatino)	61 (13,53)	92 (64,79)	16 (19,28)
MacDonald (5FU)		4 (2,82)	38 (45,78)
EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina)	56 (12,42)	1 (0,7)	
FOLFOX6 (5-FU bolo e infusión, oxaliplatino)	33 (7,32)	12 (8,45)	1 (1,2)
DCX (docetaxel, cisplatino, capecitabina)	7 (1,55)		
DCF 3w (docetaxel, cisplatino, 5-FU cada 3 semanas)	7 (1,55)		
FP3w (5-FU, cisplatino cada 3 semanas)	7 (1,55)		1 (1,2)
ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina)	6 (1,33)		
XP (capecitabina, cisplatino)	6 (1,33)	6 (4,23)	
DCF 4w (docetaxel, cisplatino, 5-FU cada 4 semanas)	5 (1,11)	1 (0,7)	
ECF (epirubicina, cisplatino, 5-FU)	5 (1,11)		
DOX (docetaxel, oxaliplatino, capecitabina)	4 (0,89)		
DC (docetaxel, cisplatino)		3 (2,11)	
CAPOX bisemanal modificado (capecitabina, oxaliplatino)	3 (0,67)	4 (2,82)	8 (9,64)
FP4w (5-FU, cisplatino cada 4 semanas)	2 (0,44)		
FUOX modificado (5-FU, oxaliplatino)		2 (1,41)	2 (2,41)
FOLFOX4 (5-FU bolo e infusión, oxaliplatino)		2 (1,41)	1 (1,2)
FLO (5-FU, oxaliplatino)		1 (0,7)	2 (2,41)
CALGB 80803 (FOLFOX)	2 (0,44)	1 (0,7)	1 (1,2)
CROSS (carboplatino, paclitaxel)	1 (0,22)		
CALGB 9781 (cisplatino, 5-FU)	1 (0,22)		1 (1,2)
Otros esquemas (capecitabina)	1 (0,22)	9 (6,34)	9 (10,84)
ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina)		1 (0,7)	
Otros esquemas (oxaliplatino, raltitrexed)		1 (0,7)	
No disponible	6 (1,33)	1 (0,7)	3 (3,61)

La Tabla 98 muestra el número de ciclos preoperatorios administrados a los pacientes tratados con QT perioperatoria con el esquema FLOT. El 68,64% recibió los cuatro ciclos estándar de oxaliplatino, siendo este porcentaje del 68,22% para 5-FU y docetaxel. En un alto

porcentaje de pacientes (entre el 83% y el 85%), se consideró que el tratamiento preoperatorio con FLOT fue completado en su totalidad. La causa más frecuente de suspensión fue la aparición de toxicidad, que motivó la interrupción del tratamiento en un 8% a 11% de los casos, en función del fármaco.

Tabla 98. ACG: Número de ciclos preoperatorios recibidos de esquema FLOT por fármaco

	QT perioperatoria		
	FLOT (N=236)		
	5-FU	Oxaliplatino	Docetaxel
1	2 (0,85)	1 (0,42)	3 (1,27)
2	9 (3,81)	10 (4,24)	13 (5,51)
3	13 (5,51)	12 (5,08)	10 (4,24)
4	161 (68,22)	162 (68,64)	161 (68,22)
5	28 (11,86)	28 (11,86)	27 (11,44)
≥ 6	23 (9,75)	23 (9,75)	22 (9,32)

Del total de pacientes que recibieron FLOT como esquema preoperatorio, el 66,95% inició la fase adyuvante con el mismo esquema. De estos, el 89,87% completó todos los ciclos programados de 5-FU, el 87,34% los de docetaxel y el 85,44% los de oxaliplatino. Así, el tratamiento perioperatorio completo con FLOT se logró en un 57% a 60% de los pacientes que iniciaron la adyuvancia, según el agente. La principal causa de suspensión fue la toxicidad.

Dado que la RT adyuvante ha dejado de emplearse en la práctica clínica y ha sido eliminada de las guías nacionales e internacionales, no se ha incluido en el análisis de este trabajo. En la actualidad, este tratamiento no se recomienda tras la resección completa de un ACG.

6.5.3 Toxicidad del tratamiento sistémico

Las toxicidades hematológicas, digestivas y de otro tipo asociadas a los principales regímenes de tratamiento se detallan en las tablas 99, 100 y 101. En cuanto a la toxicidad hematológica, las alteraciones más frecuentes fueron la anemia y la neutropenia. Ambas complicaciones se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con QT perioperatoria, con incidencias del 66,96% y 59,87%, respectivamente, en comparación con los pacientes que recibieron QT adyuvante (42,25% y 42,96%) y aquellos tratados con QRT adyuvante (39,76% y 36,14%). Las toxicidades digestivas —náuseas, vómitos y diarrea— también fueron más frecuentes en el grupo de QT perioperatoria, independientemente del esquema utilizado, que en los grupos de QT o QRT adyuvante. Además, los pacientes tratados con QT perioperatoria (especialmente con FLOT) presentaron una mayor incidencia de fatiga, neuropatía periférica y alopecia.

Tabla 99. ACG: Toxicidad hematológica en los regímenes más frecuentes

	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=451 (%)	FLOT N=236 (%)	Global N=404 (%)	QT adyuvante N=142 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
Anemia					
Cualquier grado	302 (66,96)	165 (69,92)	93 (23,02)	60 (42,25)	33 (39,76)
Grado ≥ 3	18 (3,99)	7 (2,97)	3 (0,74)	1 (0,7)	2 (2,41)
Neutropenia					
Cualquier grado	270 (59,87)	160 (67,8)	91 (22,52)	61 (42,96)	30 (36,14)
Grado ≥ 3	145 (32,15)	101 (42,8)	28 (6,93)	16 (11,27)	12 (14,46)
Neutropenia febril					
Cualquier grado	29 (6,43)	21 (8,9)	7 (1,73)	3 (2,11)	4 (4,82)
Grado ≥ 3	29 (6,43)	21 (8,9)	7 (1,73)	3 (2,11)	4 (4,82)
Trombocitopenia					
Cualquier grado	120 (26,61)	65 (27,54)	68 (16,83)	44 (30,99)	24 (28,92)
Grado ≥ 3	6 (1,33)	2 (0,85)	6 (1,49)	2 (1,41)	4 (4,82)

Tabla 100. ACG: Toxicidad digestiva

	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=451 (%)	FLOT N=236 (%)	Global N=404 (%)	QT adyuvante N=142 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
Náuseas					
Cualquier grado	261 (57,87)	144 (61,02)	89 (22,03)	58 (40,85)	31 (37,35)
Grado ≥ 3	8 (1,77)	4 (1,69)	1 (0,25)	0 (0)	1 (1,2)
Vómitos					
Cualquier grado	166 (36,81)	89 (37,71)	48 (11,88)	29 (20,42)	19 (22,89)
Grado ≥ 3	10 (2,22)	3 (1,27)	5 (1,24)	2 (1,41)	3 (3,61)
Diarrea					
Cualquier grado	266 (58,98)	165 (69,92)	94 (23,27)	67 (47,18)	27 (32,53)
Grado ≥ 3	28 (6,21)	18 (7,63)	4 (0,99)	3 (2,11)	1 (1,2)
Mucositis oral					
Cualquier grado	162 (35,92)	98 (41,53)	56 (13,86)	27 (19,01)	29 (34,94)
Grado ≥ 3	6 (1,33)	2 (0,85)	7 (1,73)	0 (0)	7 (8,43)
Hiperbilirrubinemia					
Cualquier grado	22 (4,88)	12 (5,08)	17 (4,21)	11 (7,75)	6 (7,23)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Elevación transaminasas					
Cualquier grado	94 (20,84)	60 (25,42)	41 (10,15)	20 (14,08)	21 (25,3)
Grado ≥ 3	3 (0,67)	3 (1,27)	3 (0,74)	2 (1,41)	1 (1,2)

Tabla 101. ACG: Otras toxicidades en los regímenes más frecuentes

	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=451 (%)	FLOT N=236 (%)	Global N=404 (%)	QT adyuvante N=142 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
Fatiga					
Cualquier grado	336 (74,5)	190 (80,51)	116 (28,71)	77 (54,23)	39 (46,99)
Grado ≥ 3	25 (5,54)	14 (5,93)	5 (1,24)	3 (2,11)	2 (2,41)
Síndrome palmo-plantar					
Cualquier grado	76 (16,85)	44 (18,64)	31 (7,67)	22 (15,49)	9 (10,84)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neuropatía periférica					
Cualquier grado	298 (66,08)	178 (75,42)	98 (24,26)	80 (56,34)	18 (21,69)
Grado ≥ 3	7 (1,55)	3 (1,27)	4 (0,99)	4 (2,82)	0 (0)
Alopecia					
Cualquier grado	160 (35,48)	102 (43,22)	15 (3,71)	13 (9,15)	2 (2,41)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evento tromboembólico					
Cualquier grado	22 (4,88)	13 (5,51)	5 (1,24)	5 (3,52)	0 (0)
Grado ≥ 3	9 (2)	5 (2,12)	1 (0,25)	1 (0,7)	0 (0)
Elevación creatinina					
Cualquier grado	31 (6,87)	23 (9,75)	10 (2,48)	7 (4,93)	3 (3,61)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fallo cardiaco					
Cualquier grado	0 (0)	0 (0)	1 (0,25)	0 (0)	1 (1,2)
Grado ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tal como se muestra en las tablas 99 a 101, la mayoría de las toxicidades fueron de grado 1–2. No obstante, un 44,12% de los pacientes tratados con QT perioperatoria, un 20,42% de los que recibieron QT adyuvante y un 24,1% de los tratados con QRT adyuvante presentaron alguna toxicidad de grado 3–5.

Las toxicidades de grado ≥ 3 más frecuentes observadas con el esquema FLOT fueron la neutropenia (42,8%), la neutropenia febril (8,9%) y la diarrea (7,63%). En los pacientes tratados con QT adyuvante, independientemente del esquema, la toxicidad grave más común fue la neutropenia (10,56%). En el grupo de QRT adyuvante, las toxicidades de grado ≥ 3 más frecuentes fueron la neutropenia (14,46%) y la mucositis oral (8,43%).

La toxicidad asociada al tratamiento requirió hospitalización en el 14,41% de los pacientes tratados con QT perioperatoria, el 6,34% de los tratados con QT adyuvante y el 12,05% de los que recibieron QRT adyuvante. La aparición de toxicidad, con o sin necesidad de ingreso hospitalario, condicionó retrasos en la administración del tratamiento sistémico en el 8,65% de los pacientes con QT perioperatoria, en el 4,93% de los tratados con QT adyuvante y en el 2,41% de los que recibieron QRT adyuvante, independientemente del esquema de QT empleado.

6.5.4 Tratamiento quirúrgico

La Tabla 102 muestra el porcentaje de pacientes sometidos a resección quirúrgica del tumor primario, estratificado según los subgrupos analizados. El 90,24% de los pacientes tratados con QT perioperatoria y el 93,81% de aquellos que no recibieron tratamiento preoperatorio fueron intervenidos quirúrgicamente.

Tabla 102. ACG: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario

Cirugía del tumor primario	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=451 (%)	FLOT N=236 (%)	Global N=404 (%)	QT adyuvante N=142 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
Sí	407 (90,24)	222 (94,07)	379 (93,81)	133 (93,66)	82 (98,8)
No	44 (9,76)	14 (5,93)	25 (6,19)	9 (6,34)	1 (1,2)

Entre los pacientes que no fueron sometidos a cirugía, las causas principales fueron la irresecabilidad tumoral (25% en el grupo con QT perioperatoria y 28% en el grupo sin tratamiento preoperatorio) y la inoperabilidad del paciente por condiciones clínicas (20,45% y 56%, respectivamente) como se recoge en la Tabla 103. En el grupo tratado con QT perioperatoria se observaron además casos de progresión local (20,45%) o a distancia (11,36%) previos a la intervención quirúrgica, así como fallecimientos antes de la cirugía (18,18%).

Tabla 103. ACG: Motivo para la no realización de la cirugía

Motivo para la no realización de la cirugía	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=44 (%)	FLOT N=14 (%)	Global N=25 (%)	QT adyuvante N=9 (%)	QRT adyuvante N=1 (%)
Considerada irresecable en la cirugía	11 (25)	6 (42,86)	7 (28)	5 (55,56)	1 (100)
Progresión local antes de la cirugía	9 (20,45)	3 (21,43)	2 (8)	1 (11,11)	0
Progresión a distancia	5 (11,36)	1 (7,14)	2 (8)	1 (11,11)	0
Paciente no apto para cirugía	9 (20,45)	1 (7,14)	14 (56)	2 (22,22)	0
Toxicidad del tratamiento neoadyuvante	2 (4,55)	1 (7,14)	0	0	0
Muerte	8 (18,18)	2 (14,29)	0	0	0

El tipo de abordaje quirúrgico y la técnica quirúrgica empleada se detallan en la Tabla 104 y la Tabla 105. El abordaje más frecuentemente utilizado fue la cirugía laparoscópica, realizada en el 62,65% de los pacientes tratados con QT perioperatoria y en el 50,66% de aquellos que no recibieron tratamiento sistémico preoperatorio.

Tabla 104. ACG: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Abordaje quirúrgico	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=407 (%)	FLOT N=222 (%)	Global N=379 (%)	QT adyuvante N=133 (%)	QRT adyuvante N=82 (%)
Abierta	128 (31,45)	50 (22,52)	160 (42,22)	50 (37,59)	40 (48,78)
Laparoscópica	255 (62,65)	153 (68,92)	192 (50,66)	70 (52,63)	37 (45,12)
Combinada	18 (4,42)	13 (5,86)	21 (5,54)	11 (8,27)	5 (6,1)
Robótica	6 (1,47)	6 (2,7)	6 (1,58)	2 (1,5)	0

La técnica quirúrgica más común fue la gastrectomía parcial, practicada en el 55,77% de los pacientes del grupo con QT perioperatoria y en el 69,39% de los que no recibieron tratamiento sistémico preoperatorio. La gastrectomía total se realizó en el 42,51% y 30,08% de los casos, respectivamente.

Tabla 105. ACG: Tipo de cirugía llevada a cabo en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Tipo de cirugía	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=407 (%)	FLOT N=222 (%)	Global N=379 (%)	QT adyuvante N=133 (%)	QRT adyuvante N=82 (%)
Esofagogastrectomía	2 (0,49)	0	0	0	0
Gastrectomía parcial	227 (55,77)	121 (54,5)	263 (69,39)	86 (64,66)	58 (70,73)
Gastrectomía total	173 (42,51)	97 (43,69)	114 (30,08)	47 (35,34)	24 (29,27)
Cirugía paliativa o derivación	1 (0,25)	1 (0,45)	1 (0,26)	0	0
No resección	4 (0,98)	3 (1,35)	1 (0,26)	0	0

La resección quirúrgica completa del tumor primario (R0) se logró en el 90,91% de los pacientes tratados con QT perioperatoria y en el 89,71% de los no tratados de manera neoadyuvante, independientemente del abordaje quirúrgico empleado (Tabla 106).

Tabla 106. ACG: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Grado de resección	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=407 (%)	FLOT N=222 (%)	Global N=379 (%)	QT adyuvante N=133 (%)	QRT adyuvante N=82 (%)
R0	370 (90,91)	206 (92,79)	340 (89,71)	123 (92,48)	71 (86,59)
R1	19 (4,67)	9 (4,05)	26 (6,86)	6 (4,51)	10 (12,2)
R2	6 (1,47)	1 (0,45)	7 (1,85)	1 (0,75)	1 (1,22)
Rx	3 (0,74)		3 (0,79)	2 (1,5)	0
No resección	9 (2,21)	6 (2,7)	3 (0,79)	1 (0,75)	0

En relación con la extensión de la linfadenectomía (Tabla 107), se observaron diferencias entre los pacientes tratados con QT perioperatoria y aquellos que no recibieron tratamiento neoadyuvante, así como entre los subgrupos que recibieron QT o QRT adyuvante.

En la cohorte de QT perioperatoria, la linfadenectomía fue predominantemente D1+ (50,61%) o D2 (33,66%). En comparación, estos porcentajes fueron inferiores en los pacientes que no recibieron tratamiento preoperatorio (32,98% y 33,77%, respectivamente), observándose con mayor frecuencia en este grupo linfadenectomías D1 (26,12%).

Entre los pacientes tratados con QT o QRT adyuvante, la linfadenectomía D2 fue más frecuente en el grupo de QT adyuvante (46,62%) en comparación con el grupo de QRT adyuvante (30,86%). En este último grupo, se observó una mayor proporción de linfadenectomías incompletas, con resecciones D1 realizadas en el 29,63% de los casos.

Tabla 107. ACG: Extensión de la linfadenectomía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario

Extensión de la linfadenectomía	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=407 (%)	FLOT N=222 (%)	Global N=379 (%)	QT adyuvante N=133 (%)	QRT adyuvante N=82 (%)
D0	12 (2,95)	8 (3,60)	26 (6,86)	8 (6,02)	2 (2,47)
D1	51 (12,53)	22 (9,61)	99 (26,12)	20 (15,04)	24 (29,63)
D1+	206 (50,61)	114 (51,62)	125 (32,98)	43 (32,33)	30 (37,04)
D2	137 (33,66)	78 (35,63)	128 (33,77)	62 (46,62)	25 (30,86)
D3	1 (0,25)	0	0	0	0
No disponible			1 (0,26)		

6.5.5 Complicaciones del tratamiento quirúrgico

La Tabla 108 resume el grado de la complicación posquirúrgica más grave registrada. Un porcentaje considerable de pacientes (50–56%) no presentó complicaciones posquirúrgicas. Las complicaciones fueron clasificadas como leves en el 8,85% de los tratados con QT perioperatoria y en el 9,76% de aquellos sin tratamiento sistémico preoperatorio; y como moderadas en el 7,62% y 13,19% de los casos, respectivamente.

Tabla 108. ACG: Grado de la complicación posquirúrgica más grave

Grado de la complicación posquirúrgica más grave	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=407 (%)	FLOT N=222 (%)	Global N=379 (%)	QT adyuvante N=133 (%)	QRT adyuvante N=82 (%)
Sin complicaciones	228 (56,02)	136 (61,26)	190 (50,13)	69 (51,88)	37 (45,12)
Leve	36 (8,85)	20 (9)	37 (9,76)	8 (6,02)	11 (13,41)
Moderada	31 (7,62)	17 (7,65)	50 (13,19)	21 (15,79)	10 (12,20)
Seria	26 (6,39)	15 (6,75)	33 (8,71)	13 (9,77)	0
Letal	5 (1,23)	2 (0,90)	5 (1,32)	0	0
No disponible	81 (19,9)	32 (14,41)	64 (16,89)	22 (16,54)	24 (29,27)

La Tabla 109 detalla las complicaciones posquirúrgicas observadas en los distintos subgrupos analizados. En los pacientes tratados con QT perioperatoria, las complicaciones más frecuentes fueron la dehiscencia de la anastomosis (6,63%) y las complicaciones médicas inespecíficas (5,16%). En el grupo sin tratamiento sistémico preoperatorio, destacaron la dehiscencia de la anastomosis (6,86%), los abscesos (6,07%) y las complicaciones médicas inespecíficas (8,44%). Un 7,62% (N=31) de los pacientes tratados con QT perioperatoria y un 8,71% (N=12) de los pacientes sin tratamiento sistémico preoperatorio requirieron una reintervención quirúrgica debido a complicaciones posoperatorias. La mortalidad a los 30 días fue del 3,69% (N=15) en el grupo de QT perioperatoria y del 2,64% (N=10) en el grupo sin tratamiento sistémico preoperatorio.

Tabla 109. ACG: Principales complicaciones posquirúrgicas

Toxicidad posquirúrgica	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=407 (%)	FLOT N=222 (%)	Global N=379 (%)	QT adyuvante N=133 (%)	QRT adyuvante N=82 (%)
Dehiscencia anastomosis	27 (6,63)	15 (6,76)	26 (6,86)	8 (6,02)	4 (4,88)
Complicación herida quirúrgica	11 (2,7)	8 (3,6)	21 (5,54)	8 (6,02)	2 (2,44)
Neumonía	13 (3,19)	7 (3,15)	16 (4,22)	2 (1,5)	1 (1,22)
Absceso	21 (5,16)	13 (5,86)	23 (6,07)	10 (7,52)	3 (3,66)
Sepsis	16 (3,93)	8 (3,6)	15 (3,96)	4 (3,01)	1 (1,22)
Otra complicación infecciosa	19 (4,67)	10 (4,5)	25 (6,6)	12 (9,02)	1 (1,22)
Derrame pleural/complicaciones	14 (3,44)	10 (4,5)	15 (3,96)	6 (4,51)	2 (2,44)
Oclusión intestinal	7 (1,72)	2 (0,9)	8 (2,11)	3 (2,26)	1 (1,22)
Evento tromboembólico	7 (1,72)	6 (2,7)	7 (1,85)	3 (2,26)	1 (1,22)
Complicación hemorrágica	9 (2,21)	2 (0,9)	17 (4,49)	5 (3,76)	1 (1,22)
Complicación médica	21 (5,16)	13 (5,86)	32 (8,44)	12 (9,02)	2 (2,44)
Otro	31 (8,03)	26 (12,26)	37 (10,39)	15 (12)	7 (8,97)

6.5.6 Efectividad

La Tabla 110 recoge la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante. Solo el 9,34% de los pacientes tratados con QT perioperatoria presentó una respuesta patológica completa, mientras que en el 39,31% se identificó más del 50% de tumor residual.

Tabla 110. ACG: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía

Grado de regresión tumoral	QT perioperatoria	
	Global N=407 (%)	FLOT N=222 (%)
No aplica	1 (0,25)	1 (0,45)
1a: Sin tumor residual	38 (9,34)	16 (7,21)
1b: <10% tumor residual	59 (14,5)	33 (14,86)
2: 10-50% tumor residual	86 (21,13)	40 (18,02)
3: >50% tumor residual	160 (39,31)	100 (45,05)
No disponible	63 (15,48)	32 (14,41)

En el momento del análisis, la mediana de seguimiento para la cohorte con ACG fue de 29,9 meses (RIC: 15,2–55,1), con una media de 39,6 meses (IC95%: 37,4–41,7). Cabe destacar la disparidad en las medianas de seguimiento en cada grupo de tratamiento, siendo esta muy superior en los pacientes tratados con QRT adyuvante (54,4 meses), que en aquellos que recibieron tratamiento con QT adyuvante o QT perioperatoria (32,4 y 37,7 meses, respectivamente).

Se registraron 424 eventos de progresión, lo que representa el 46,59% de los casos evaluables. La mediana de SLP-E fue de 53,9 meses (IC95%: 46,1–73,6). La Tabla 111 resume el patrón de recaída observado, evidenciándose que aproximadamente la mitad de los pacientes no presentó progresión durante el seguimiento. La progresión local fue más frecuente en el grupo tratado con QRT adyuvante (26,51%) en comparación con QT perioperatoria (21,73%) y QT adyuvante (16,20%).

Tabla 111. ACG: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado

Recaída	QT perioperatoria		Sin tratamiento preoperatorio		
	Global N=209 (%)	FLOT N=94 (%)	Global N=183 (%)	QT adyuvante N=60 (%)	QRT adyuvante N=83 (%)
Local	98 (21,73)	44 (18,64)	61 (15,10)	23 (16,20)	22 (26,51)
A distancia	37 (8,20)	19 (8,05)	19 (4,70)	7 (4,93)	3 (3,61)
Mixta	35 (7,76)	20 (8,47)	33 (8,17)	14 (9,86)	3 (3,61)
No disponible	39 (8,65)	11 (4,66)	70 (17,33)	16 (11,27)	12 (14,46)
Sin progresión	242 (53,66)	142 (60,17)	221 (54,70)	82 (57,75)	43 (51,81)

En cuanto a la SG, se documentaron 348 fallecimientos, correspondientes al 38,24% de la cohorte. La mediana de SG fue de 79,2 meses (IC95%: 62,5–92,9).

Las figuras 26 y 27 muestran las curvas de Kaplan-Meier para SG y SLP-E según estadio tumoral, cuyos valores de mediana e IC95% se detallan en la Tabla 112. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estadios, tanto en SG como en SLP-E ($p < 0,001$ en ambos casos). La SG osciló entre 114,3 meses en estadio I y 25,3 meses en estadio IVA, mientras que la SLP-E fue de 101,5 meses en estadio I y de 8,3 meses en estadio IVA.

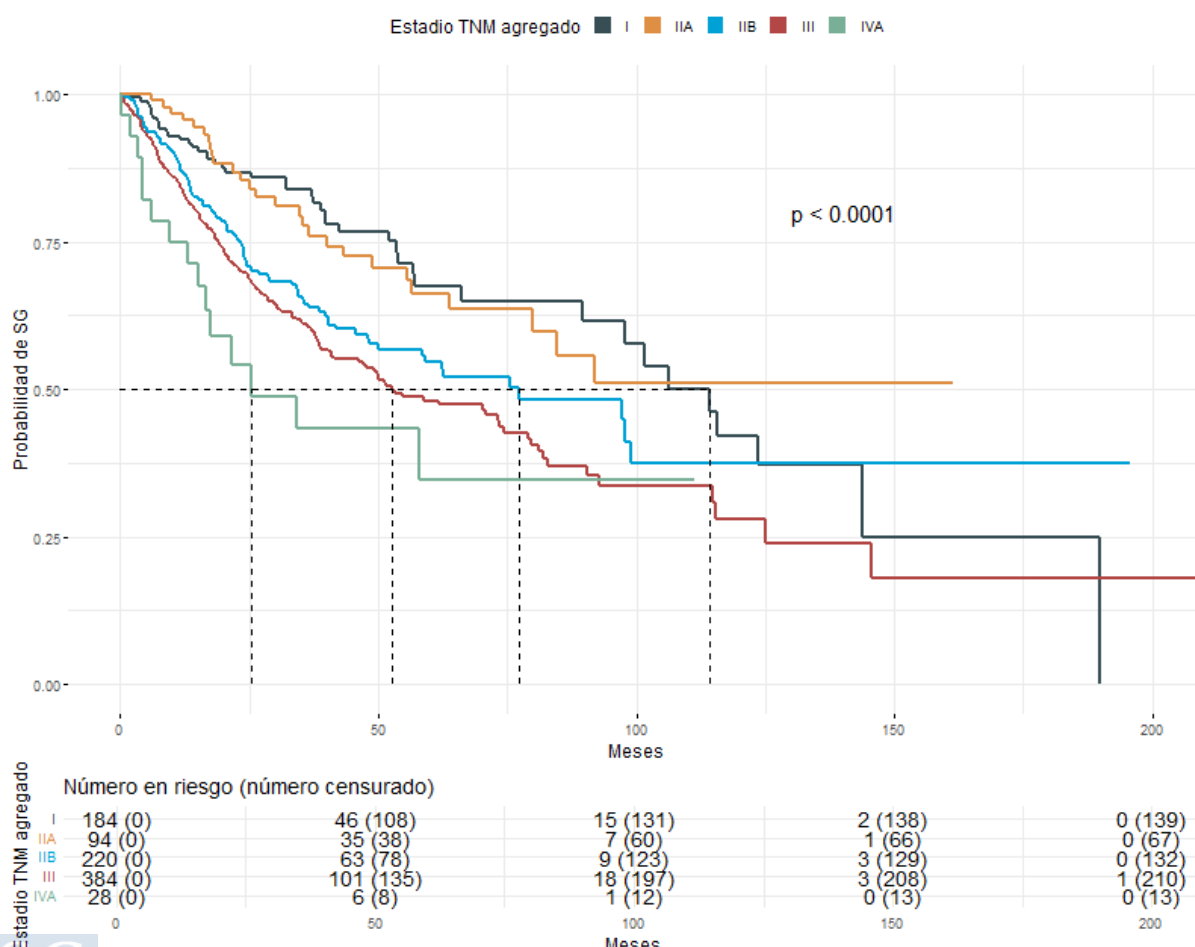


Figura 26. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral

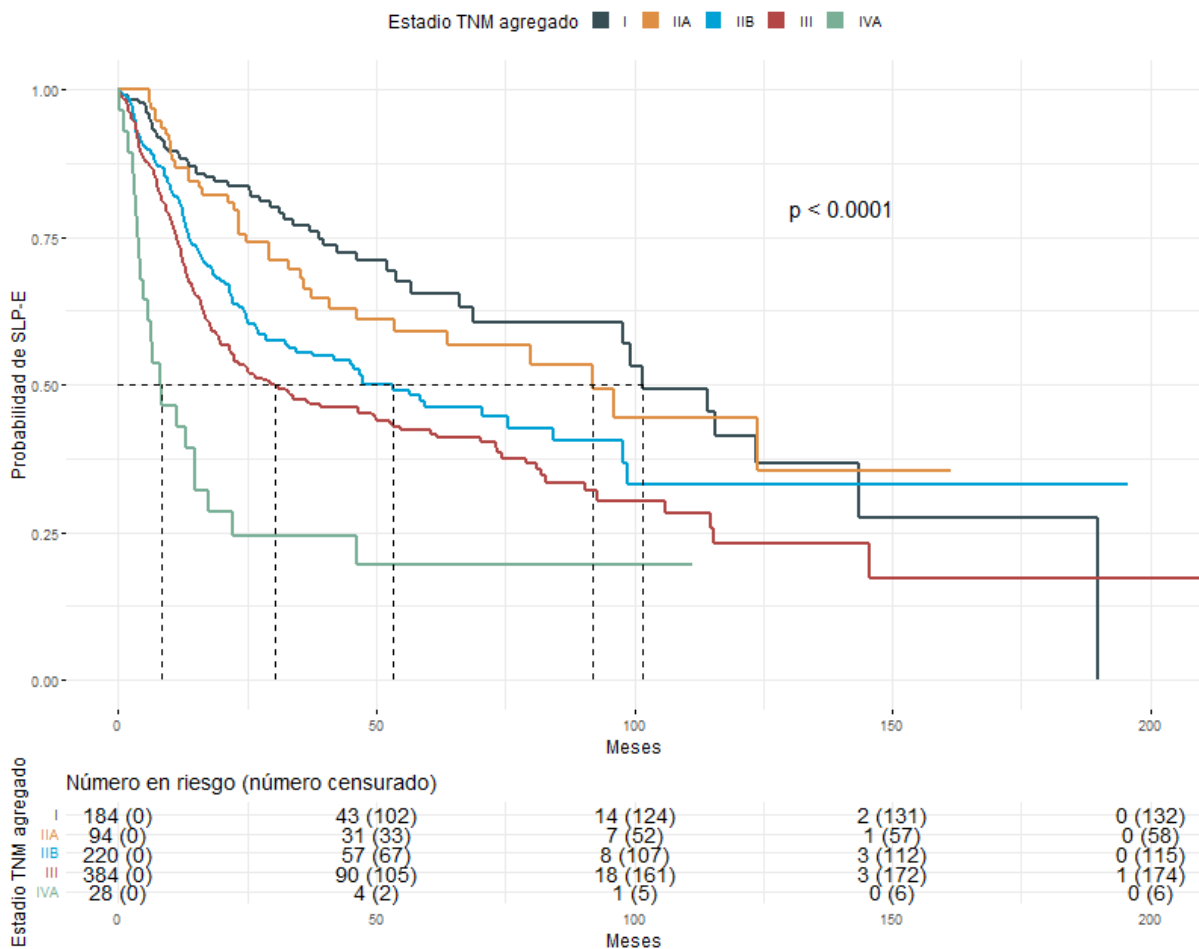


Figura 27. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad

Tabla 112. ACG: SLP-E y SG según estadio tumoral

Estadio tumoral	N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
I	184	101,5 (97,7-NA)	114,3 (97,7-NA)
IIA	94	92,0 (46,2-NA)	NA (79,8-NA)
IIB	220	53,2 (33,0-97,7)	77,2 (49,9-NA)
III	384	30,4 (21,9-50,1)	52,6 (41,6-79,2)
IVA	28	8,3 (4,9-22,1)	25,3 (16,6-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad; SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

Considerando los abordajes terapéuticos más frecuentemente empleados (QT perioperatoria, QT adyuvante y QRT adyuvante), se compararon las medianas de SG y SLP-E.

Los resultados del análisis inicial mediante curvas de Kaplan-Meier se muestran en la Tabla 113 y en las figuras 28 y 29. Aunque se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento, estas no alcanzaron significación estadística, con valores p de 0,25 para la SG y 0,16 para la SLP-E según la prueba de log-rank.

Tabla 113. ACG: SLP-E y SG según abordaje terapéutico

Abordaje		N	SLP-E, mediana (IC95%)	SG, mediana (IC95%)
QT perioperatoria	Global	451	52,6 (35,9-79,2)	73,6 (59,0-99,0)
	FLOT	236	47,4 (32,0-NA)	63,7 (48-NA)
Sin tratamiento preoperatorio	Global	404	68,8 (51,9-92,9)	89,6 (70,3-114,7)
	QT adyuvante	142	53,2 (45,5-NA)	106,4 (92,9-NA)
	QRT adyuvante	83	92,0 (70,3-143,6)	114,3 (81,0-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad; SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

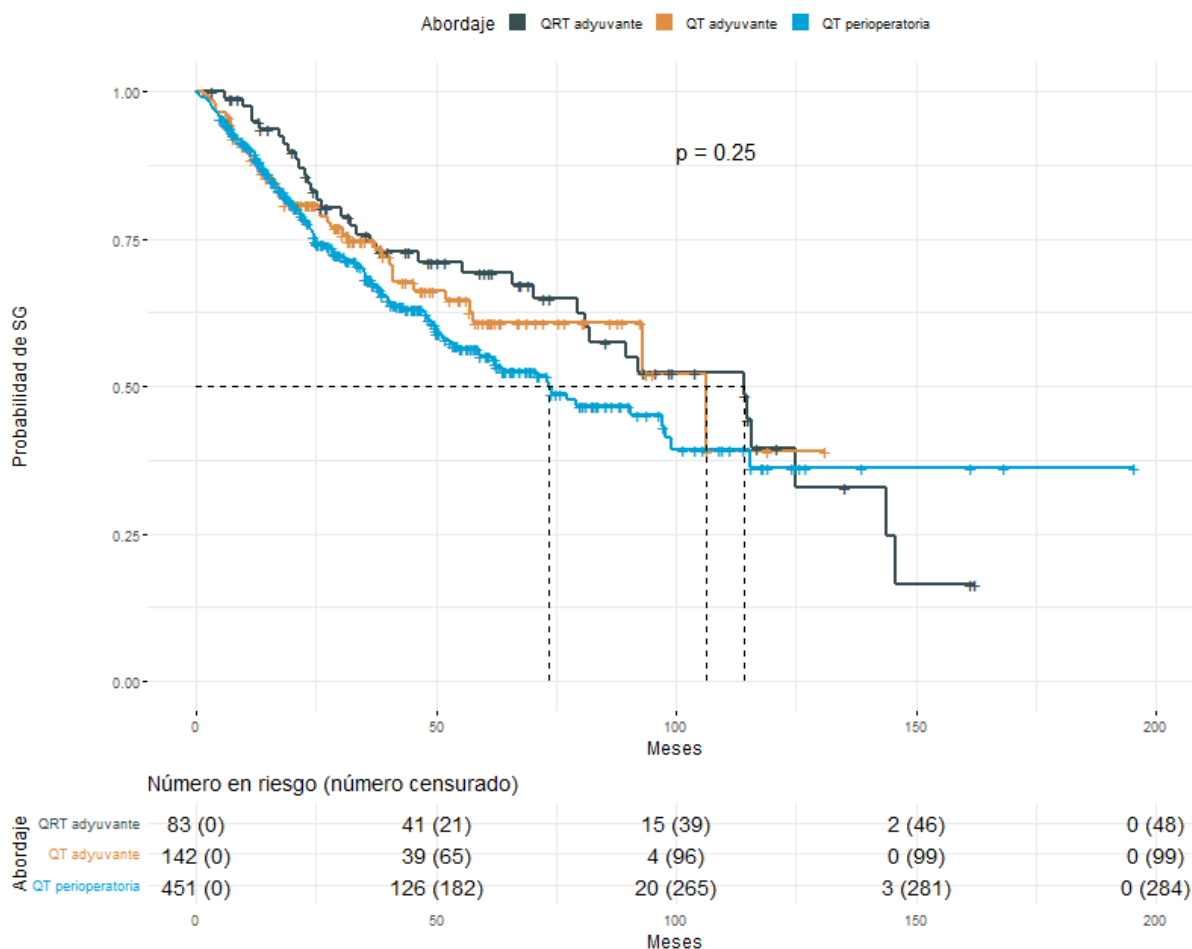


Figura 28. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje

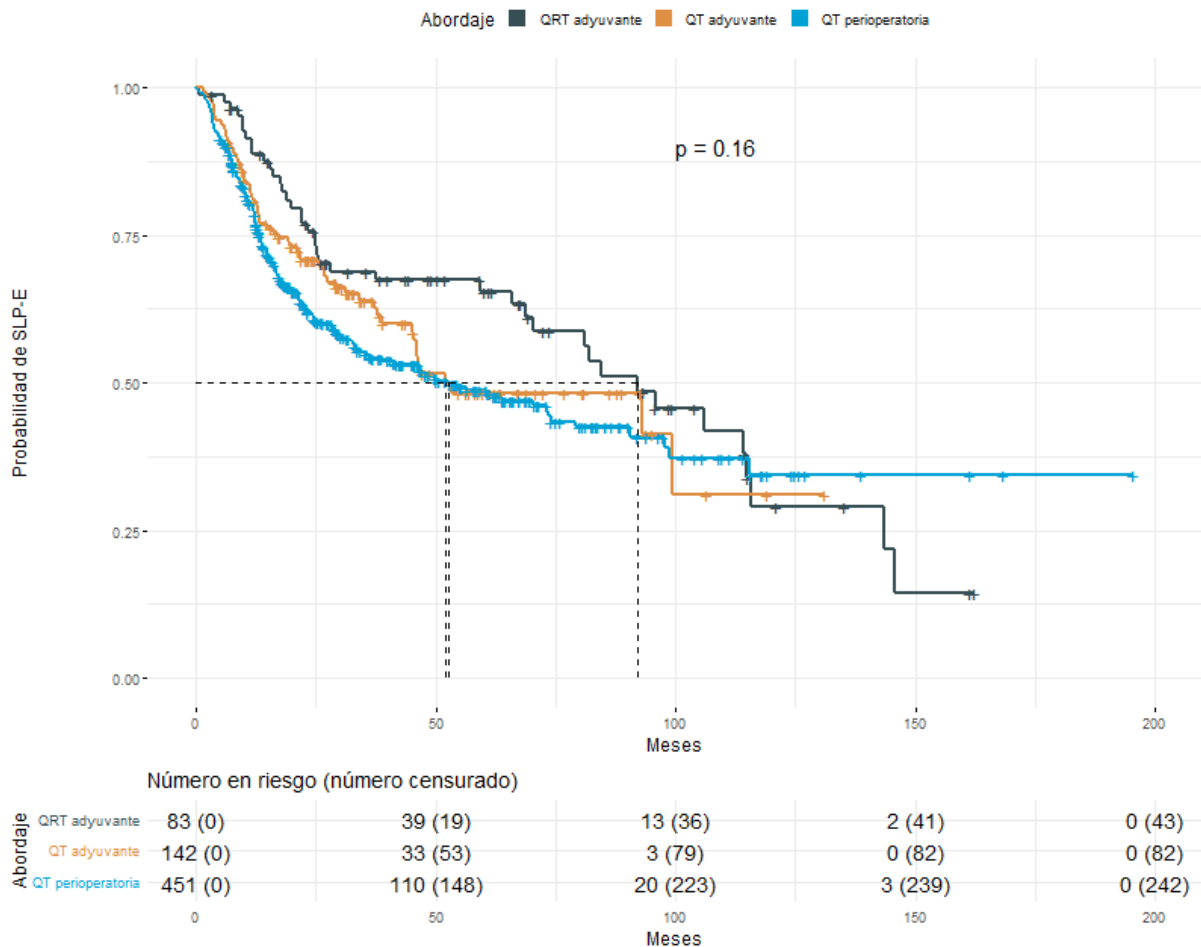


Figura 29. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje

En este estudio observacional, detectamos dos fuentes de sesgo al comparar QT perioperatoria con tratamientos adyuvantes:

1. Sesgo de tiempo inmortal: los pacientes destinados a recibir QT o QRT adyuvante debían superar la fase postoperatoria sin progresión para llegar a iniciar ese tratamiento. Esto excluía automáticamente cualquier evento previo y les otorgaba una ventaja en supervivencia.
2. Sesgo por indicación quirúrgica: todos los pacientes con tratamiento adyuvante fueron intervenidos, pero no todos los de la cohorte de QT perioperatoria llegaron a ser operados. Dado el efecto curativo de la cirugía, esto introducía un sesgo de beneficio artificial hacia el tratamiento adyuvante.

Para neutralizar estos sesgos, y obtener muestras comparables, se realizó un análisis *landmark* con punto de corte a los 6 meses desde la cirugía, incluyendo así únicamente a los pacientes vivos y sin progresión en ese punto y que recibieron tratamiento adyuvante. De este modo, ambas cohortes partieron del mismo punto temporal.

Los resultados de estos análisis se presentan en la Tabla 114 y en las figuras 30 y 31. Tras aplicar los ajustes poblacionales y estadísticos, las diferencias en SG y SLP-E entre QT perioperatoria y QT o QRT adyuvante se redujeron notablemente respecto al análisis inicial.

Esto refuerza que la ventaja aparente no se debe al tipo de tratamiento sistémico, sino al efecto pronóstico independiente de la cirugía.

Al realizar la prueba de log-rank sobre la curva con *landmark* a los 6 meses desde la cirugía en los pacientes que había recibido tratamiento adyuvante, los valores p fueron 0,97 para SG y 0,78 para SLP-E, confirmando la ausencia de diferencias significativas entre los grupos una vez controlados ambos sesgos.

Tabla 114. ACG: SLE y SG según abordaje terapéutico con landmark 6 meses desde la cirugía

Abordaje	SLE desde la cirugía		SG desde la cirugía	
	N	Mediana (IC95%)	N	Mediana (IC95%)
QT perioperatoria	303	95,2 (69,9-NA)	316	112,9 (87,3-NA)
QT adyuvante	127	92,9 (46,2-NA)	129	106,4 (92,9-NA)
QRT adyuvante	80	105,9 (81,0-145,7)	81	114,7 (89,6-NA)

Abreviaturas: SLP-E: supervivencia libre de progresión o enfermedad;
SG: supervivencia global; IC: intervalo de confianza

Cabe destacar que el porcentaje de pacientes que sobrevivió más allá de los 5 años tras la cirugía en el grupo de QRT adyuvante fue del 47,38%, dato muy superior al observado en los pacientes tratados con QT adyuvante (19,14%) y QT perioperatoria (21,31%) y que podría estar condicionado porque la QRT adyuvante es un tratamiento clásico mientras que la QT adyuvante y especialmente la QT perioperatoria provienen de ensayos clínicos de los últimos años.

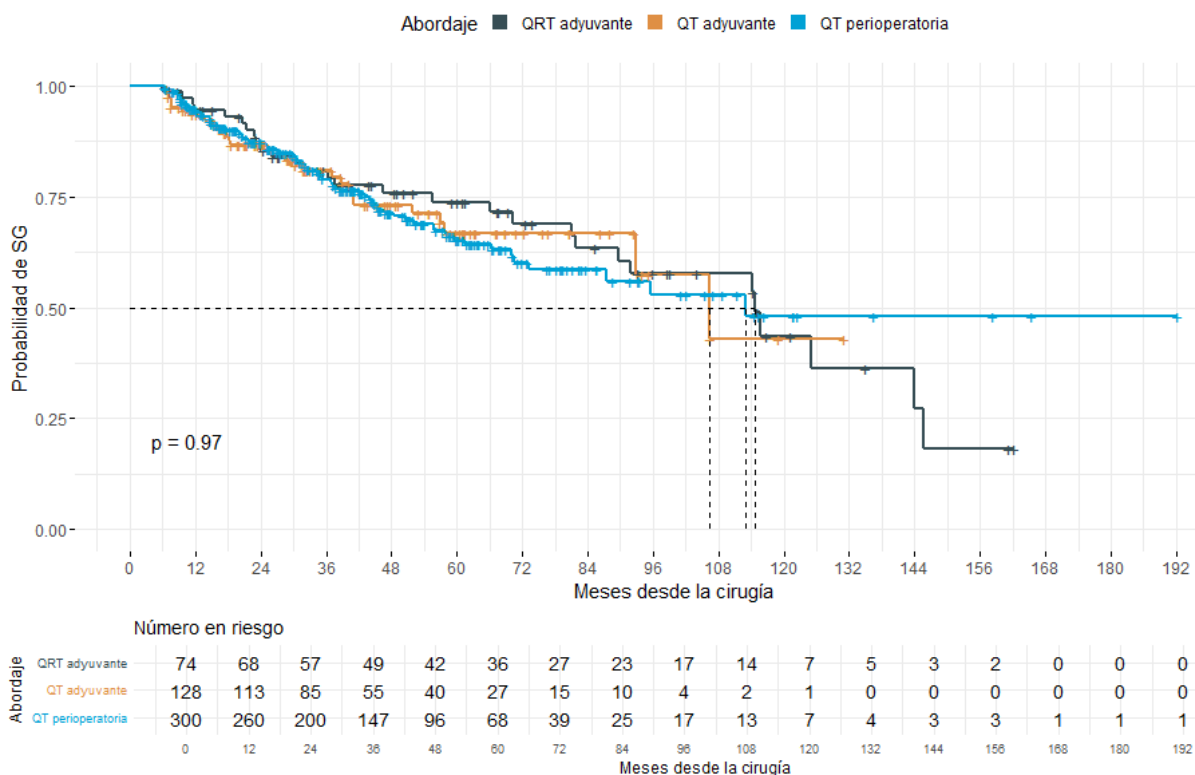


Figura 30. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global con landmark 6 meses desde la cirugía, en base al abordaje empleado

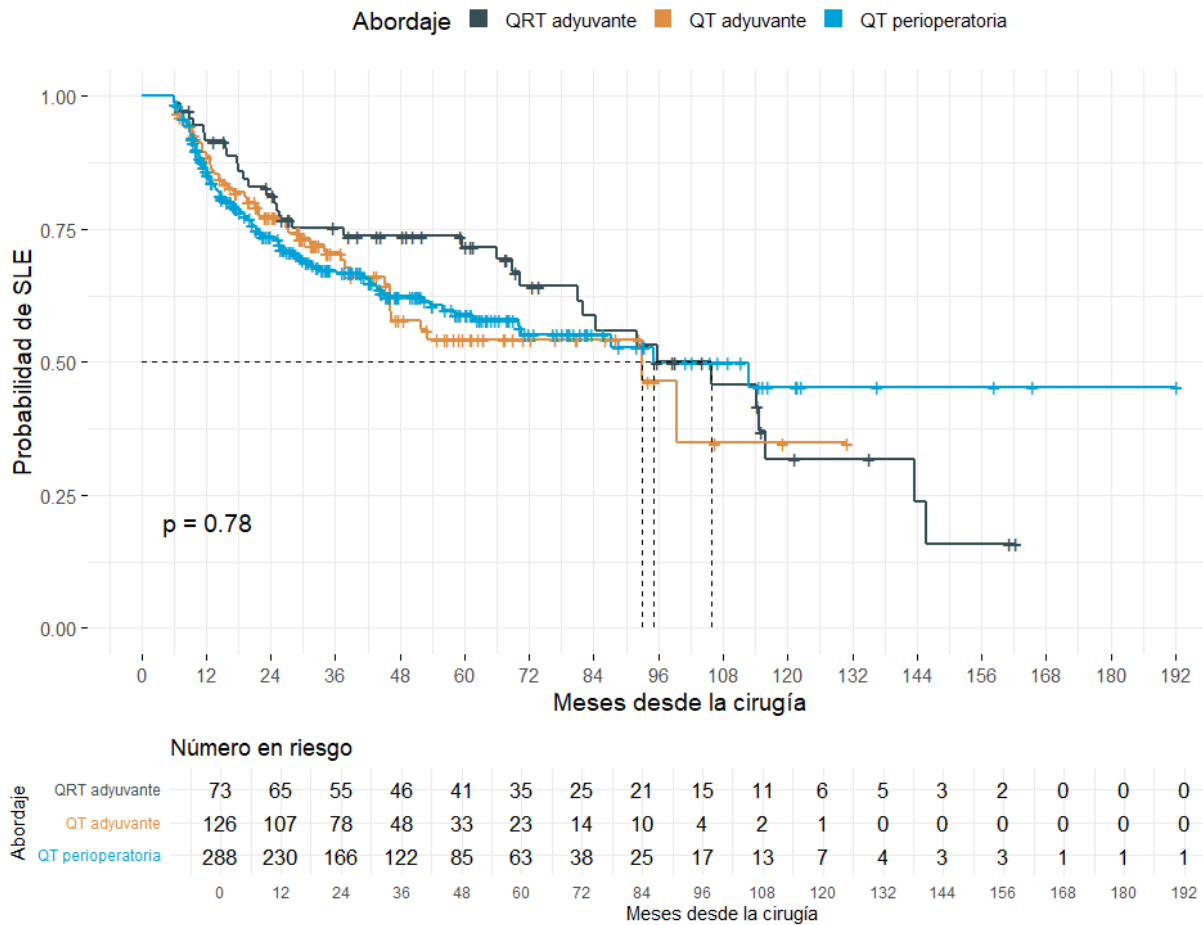


Figura 31. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad con landmark 6 meses desde la cirugía, en base al abordaje empleado

6.5.7 Desarrollo del modelo pronóstico

Se llevó a cabo inicialmente un análisis univariante de las variables con mayor relevancia clínica y de aquellas descritas en la literatura como potencialmente asociadas a la respuesta terapéutica. A partir de este filtrado, se seleccionaron las variables con asociación significativa al pronóstico en la cohorte.

Para evitar el sesgo de tiempo inmortal vinculado al inicio desigual de los tratamientos adyuvantes o perioperatorios, se construyó un modelo de Cox multivariante con covariable dependiente del tiempo, definiendo la fecha de cirugía como el inicio del seguimiento. El momento de exposición al tratamiento se fijó en la fecha de finalización del tratamiento adyuvante.

Los resultados, presentados en la Tabla 115 y la Figura 32, identificaron como factor de buen pronóstico la resección completa R0 (HR 0,31; IC95%: 0,22–0,45; $p < 0,001$). Los factores de peor pronóstico fueron el peor estado funcional ECOG (por cada incremento de un punto, HR 1,82; IC95%: 1,49–2,22; $p < 0,001$), y un estadio tumoral TNM más avanzado (por cada escalón, HR 1,20; IC95%: 1,06–1,34; $p = 0,003$).

Tabla 115. ACG: Regresión de Cox para la SG tiempo dependiente

Variable	HR	IC95%	p valor
Estado funcional ECOG	1,82	1,49 - 2,22	<0,001*
Estadíaaje	1,2	1,06 - 1,34	0,0029*
Tratamiento			
QT perioperatoria	Ref.		
QT adyuvante	0,95	0,65 - 1,4	0,7902
QRT adyuvante	0,72	0,39 - 1,34	0,3068
Abordajes alternativos	0,85	0,43 - 1,69	0,643
Sin tratamiento perioperatorio	1,41	1-2	0,0509
Resección			
Cirugía incompleta (R1 y R2)	Ref.		
Cirugía completa (R0)	0,31	0,22 - 0,45	<0,001*
Radioterapia			
No	Ref.		
Sí	1,23	0,68 - 2,25	0,4893
Fecha de diagnóstico			
Anterior a 2018	Ref.		
Posterior a 2018	1,32	0,99 - 1,77	0,0563

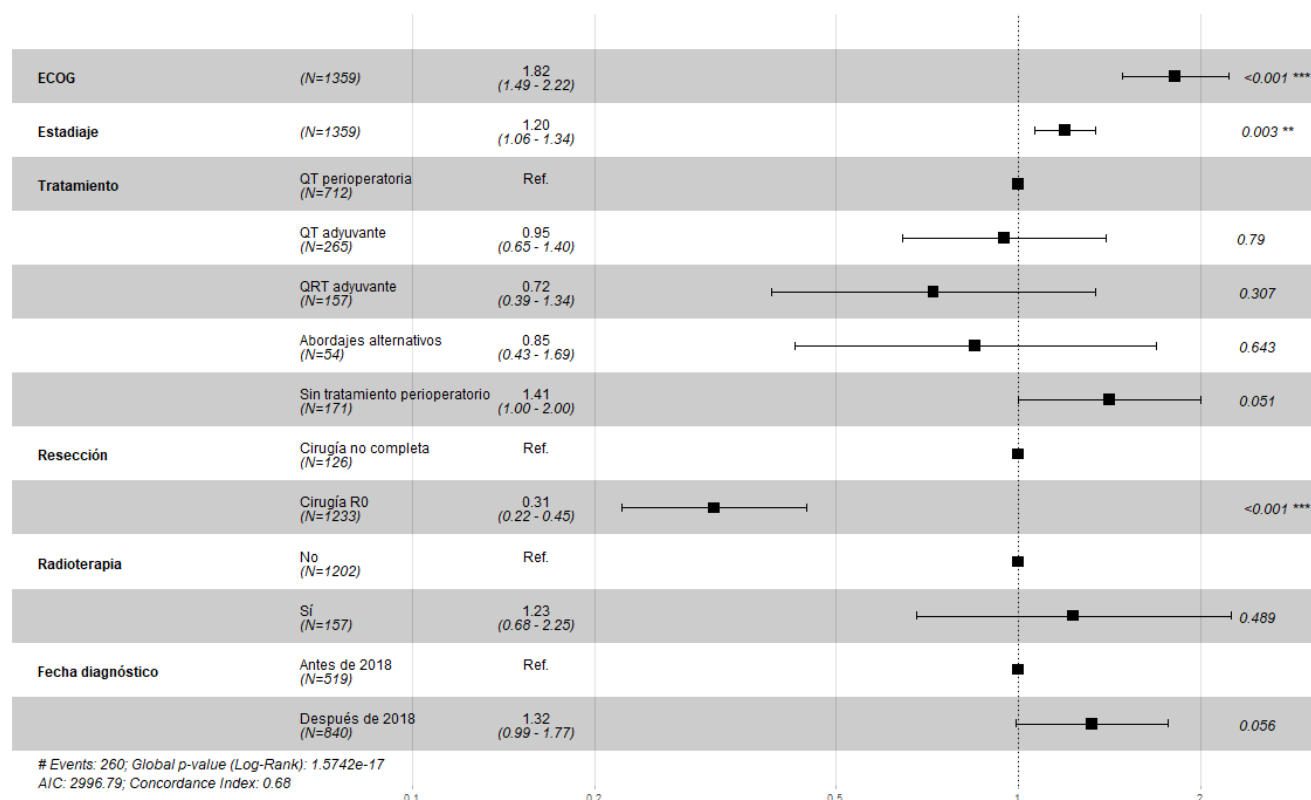


Figura 32. ACG: Forest plot de estimaciones de Hazard Ratio para la SG con análisis Cox tiempo dependiente

7 DISCUSIÓN

7.1 CARCINOMA ESCAMOSO DE ESÓFAGO Y UGE

En esta serie de 306 pacientes con CEE y UGE no metastásico, la mediana de SLP-E fue de 13,8 meses (IC95%: 10,6–18,7) y la de SG de 20,9 meses (IC95%: 18,1–27,4). Más del 51% de los tratados con QRT neoadyuvante alcanzó respuesta patológica completa y, de los sometidos a cirugía, el 97,4% obtuvo R0.

En el modelo multivariante, un ECOG ≥ 2 (HR 2,16; $p=0,016$), un estadio tumoral más avanzado (HR 1,30; $p=0,003$) y la ausencia de cirugía (HR 2,59; $p<0,001$) se asociaron de forma independiente con peor SG. Por el contrario, la localización proximal (HR 0,68; $p=0,034$) y los esquemas basados en cisplatino y 5-FU (HR 0,62; $p=0,015$) se vincularon a un mejor pronóstico.

En nuestra cohorte, el abordaje más frecuente fue QRT radical (60,46%), seguido de QRT neoadyuvante (21,90%), empleando mayoritariamente los esquemas CROSS y los basados en cisplatino y 5-FU. La decisión terapéutica correspondió en el 86,93% a comités multidisciplinares, ajustándose a los protocolos del centro y a las recomendaciones de la guía ESMO²³.

Frente al ensayo CROSS⁸⁴ —en el que solo el 23% de la población tenía histología escamosa y predominaban tumores distales en estadios T1N1 o T2-T3N0-1— nuestra serie incluyó exclusivamente casos escamosos, con mayor proporción de localizaciones medias, un 22,2% de T4 (ausente en CROSS) y un 22,9% de N2-3 (también excluidos en CROSS). Aunque el estadio T3 fue el más habitual en ambos estudios, representó el 49% en nuestra muestra frente al 83% en CROSS.

El cumplimiento del tratamiento preoperatorio fue del 74–83%, inferior al 91% reportado en CROSS⁸⁴, interrumpiéndose principalmente por toxicidad (8–14%) o progresión (7–9%). Además, observamos heterogeneidad en el número de ciclos recibidos, reflejo de ajustes individuales por parte de los especialistas. Hasta un 21% presentó toxicidad de grado ≥ 3 , siendo la neutropenia la más frecuente. En el ensayo CROSS, la toxicidad hematológica y no hematológica de grado ≥ 3 fue del 7% y 13%, respectivamente, siendo la leucopenia el evento más común (6%).

Mientras que en el ensayo CROSS⁸⁴ entre el 94–99% de los pacientes de los grupos de QRT neoadyuvante y cirugía fueron finalmente intervenidos, siendo considerada la irreseccabilidad intraoperatoria en un 4-12% de los casos, en nuestra cohorte la resección del tumor primario solo se realizó en el 58% de los pacientes. Las principales causas que impidieron la cirugía fueron la irreseccabilidad tumoral (53%) y falta de idoneidad del paciente (29%).

Las complicaciones quirúrgicas fueron en su mayoría leves y la mortalidad a 30 días tras QRT neoadyuvante fue del 5,13% (vs. 2% en CROSS)⁸⁴.

La resección R0 se alcanzó en el 97,44% de los pacientes operados tras QRT neoadyuvante frente a un 92% en el ensayo CROSS⁸⁴. En términos de efectividad, el 42,16% de los tratados con QRT radical y el 38,81% de los tratados con QRT neoadyuvante sufrieron recaída,

mayoritariamente local (21,08% y 16,42%, respectivamente). En el seguimiento a 10 años del ensayo CROSS, el 48% había progresado, con predominio de recaídas a distancia (27%) y solo un 8% locales⁸⁶.

La mediana de SLP-E fue de 12,4 meses (IC95%: 9,7–17,0) en QRT radical y de 19,3 meses (IC95%: 12,2–NA) en QRT neoadyuvante. La SG fue de 19,2 meses (IC95%: 16,1–27,2) y de 33,0 meses (IC95%: 19,8–NA), respectivamente, frente a 49,4 meses en CROSS; estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,078$)⁸⁴.

En el análisis multivariante, el estado general ECOG ≥ 2 (HR 2,16; IC95%: 1,15-4,06; $p=0,0163$), un estadio más avanzado (HR 1,3; IC95%: 1,09-1,55; $p=0,0033$), y la ausencia de cirugía (HR 2,59; IC95%: 1,46-4,6; $p=0,0012$) se asociaron con peor pronóstico. Por el contrario, la localización tumoral en esófago proximal (HR 0,68; IC95%: 0,47-0,97; $p=0,0345$) y el empleo de esquemas basados en cisplatino y 5FU (HR 0,62; IC95%: 0,42-0,91; $p=0,0152$) se asociaron a mejor pronóstico.

Nuestros hallazgos coinciden con Tustumi F et al.¹⁰¹, que identificaron el estado general ECOG y el estadio clínico avanzado como factores desfavorables, así como con Kitasaki N et al.¹⁰², que vincularon estadio tumoral y peor supervivencia. Sin embargo, a diferencia de estos estudios, en nuestra serie la localización proximal se asoció a mejor pronóstico.

En nuestro modelo, la cirugía se identificó como factor protector, independientemente de la respuesta patológica completa. Este resultado contrasta con el ensayo SANO, donde no se observaron diferencias en SG entre cirugía y vigilancia activa tras respuesta clínica completa, aunque el grupo de vigilancia mostró mejor calidad de vida, subrayando la necesidad de sopesar beneficio oncológico e impacto funcional. Estos datos resaltan la importancia de individualizar el tratamiento según las características clínicas y tumorales de cada paciente, reforzando el valor de la resección completa y la optimización del estado funcional como pilares en el manejo de estos tumores.

Como estándar actual, tras el ensayo clínico de fase III aleatorizado CheckMate-577 se recomienda añadir nivolumab en adyuvancia a pacientes con carcinoma esofágico o UGE que, tras QRT neoadyuvante y resección R0, presenten enfermedad residual. En este ensayo, nivolumab prolongó significativamente la SLE, con mediana de 22,4 meses frente a 11,0 meses con placebo (HR0,69; $p<0,001$)⁹⁰.

7.2 ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

La serie incluyó a 230 pacientes con ACE no metastásico. La mediana de SLP-E fue de 17,2 meses (IC95%: 15,1–26,9) y la de SG de 35,9 meses (IC95%: 28,7–59,9). En el grupo de QRT neoadyuvante, el 19,54% alcanzó respuesta patológica completa, frente al 6,12% de los tratados con QT perioperatoria. La tasa de resección R0 fue del 95,4% tras QRT neoadyuvante y del 87,76% tras QT perioperatoria.

En el análisis multivariante, un estadio T más avanzado (HR 1,18; $p=0,008$) y la ausencia de cirugía (HR 6,37; $p<0,001$) se asociaron de manera independiente con peor pronóstico. Por el contrario, una mayor afectación ganglionar (HR 0,82; $p=0,018$) y el empleo de QRT radical (HR 0,57; $p=0,047$) conferían un beneficio pronóstico. Estos hallazgos subrayan la relevancia de la resección quirúrgica y la intensidad del tratamiento locorregional en la supervivencia de estos pacientes, así como el papel del estadio tumoral y del patrón de afectación ganglionar como determinantes en el pronóstico.

El abordaje terapéutico más empleado fue la QRT neoadyuvante (43,48%), en la que predominó el esquema CROSS o combinaciones basadas en cisplatino y 5-FU. Le siguió la QT perioperatoria (24,78%), fundamentalmente con esquema FLOT. La decisión terapéutica se tomó en comités multidisciplinares en el 83,92% de los casos y, en el 56,09%, se ajustó a los protocolos del centro, en consonancia con la guía ESMO²³.

La localización tumoral predominante fue el esófago distal (91,3%), superior a la de los ensayos NeoAEGIS⁸⁷ (69% distal o UGE Siewert I) y ESOPEC⁸⁹ (45,6% distal o UGE Siewert I). En cuanto al estadio T, el 58,7% de los pacientes de la cohorte AGAMENON eran T3 y el 11,74% T4a, muy similar a ESOPEC⁸⁹ (74% T3 y 7% T4) y a NeoAEGIS⁸⁷ (84% T3; en NeoAEGIS no se incluyeron T4). La afectación ganglionar más frecuente fue N1 en el 46,09% de los casos, prácticamente idéntica a NeoAEGIS⁸⁷ (43% N1), mientras que en ESOPEC⁸⁹ alrededor del 80% presentaba ganglios positivos, sin especificar subestadios.

Un aspecto diferencial relevante fue el peor estado funcional de nuestra cohorte: solo el 35% de los pacientes tenían ECOG 0, frente al 84% en NeoAEGIS⁸⁷ y al 73% en ESOPEC⁸⁹.

En lo que respecta al cumplimiento del tratamiento, el 87-90% de los pacientes sometidos a QRT neoadyuvante completaron la pauta planificada, porcentaje muy similar al observado en NeoAEGIS⁸⁷ (87%) y superior al de ESOPEC⁸⁹ (68%). La interrupción del tratamiento se debió principalmente a toxicidad (7-10% en nuestra serie frente al 8% en NeoAEGIS), si bien el 97,33% completó la RT, cifra alineada con NeoAEGIS⁸⁷ (99%) y algo superior a la de ESOPEC⁸⁹ (88,94%). En el grupo de QT perioperatoria, el 80% completó la fase neoadyuvante y el 66,66% inició la adyuvancia; la toxicidad fue también el motivo principal de suspensión (7%, frente al 14% señalado en NeoAEGIS). De los tratados con FLOT, el 50% completó el tratamiento perioperatorio, proporción comparable a la de NeoAEGIS⁸⁷ (41%) y a la de ESOPEC⁸⁹ (53%).

La incidencia de toxicidad grado ≥ 3 fue del 23% en ambos grupos, destacando la neutropenia como la complicación más frecuente con FLOT (17,54%). Estas tasas de EA graves resultaron inferiores a las registradas en NeoAEGIS⁸⁷ (36–42% según el tratamiento) y en ESOPEC⁸⁹ (58% con FLOT y 50% con CROSS).

La realización de cirugía fue elevada: el 87% en pacientes tras QRT neoadyuvante y el 85,96% en aquellos con QT perioperatoria, cifras consistentes con NeoAEGIS⁸⁷ (94% y 88%, respectivamente) y ESOPEC⁸⁹ (83% y 87%). La tasa de complicaciones quirúrgicas graves alcanzó el 16% tras QRT neoadyuvante y el 22,45% tras QT perioperatoria, ligeramente superior a los datos de NeoAEGIS⁸⁷ (13% y 11%). La mortalidad a 30 días fue del 6%, superior

a la observada en ESOPEC⁸⁹ (1–1,7%) y también a la mortalidad a 90 días reportada en NeoAEGIS⁸⁷ (2–3%).

Finalmente, la tasa de resección completa (R0) alcanzó el 95,4% en el grupo de QRT neoadyuvante y el 87,76% en el de QT perioperatoria, confirmando en nuestra serie lo ya descrito en NeoAEGIS⁸⁷ y ESOPEC⁸⁹, donde la QRT neoadyuvante obtuvo sistemáticamente mayores tasas de R0 que la QT perioperatoria.

En nuestra serie, el 51% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y el 54,39% de los tratados con QT perioperatoria experimentaron recaída de la enfermedad. En el grupo de QRT neoadyuvante, las recurrencias fueron predominantemente a distancia (34%), mientras que en el grupo de QT perioperatoria la distribución fue más diversa, con progresiones locales (17,54%), mixtas (19,3%) y a distancia (17,54%).

La mediana de SLP-E alcanzó 20,8 meses (IC95%: 14,9–37,0) en quienes recibieron QRT neoadyuvante y 22,0 meses (IC95%: 15,6–NA) en los tratados con QT perioperatoria. En cuanto a la SG, la mediana fue 60,3 meses (IC95%: 23,9–NA) en el primer grupo y 43,7 meses (IC95%: 36,1–NA) en el segundo.

Cuando comparamos estos resultados con los ensayos NeoAEGIS⁸⁷ y ESOPEC⁸⁹, observamos que en el NeoAEGIS⁸⁷ la SG fue prácticamente idéntica entre ambas estrategias (49,2 meses con QRT neoadyuvante frente a 48 meses con QT perioperatoria), mientras que en ESOPEC se documentó un beneficio significativo a favor de la QT perioperatoria (66 meses vs. 37 meses; $p=0,01$).

Varias razones pueden contribuir a estas discrepancias. En nuestra cohorte (52,63%) y en NeoAEGIS (67%), un porcentaje menor de pacientes con QT perioperatoria recibió esquema FLOT, frente a una proporción más elevada en ESOPEC⁸⁹.

La adherencia al protocolo de QRT neoadyuvante en ESOPEC⁸⁹ fue únicamente del 67,74%. Este bajo cumplimiento pudo haber penalizado los resultados de ese brazo, favoreciendo el aparente beneficio de la QT perioperatoria con FLOT. Resulta llamativo, pues la QRT con esquema CROSS suele asociarse a mejor tolerancia y menor toxicidad que FLOT. En consecuencia, la actualización de la guía ESMO recomienda FLOT en pacientes con ACE localmente avanzado, reservando CROSS para aquellos no candidatos a FLOT.

En el análisis multivariante de nuestra muestra, un estadio T más avanzado (HR 1,18; IC95%: 1,04–1,33; $p=0,0008$) y la ausencia de cirugía (HR 6,37; IC95%: 3,75–10,82; $p<0,001$) se asociaron de manera independiente con un peor pronóstico. Por el contrario, una mayor afectación ganglionar (estadio N) (HR 0,82; IC95%: 0,70–0,97; $p=0,018$) y el uso de QRT radical (HR 0,57; IC95%: 0,33–0,99; $p=0,047$) conferían un beneficio pronóstico.

El hallazgo aparente de que una afectación ganglionar más extensa se asocie a mejor supervivencia, contrario a lo esperado, probablemente refleja un sesgo de selección —los pacientes con N avanzada suelen recibir un manejo más intensivo— y el reducido tamaño del subgrupo N0, con una alta tasa de eventos, que podría haber distorsionado la estimación de su riesgo. Por tanto, este efecto “protector” debe interpretarse con cautela, reconociendo las limitaciones estadísticas derivadas del diseño y la composición de la cohorte.

De manera similar, el mejor pronóstico observado tras QRT radical podría explicarse en parte por un sesgo de confusión ligado a la respuesta clínica: muchos pacientes con respuesta completa radiológica no se sometieron a cirugía por su buen pronóstico y el riesgo de morbilidad quirúrgica. Así, el aparente beneficio de la QRT radical sin cirugía puede deberse más a la selección de pacientes con una respuesta terapéutica excelente que a un efecto intrínseco del tratamiento.

7.3 ADENOCARCINOMA DE LA UGE

La cohorte de ACUGE incluyó a 270 pacientes con enfermedad no metastásica. La mediana de SLP-E fue de 23,1 meses (IC95%: 17,1-31,3) y la de SG de 35,2 meses (IC95%: 24,2-44,5). La RCp tras el tratamiento neoadyuvante se alcanzó en el 17,78% de los pacientes tratados con QRT neoadyuvante y en el 9,4% de los tratados con QT perioperatoria. La tasa de resección completa (R0) fue del 88,89% para QRT neoadyuvante y del 81,21% para QT perioperatoria.

En el análisis multivariante de toda la cohorte, la única variable asociada a peor SG fue la no realización de cirugía (HR 3,75; $p < 0,001$). En el grupo de los pacientes sometidos a cirugía, el GRT 3 (presencia del 50% o más de tumor residual en la pieza quirúrgica) según la clasificación de Becker se relacionó con peor pronóstico (HR 3,02; $p = 0,023$).

El abordaje terapéutico más frecuente fue la QT perioperatoria (60,74%), fundamentalmente con el esquema FLOT (67%), seguida de la QRT neoadyuvante (18,52%), mayoritariamente con CROSS (72%). La decisión terapéutica fue tomada en comités multidisciplinares en el 87,40% de los casos, ajustándose en un 47,41% de los casos a los protocolos del centro, en línea con las recomendaciones de la guía ESMO²³.

En comparación con los ensayos clínicos de referencia, en nuestra cohorte un 67% de los pacientes tratados con QT perioperatoria recibieron FLOT, porcentaje superior al observado en TOPGEAR⁶³ (33%) y NeoAEGIS⁸⁷ (14%), aunque inferior al 100% de ESOPEC⁸⁹.

La localización tumoral predominante fue Siewert tipo III (35,56%), sin embargo, la distribución fue heterogénea entre los abordajes terapéuticos, predominando Siewert III en el grupo de QT perioperatoria (43,29%), y Siewert I en los tratados con QRT neoadyuvante (42%). Esta distribución contrasta con NeoAEGIS⁸⁷ y ESOPEC⁸⁹, donde los Siewert III fueron escasos (8% y 2,3%, respectivamente). En TOPGEAR⁶³, los tumores de localización en UGE supusieron únicamente el 34% del total de pacientes incluidos.

Respecto al estadio T, en la cohorte de AGAMENON, la mayoría de los pacientes tenían tumores T3 (59,26%) o T4a (11,33%). Estas cifras son similares a las observadas en TOPGEAR⁶³ (88% T3-T4). En ESOPEC⁸⁹, se observó un mayor porcentaje de T3 (73,9%) y menor de T4 (6,7%). NeoAEGIS⁸⁷, sin embargo, no incluyó tumores estadio T4, y el 84% eran T3.

La afectación ganglionar predominante fue N1 (40,37%), en consonancia con NeoAEGIS⁸⁷ (43%). Sin embargo, en NeoAEGIS⁸⁷, el porcentaje de pacientes sin afectación ganglionar fue superior al de nuestra muestra (42% frente a 28,52%). En ESOPEC⁸⁹ y TOPGEAR⁶³, alrededor del 80% y 61% de los pacientes presentaban ganglios positivos, sin especificar subestadios.

Un porcentaje elevado de nuestros pacientes presentaron peor estado funcional que los ensayos clínicos de referencia. En nuestra cohorte, un 38,52% de los pacientes tenían ECOG 0, frente al 84% de NeoAEGIS⁸⁷, el 73% de ESOPEC⁸⁹ y el 70% de TOPGEAR⁶³.

En lo referente a la adherencia terapéutica, el 87-91% de nuestros pacientes completaron la pauta neoadyuvante, porcentaje similar a lo observado en NeoAEGIS⁸⁷ (87-90%), y en el grupo FLOT de ESOPEC⁸⁹ (87%) y superior a lo observado en el grupo de QRT de ESOPEC⁸⁹ (67,74%). Las interrupciones se debieron principalmente a toxicidad (5-7% en nuestra serie y 8-14% en NeoAEGIS⁸⁷). La radioterapia se completó en el 90% de los casos, en línea con NeoAEGIS⁸⁷ (99%), TOPGEAR⁶³ (91%) y ESOPEC⁸⁹ (88,94%).

En el grupo de QT perioperatoria, el 66,46% de los pacientes inició la adyuvancia. De los pacientes tratados con FLOT, el 45% completaron el tratamiento perioperatorio, resultado comparable al ensayo original FLOT4-AIO⁴² (46%), a NeoAEGIS⁸⁷ (41%), y ligeramente inferior a la de ESOPEC⁸⁹ (53,39%).

Cabe destacar que un 18% de los pacientes en el grupo de QRT neoadyuvante recibieron inmunoterapia adyuvante, en consonancia con las recomendaciones posteriores al ensayo clínico CheckMate 577.

La incidencia de toxicidad grado ≥ 3 fue del 37,8% en el grupo de QT perioperatoria y del 20% con QRT neoadyuvante, destacando la neutropenia como la complicación más frecuente con FLOT (35,45%). Estas tasas de EA graves fueron inferiores a las reportadas en NeoAEGIS⁸⁷ (36-42% según el tratamiento), en ESOPEC⁸⁹ (58% con FLOT y 50% con CROSS) y en TOPGEAR⁶³ (61-66% según el abordaje).

El 90% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento fueron sometidos a resección del tumor primario. Estas cifras son consistentes con las de NeoAEGIS⁸⁷ (88-94%), ESOPEC⁸⁹ (83-87%) y TOPGEAR⁶³ (84-89%). La linfadenectomía D1+/D2 se realizó en el 75-77% de los casos, porcentaje similar al observado en TOPGEAR (81 a 84% según el grupo de tratamiento).

En el 81,21% de los pacientes tratados con QT perioperatoria y el 88,89% de los tratados con QRT neoadyuvante se consiguió resección completa (R0) del tumor primario. Se confirma así en nuestra serie lo ya descrito tanto en NeoAEGIS⁸⁷, como en ESOPEC⁸⁹ y TOPGEAR⁶³, donde la QRT neoadyuvante se asoció sistemáticamente a mayores tasas de R0 que la QT perioperatoria.

La tasa de complicaciones quirúrgicas graves fue del 21% en ambos grupos, ligeramente superior a la observada en NeoAEGIS⁸⁷ (11-13%) y TOPGEAR⁶³ (16-18%). La mortalidad a 30 días fue del 5,37% en los tratados con QT perioperatoria y del 8,89% en los de QRT neoadyuvante. Esta mortalidad fue superior a la reportada en los tres ensayos clínicos de referencia (2-3% en NeoAEGIS⁸⁷, 1-1,7% en ESOPEC⁸⁹ y 0-1% en TOPGEAR⁶³). Esta mayor mortalidad podría atribuirse a los estrictos criterios de inclusión de los ensayos clínicos, frente a la mayor fragilidad de los pacientes incluidos en series de práctica clínica como la del registro AGAMENON-SEOM. De tal modo, que en estos pacientes con peor estado general y funcional se incrementan las complicaciones quirúrgicas y la tasa de mortalidad quirúrgica y asociada con tratamiento.

En nuestra serie, el 9,4% de los pacientes tratados con QT perioperatoria y el 17,78% de los tratados con QRT neoadyuvante alcanzaron RCp, sin presentar tumor residual en el momento de la cirugía. Estos datos son consistentes con los de los ensayos clínicos de referencia.

En cuanto a la recaída, se registró en el 39,63% con QT perioperatoria y el 38% con QRT neoadyuvante, predominando la progresión a distancia (20,12% y 30%, respectivamente). La progresión local fue más frecuente con la QT perioperatoria (9,15% frente a 0%).

La mediana de SLP-E alcanzó 25,8 meses (IC95%: 16,0-NA) para QRT neoadyuvante y 23,1 meses (IC95%: 16,7-36,9) para QT perioperatoria. La mediana de SG fue de 38,8 meses (IC95%: 23,2-NA) y 38,4 meses (IC95%: 26,4-64,3), respectivamente.

Cuando comparamos estos resultados con los ensayos NeoAEGIS⁸⁷, TOPGEAR⁶³ y ESOPEC⁸⁹, observamos que en NeoAEGIS⁸⁷ y TOPGEAR la SG fue prácticamente idéntica entre ambas estrategias (49,2 y 46 meses con QRT neoadyuvante frente a 48 y 49 meses con QT perioperatoria), y ligeramente superior a la observada en nuestra muestra. En ESOPEC⁸⁹ se documentó un beneficio significativo clínica y estadísticamente a favor de la QT perioperatoria con una mediana de SG de 66 meses frente a 37 meses con QRT neoadyuvante ($p=0,01$). Estos resultados de SG en ESOPEC⁸⁹ superan tanto los obtenidos en los ensayos previos como los de la serie del registro AGAMENON. Estas diferencias podrían explicarse, al menos en parte, por el menor porcentaje de pacientes tratados con FLOT en nuestra muestra (52,63%), en

NeoAEGIS⁸⁷ (67%) y en TOPGEAR⁶³ (33%), en comparación con ESOPEC⁸⁹ donde el 100% de los pacientes del brazo de QT perioperatoria recibieron FLOT. Además, la adherencia al protocolo de QRT neoadyuvante en ESOPEC⁸⁹ fue únicamente del 67,74% lo que pudo haber penalizado los resultados de ese brazo, favoreciendo el aparente beneficio de la QT perioperatoria. Los datos de SG con CROSS, de 37 meses, son similares a los obtenidos en nuestra serie del registro AGAMENON, donde se alcanzó una mediana de 38 meses. Hasta la fecha, no se han publicado análisis específicos ni se han esclarecido otros motivos que puedan explicar la mediana de SG con FLOT que alcanzó los 66 meses, cifra no lograda en ningún ensayo clínico previo con este esquema en población internacional.

En el análisis multivariante inicial de nuestra cohorte, únicamente se identificó la no resección quirúrgica como factor pronóstico adverso (HR 3,75; IC95%: 2,3-6,11; $p < 0,001$). Dada la fuerte influencia de la cirugía en el pronóstico, se realizó un análisis adicional considerando únicamente los pacientes sometidos a cirugía, para poder identificar otros factores relacionados con una mayor supervivencia en este subgrupo de pacientes, y que pudieran haber quedado enmascarados por el efecto de la cirugía en el análisis inicial. En este análisis de los pacientes sometidos a cirugía únicamente se identificó como variable de peor pronóstico la presencia de más del 50% de tumor residual en la pieza quirúrgica (HR 3,02; IC95%: 1,13-7,85; $p = 0,023$).

7.4 ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

La cohorte de ACG incluyó a 910 casos. La mediana de SLP-E fue de 53,9 meses (IC95%: 46,1-73,6), mientras que la mediana de SG alcanzó los 79,2 meses (IC95%: 62,5-92,9). Un 9,34% de los pacientes tratados con QT perioperatoria tuvieron RCp al tratamiento neoadyuvante. La tasa de resección completa (R0) fue del 90,91% con QT perioperatoria y del 92,48 y 86,59% en aquellos que recibieron con QT y QRT adyuvante, respectivamente.

En el análisis multivariante con covariable dependiente del tiempo, la resección completa (R0) se confirmó como factor pronóstico independiente asociado a mejor supervivencia (HR 0,31; $p < 0,001$), mientras que un peor estado funcional según ECOG (HR 1,82; $p < 0,001$) y un estadio TNM más avanzado (HR 1,20; $p = 0,003$) se identificaron como predictores de peor pronóstico.

El abordaje terapéutico más frecuente fue la QT perioperatoria, empleada en el 49,56% de los casos, mayoritariamente con el esquema FLOT (52,33%). Le siguieron la QT adyuvante (15,6%) predominantemente con CAPOX (64,79%) y la QRT adyuvante (9,12%), principalmente con el esquema MacDonald que asocia 5-FU y radioterapia (45,78%). En el 89,89% de los casos, la decisión terapéutica fue tomada en comités multidisciplinares, y en el 50,66% se ajustó a los protocolos del centro, en línea con las recomendaciones de la guía ESMO¹².

Cabe destacar que el porcentaje de pacientes tratados con FLOT en régimen perioperatorio fue superior en nuestra cohorte (52,33%) al observado en el ensayo TOPGEAR⁶³ (33%), y similar al reportado en FLOT4-AIO⁴² (49,72%).

Nuestra serie ha estudiado como cohortes independientes el ACG y el ACUGE. En esta cohorte se recogen solo ACG localizados mayormente en cuerpo (41,21%) y antro (44,62%). En contraste, tanto TOPGEAR⁶³ como FLOT4-AIO⁴² incluyeron tumores de la UGE junto con tumores gástricos (66% y 44% de tumores gástricos, respectivamente).

En relación con el estadio T, la mayoría de los pacientes presentaban tumores T3 (42,97%), T4a (18,46%) o T2 (14,84%). Además, en un 13,74% de los casos no fue posible determinar el tamaño del tumor primario. Estas proporciones difieren ligeramente de lo observado en TOPGEAR⁶³ (88% T3 o T4), y en FLOT4-AIO⁴² (70-75% T3 y 8-9% T4), donde predominaban en mayor medida los tumores T3.

La mayoría de los pacientes (42,09%) no presentaba afectación ganglionar (N0) al diagnóstico, en consonancia con TOPGEAR⁶³ (38-39%), pero notablemente superior a la de FLOT4-AIO⁴², donde entre el 78-81% de los pacientes presentaban ganglios positivos, sin especificar subestadios.

En nuestra cohorte, los pacientes tratados con QT perioperatoria presentaban estadios más avanzados, el 55,43% tenían estadio TNM III al diagnóstico y solo un 5,54% estadio I. En contraste, entre los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (QT o QRT), los estadios III fueron menos frecuentes (29,58 y 34,94%, respectivamente), destacando en estos casos una mayor proporción de estadios I (30,99% y 24,1%, respectivamente).

Un porcentaje elevado de nuestros pacientes presentaba un estado funcional más comprometido que en los ensayos clínicos de referencia. En nuestra cohorte, un 38,57% de los pacientes tenían ECOG 0 y un 52,97% ECOG 1, lo que contrasta con los datos de TOPGEAR⁶³ y FLOT4-AIO⁴², en los que aproximadamente el 70% de los pacientes presentaba ECOG 0.

En el grupo sometido a QT perioperatoria, el 69,62% de los pacientes inició tratamiento adyuvante, mientras que el 25,38% no recibió terapia adicional tras la cirugía. Los esquemas adyuvantes más frecuentes fueron FLOT (52,33%), combinaciones platino-fluoropirimidina

(25,50%) y regímenes con antraciclinas (14,86%). De aquellos que recibieron FLOT en neoadyuvancia, el 66,95% continuó con el mismo esquema en adyuvancia. En total, entre el 57% y el 60% completó el tratamiento perioperatorio con FLOT, cifras muy similares a las del ensayo FLOT4-AIO⁴², donde un 60% de los pacientes inició QT adyuvante y un 46% completó todo el protocolo perioperatorio.

En cuanto a la toxicidad, un 44,12% de los pacientes tratados con QT perioperatoria, el 20,42% de los que recibieron QT adyuvante y un 24,1% de los tratados con QRT adyuvante presentaron EA de grado ≥ 3 . La neutropenia fue la toxicidad más frecuentemente asociada a FLOT (42,8%). Estas tasas fueron inferiores a las reportadas en TOPGEAR⁶³ (61% en el brazo de QT perioperatoria), pero superiores a las observadas en FLOT4-AIO⁴² (27% en ambos grupos). La toxicidad registrada con la QT adyuvante fue menor que la del ensayo CLASSIC⁶⁰ (56%); y la de la QRT adyuvante, también inferior a la registrada en el ensayo SWOG 9008⁵² (41%).

El 90,24% de los pacientes tratados con QT perioperatoria fueron sometidos a resección del tumor primario, cifra que concuerda con las reportadas en TOPGEAR⁶³ (89%) y en FLOT4-AIO⁴² (87-94%). La resección completa (R0) se alcanzó en el 90,91% de los pacientes con QT perioperatoria, el 92,48% de los tratados con QT adyuvante y el 86,59% de los que recibieron QRT adyuvante. En cuanto a la extensión de la linfadenectomía, esta fue D1+/D2 en el 84,52% de los casos tratados con QT perioperatoria, porcentaje alineado con los datos de TOPGEAR⁶³ (81%). Este valor fue menor en los grupos de QT adyuvante (78,95%) y QRT adyuvante (66,75%). Estas diferencias pueden explicarse, por un lado, por el efecto beneficioso del tratamiento neoadyuvante sobre la reducción tumoral, que facilita una mayor tasa de resecciones completas¹², y por otro, por la selección de pacientes para QRT adyuvante, en su mayoría con un rendimiento quirúrgico subóptimo, afectación ganglionar o márgenes positivos, en consonancia con los hallazgos del estudio ARTIST-II⁵⁶.

En nuestra serie, la tasa de complicaciones quirúrgicas graves fue inferior a la de los ensayos controlados: 7,62% en el grupo de QT perioperatoria y 10,03% en los pacientes sin tratamiento neoadyuvante, frente al 16% en TOPGEAR¹⁰² y al 25% con FLOT y 40% con ECF/X en FLOT4-AIO⁴². Sin embargo, la mortalidad a 30 días resultó algo superior en nuestra cohorte (3,69% en el grupo de QT perioperatoria y 2,64% en el grupo sin QT preoperatoria) comparada con el 1% de TOPGEAR¹⁰² y el 2-3% de FLOT4-AIO⁴². Esta discrepancia podría explicarse por los criterios de inclusión más estrictos de los ensayos clínicos, en contraste con la mayor fragilidad y heterogeneidad de los pacientes atendidos en la práctica real. Además, la menor incidencia de complicaciones graves en nuestra serie podría reflejar una recogida de EA menos exhaustiva en el entorno clínico habitual, donde el seguimiento no es tan sistemático ni estandarizado como en los estudios controlados.

Solo el 9,34% de los pacientes tratados con QT perioperatoria alcanzó una RCp, y en el 39,31% de los casos se observó más del 50% de tumor residual. Estos resultados contrastan con los de FLOT4-AIO⁴², donde la tasa de RCp con FLOT fue del 16%. Esta discrepancia podría explicarse por un mayor cumplimiento del tratamiento neoadyuvante en el ensayo (93% completaron los 4 ciclos) frente al 68% registrado en nuestra serie.

Se registró recaída en el 46,36% de los pacientes con QT perioperatoria, el 42,25% de los tratados con QT adyuvante y el 48,19% de los tratados con QRT adyuvante. La localización más frecuente de la recaída fue a nivel local, con tasas del 21,73%, 16,20% y 26,51%, respectivamente.

En el análisis inicial de supervivencia se obtuvo una mediana de SLP-E de 52,6 meses (IC95%: 35,9-79,2) para QT perioperatoria; 53,2 meses (IC95%: 45,5-NA) para QT adyuvante;

y 92,0 meses (IC95%: 70,3-143,6) para la QRT adyuvante. La mediana de SG fue de 73,6 meses (IC95%: 59,0–99,0), 106,4 meses (IC95%: 92,9-NA), y 114,3 (IC95%: 81,0-NA), respectivamente.

La mediana de supervivencia observada en los pacientes tratados con FLOT en nuestra cohorte fue de 63,73 meses, ligeramente superior a los 50 meses reportados en el ensayo FLOT4-AIO⁴². Esta diferencia podría explicarse por una mayor adherencia al protocolo en nuestra serie (57-60% completaron el tratamiento perioperatorio frente al 46% en FLOT4-AIO⁴²).

Al comparar de forma directa los distintos abordajes —QT perioperatoria, QT adyuvante y QRT adyuvante— en nuestro análisis inicial se identificaron dos sesgos que pueden distorsionar la verdadera eficacia de cada estrategia. El primero fue el sesgo de tiempo inmortal. Para poder entrar en el grupo de tratamiento adyuvante —ya sea QT o QRT— el paciente debe sobrevivir sin progresión tumoral ni complicaciones graves durante todo el periodo postoperatorio hasta el inicio de dicha adyuvancia. Ese intervalo en el que el paciente “no puede morir” para mantener la posibilidad de recibir tratamiento adyuvante se contabiliza erróneamente como tiempo de supervivencia ganado, aumentando artificialmente la supervivencia de los grupos adyuvantes. El segundo consistió en el sesgo de indicación quirúrgica; solo los pacientes que superan bien la cirugía y el postoperatorio inmediato acceden a tratamiento adyuvante. Sin embargo, en la cohorte de QT perioperatoria quedan incluidos también los enfermos que o bien no llegan a quirófano o bien no reciben adyuvancia por empeoramiento o complicaciones. De entrada, el brazo adyuvante está compuesto por pacientes con mejor condición basal, lo que favorece sus resultados de supervivencia.

Para neutralizar ambos efectos y lograr comparaciones más fiables, aplicamos un análisis landmark fijando el tiempo cero a los 6 meses tras la cirugía. Esto implica por un lado excluir del análisis a quienes progresaron o fallecieron antes de los 6 meses y por otro, comparar únicamente a los pacientes “vivos y estables” al mes 6 en todos los grupos. De este modo, eliminamos la supervivencia “inmortal” previa y la selección que beneficia al brazo adyuvante. Tras aplicar este punto de corte, las diferencias en SG y SLP-E desaparecieron ($p=0,97$ y $p=0,78$ respectivamente), confirmando que la aparente ventaja inicial de los tratamientos adyuvantes era consecuencia de estos sesgos.

Además, observamos que el seguimiento fue desigual entre grupos: mediana de 54,4 meses en QRT adyuvante frente a 37,7 meses en QT perioperatoria y 32,4 meses en QT adyuvante. Esta mayor duración de seguimiento en el brazo de QRT adyuvante favorece la maduración de sus curvas de supervivencia y puede dar una impresión engañosa de mejor desenlace. Un indicio adicional de inmadurez de los datos para QT adyuvante y perioperatoria es el porcentaje de supervivientes a 5 años tras la cirugía: 47,38% para QRT adyuvante frente a 19,14% en QT adyuvante y 21,31% en QT perioperatoria.

Para profundizar en los factores pronóstico asociados a la SG diseñamos un modelo de riesgos proporcionales de Cox con covariable dependiente del tiempo, en el que la variable tratamiento se introduce en el momento de su finalización. Se consideró como tiempo cero la fecha de la cirugía, al tratarse de un hito clínico homogéneo para todos los pacientes, de modo que desde ese instante se calcula el tiempo hasta el fallecimiento o censura, y la finalización de la pauta terapéutica entra dinámicamente en riesgo. Este modelo identificó la resección completa R0 como factor de buen pronóstico (HR 0,31; IC95%: 0,22–0,45; $p<0,001$), al tiempo que un peor estado funcional (por cada punto de incremento en la escala ECOG, HR 1,82; IC95%: 1,49–2,22; $p<0,001$) y un estadio TNM más avanzado (por cada escalón, HR 1,20; IC95%: 1,06–1,34; $p=0,003$) se asociaron de forma independiente con un peor pronóstico.

Aunque sin alcanzar significación estadística, se observó una tendencia a peor supervivencia en los pacientes que no recibieron tratamiento perioperatorio, probablemente porque este grupo incluye a quienes no pudieron completar la terapia tras la cirugía debido a complicaciones o progresión. Para corregir un posible sesgo derivado de la inmadurez de los datos —dado que los esquemas con FLOT se introdujeron a partir de 2018 y estos pacientes acumulan un seguimiento más corto— incorporamos la fecha de diagnóstico como covariable, de manera que al ajustar por este factor minimizamos el efecto de la menor maduración de la información sobre la estimación del beneficio terapéutico.

7.5 LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta varias limitaciones que conviene tener en cuenta.

El diseño ambispectivo, con una fase retrospectiva en la que la calidad y disponibilidad de datos puede resultar variable y una fase prospectiva, introduce heterogeneidad en la recogida de la información. Sin embargo, las variables fundamentales (características demográficas, clínicas y de tratamiento) suelen registrarse con precisión en las historias clínicas e informes médicos, lo que garantiza una base de datos sólida para los análisis principales.

Al no tratarse de un ensayo aleatorizado sino de un estudio observacional de práctica clínica real, nuestros resultados pueden verse condicionados por sesgos de selección y factores de confusión no controlados, lo que limita la posibilidad de establecer relaciones causales definitivas. Para mitigar este riesgo, se recogieron múltiples covariables y se emplearon modelos de regresión de Cox ajustados, permitiendo controlar un amplio espectro de posibles variables predictoras.

La evaluación de la respuesta patológica se realizó de forma local en cada centro y no mediante un comité centralizado, lo que puede inducir sesgos interobservador. Con el fin de reducir esta fuente de variabilidad, el oncólogo médico investigador del estudio revisó todos los informes patológicos y, ante cualquier duda o inconsistencia, consultó directamente con el patólogo de su institución para validar los hallazgos.

El seguimiento de algunas estrategias terapéuticas, como la QT perioperatoria o la inmunoterapia adyuvante, aún es relativamente corto, lo que puede dar lugar a conclusiones inmaduras y poco robustas a largo plazo. No obstante, estos datos iniciales proporcionan una aproximación valiosa que, con un mayor período de observación, permitirá confirmar y afinar las tendencias de supervivencia y recaída.

El registro de complicaciones quirúrgicas y de toxicidades asociadas a la QT depende de la documentación rutinaria de cada centro e investigador, mostrando variabilidad y cierta incertidumbre frente al rigor sistemático de un ensayo clínico. Dado que esta limitación afecta de modo homogéneo a todos los grupos de tratamiento, es posible que su impacto en las comparaciones relativas sea reducido, manteniendo la validez de las conclusiones comparativas a pesar de afectar las cifras absolutas.

Por último, la amplia heterogeneidad de los esquemas terapéuticos empleados en la práctica real, muy distinta de los protocolos estándar de los ensayos clínicos, dificulta la formación de grupos homogéneos y complica la comparación directa entre los distintos abordajes. Al mismo tiempo, esta variedad pone de manifiesto la necesidad de individualizar y adaptar las terapias a las características de cada paciente, reflejando la complejidad de trasladar los resultados de los ensayos a la rutina asistencial.

7.6 FORTALEZAS

Esta investigación presenta varias fortalezas diferenciales que refuerzan su validez.

En primer lugar, profundiza de manera específica en cada histología y localización tumoral, escamoso versus adenocarcinoma, esófago medio, distal o UGE, lo que permite extraer conclusiones mucho más precisas y aplicables a la práctica clínica que los análisis agregados de los ensayos clínicos. Esta estratificación asegura que las características particulares y las respuestas a los tratamientos de cada subgrupo queden correctamente reflejadas.

Por otro lado, nuestra investigación se fundamenta en datos procedentes de la práctica asistencial real, aportando información sobre eficacia, toxicidad y realidades de la atención diaria que no siempre quedan recogidas en el entorno controlado de los ensayos clínicos.

El empleo de variables clínicas de uso habitual y de modelos estadísticos adaptados a la muestra y a sus características, como los análisis de Cox con covariables dependientes del tiempo o los análisis *landmark* para corregir el sesgo de tiempo inmortal, sitúa nuestros resultados en un marco metodológico sólido.

Asimismo, el tamaño muestral de 1703 casos, 1410 pacientes con adenocarcinoma y 306 con carcinoma escamoso, procedentes de múltiples centros repartidos por todo el país, confiere a nuestros hallazgos una elevada validez externa. Esta amplitud y diversidad de la cohorte garantizan que los resultados no dependan de un único protocolo institucional ni de un perfil de paciente demasiado homogéneo. Por otra parte, permiten captar tendencias y hallazgos poco frecuentes pero relevantes.

Finalmente, toda la estrategia analítica se diseñó específicamente para responder a las preguntas de investigación planteadas, comparar la eficacia de distintos abordajes terapéuticos y ajustar por sesgos relevantes como el tiempo inmortal o la indicación quirúrgica, asegurando que nuestras conclusiones estén respaldadas por el diseño y el tamaño muestral del estudio.

7.7 INVESTIGACIÓN FUTURA

Con visión futura, resulta fundamental prolongar el seguimiento de nuestros pacientes para poder validar y consolidar las tendencias de supervivencia y recaída que hemos observado, especialmente en aquellos subgrupos cuyo número de eventos aún es limitado y cuyos datos pueden resultar inmaduros.

Asimismo, a medida que crezca la cohorte y se amplíe el periodo de observación, será posible desglosar de forma más detallada los diferentes esquemas de QT y QRT, realizando comparaciones internas entre protocolos específicos y reduciendo así la heterogeneidad intragrupo que dificulta actualmente la interpretación de los resultados.

Adicionalmente, y dado que la inmunoterapia está emergiendo como una pieza clave en el tratamiento multimodal del cáncer esofágico, los próximos estudios deberán integrar en sus análisis el uso de anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 tanto en adyuvancia tras resección como en combinación con los esquemas preoperatorios, para evaluar su impacto real sobre la supervivencia y la calidad de vida.

Por último, la inclusión de variables biológicas —como marcadores inflamatorios, TMB o perfil de expresión de receptores— y de indicadores de calidad de vida favorecerá la construcción de modelos pronósticos más precisos y ofrecerá una visión más integral de la respuesta al tratamiento, allanando el camino hacia estrategias cada vez más individualizadas.

8 CONCLUSIONES

8.1 CONCLUSIÓN PRINCIPAL

En esta cohorte de pacientes con CGE sin metástasis, la mediana de SLP fue de 13,8 meses (IC95%: 10,6-18,7) y la de SG de 20,9 meses (IC95%: 18,1-27,4) en CEE y UGE; de 17,2 meses (IC95%: 15,1-26,9) y 35,9 meses (IC95%: 28,7-59,9) en ACE; de 23,1 meses (IC95%: 17,1-31,3) y 35,15 meses (IC95%: 21,21-44,52) en ACUGE; y de 53,9 meses (IC95%: 46,1-73,6) y 79,2 meses (IC95%: 62,5-92,9) en ACG.

8.2 CONCLUSIONES SECUNDARIAS

La cohorte incluyó 1.716 pacientes con CGE localmente avanzado, de los cuales el 73% eran varones y la mediana de edad fue de 67 años. En comparación con los ensayos clínicos, este grupo presentó un perfil basal más desfavorable, con menor proporción de pacientes en estado funcional ECOG 0, estadios TNM más avanzados, especialmente por una mayor afectación ganglionar en carcinoma escamoso y un mayor porcentaje de tumores en estadios T elevados.

La QRT neoadyuvante presentó una menor incidencia de toxicidad grado ≥ 3 que la QT perioperatoria en todos los subtipos tumorales; la neutropenia de grado ≥ 3 , especialmente con el esquema FLOT, fue el efecto adverso más frecuente, mientras que la mucositis de grado ≥ 3 predominó en el brazo de QRT.

Los principales factores pronósticos asociados con mayor supervivencia global fueron un estado funcional ECOG 0, estadios TNM más precoces y la realización de resección R0; y, de forma específica, la localización proximal y los esquemas con cisplatino y 5-FU en carcinoma escamoso y un alto GRT tras neoadyuvancia en ACUGE. La ausencia de cirugía representó el factor de peor pronóstico.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research / World Health Organization (IARC/WHO). Oesophagus Fact Sheet. *Int Agency Res / World Heal Organ*. Published online 2020. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
2. World Health Organization. Stomach Fact Sheet. *Int Agency Res / World Heal Organ*. Published online 2020. <https://gco.iarc.fr>
3. International Agency for Research / World Health Organization (IARC/WHO). Estimated Number or new cases from 2020 to 2030, Incidence, Both sexes, age [0-85+], World. Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow. Accessed June 20, 2023. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?types=0&sexes=0&mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&cancers=7&populations=900&years=2030
4. *Las Cifras Del Cáncer En España 2024.*; 2024.
5. Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, et al. The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: Environmental hypotheses revisited. *BMC Cancer*. 2009;9. doi:10.1186/1471-2407-9-316
6. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*. 2022;47:1-10. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101404
7. Lin Y, Zheng Y, Wang H liang, Wu J. Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988–2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology*. 2021;161(1):116-127.e8. doi:10.1053/j.gastro.2021.03.023
8. Pérez-Wert P, Custodio A, Jimenez-Fonseca P, et al. Efficacy and safety of chemotherapy in young patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma: data from the Spanish AGAMENON-SEOM registry. *Gastric Cancer*. 2023;(0123456789). doi:10.1007/s10120-023-01443-9
9. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk factors for gastric cancer: A systematic review. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;19(3):591-603. doi:10.22034/APJCP.2018.19.3.591
10. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5). doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
11. Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5461-5473. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5461
12. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005-1020. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004
13. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-209. doi:10.1038/nature13480
14. Oliveira C, Pinheiro H FJ et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e60-70.
15. International Agency for Research / World Health Organization (IARC/WHO). Estimated number of deaths from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+], World. Global Cancer

- Observatory. Cancer Tomorrow. Published 2020. Accessed June 15, 2023. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?types=1&sexes=0&mode=cancer&group_populations=1&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&cancers=20_23&populations=900&apc=cat_ca20v1.5_ca23v-1.5&years=2030
16. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2023 Apr 19. [updated: 2023 Jun 8; cited 2023 Oct 22]. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2022 Submission (19. Accessed October 22, 2023. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
 17. Sociedad Española de Oncología Médica. *Las Cifras Del Cáncer En España.2022.*; 2022. https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
 18. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer - Pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2395-2403. doi:10.1200/JCO.2004.08.154
 19. Takahari D, Boku N, Mizusawa J, et al. Determination of Prognostic Factors in Japanese Patients With Advanced Gastric Cancer Using the Data From a Randomized Controlled Trial, Japan Clinical Oncology Group 9912. *Oncologist.* 2014;19(4):358-366. doi:10.1634/theoncologist.2013-0306
 20. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: A multicenter prospective study in the era of trastuzumab. *Br J Cancer.* 2017;116(12):1526-1535. doi:10.1038/bjc.2017.122
 21. Jimenez-Fonseca P, Foy V, Raby S, et al. The AGAMENON-SEOM model for prediction of survival in patients with advanced HER2-positive oesophagogastric adenocarcinoma receiving first-line trastuzumab-based therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15(January). doi:10.1177/17588359231157641
 22. Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pr Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(6):895-905.
 23. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.003
 24. Fonseca Sánchez, E; Soto de Prado D. *Lecciones de Oncología Clínica.* 3ª. (Hernández C, ed.). Grupo Aula Médica; 2004.
 25. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13842-13862. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13842
 26. Sano T, Kodera Y. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):101-112. doi:10.1007/s10120-011-0041-5
 27. Carneiro, F; Fukayama, M; Grabsch, HI; Yasui W. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organisation Classification of Tumours.* 5th ed. ((IARC) IA for R on C, ed.); 2019.
 28. 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
 29. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239-248. doi:10.2147/CMAR.S149619
 30. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975

31. Who T, Intraepithelial A, Papillary CA, et al. Appendix 4: WHO Classification a of Gastric Tumours 4 th edition. 23. https://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Docs/P09_S3_02
32. Kim J, Bowlby R, Mungall AJ, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169-174. doi:10.1038/nature20805
33. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes-A systematic review. *Int J Cancer*. 2012;130(12):2845-2856. doi:10.1002/ijc.26292
34. 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):1-10. doi:10.1186/s13000-023-01318-8
35. 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
36. 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*. 2023;401(10389):1655-1668. doi:10.1016/S0140-6736(23)00620-7
37. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):236-244. doi:10.1007/s12094-019-02259-9
38. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014;101(2):23-31. doi:10.1002/bjs.9345
39. Cunningham D et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
40. 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
41. 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*. 2011;29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
42. 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 ra. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
43. 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*. 2010;28(35):5210-5218. doi:10.1200/JCO.2009.26.6114
44. Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2903-2913. doi:10.1200/JCO.20.02914
45. Zhang X, Liang H, Li Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superior. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1081-1092. doi:10.1016/S1470-2045(21)00297-7

46. Rivera F, Izquierdo-Manuel M, García-Alfonso P, et al. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial. *Eur J Cancer*. 2021;145(2021):158-167. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.005
47. Hofheinz RD, Merx K, Haag GM, et al. FLOT Versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab Perioperative Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Resectable Esophagogastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Trial of the AIO EGA Study Group. *J Clin Oncol*. 2022;69(32):3750-3762. doi:10.1200/JCO.22.00380
48. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1372-1384. doi:10.1016/S1470-2045(18)30481-9
49. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, et al. EORTC-1203-GITCG - The “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction aden. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-9. doi:10.1186/s12885-019-5675-4
50. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Kor. *J Clin Oncol*. 2023;41(16_suppl):4057-4057. doi:10.1200/jco.2023.41.16_suppl.4057
51. Smyth E, Mauer M, Cella C, et al. O-6 EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1)—an open-label randomized controlled phase II study. *Ann Oncol*. 2023;34:S182-S183. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.021
52. Macdonald J, Smalley S, 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.
53. 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
54. Fuchs CS, Enzinger PC, Meyerhardt J, 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*. 2017;35(32):3671-3677. doi:10.1200/JCO.2017.74.2130
55. 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
56. 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*. 2021;32(3):368-374. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.017
57. 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
58. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810-1820. doi:10.1056/nejmoa072252

59. 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*. 2011;29(33):4387-4393. doi:10.1200/JCO.2011.36.5908
60. 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*. 2012;379(9813):315-321. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4
61. Kakeji Y, Yoshida K, Kodera Y, et al. Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC-07. *Gastric Cancer*. 2022;25(1):188-196. doi:10.1007/s10120-021-01224-2
62. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2252-2258. doi:10.1245/s10434-017-5830-6
63. Leong T, Smithers BM, Michael M, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. *N Engl J Med*. Published online 2024:1-12. doi:10.1056/NEJMoa2405195
64. André, T; Tougeron, D; Piessen, G; de la Fouchardière, C; Louvet, C; Adenis, A; Jary, M; Tournigand, C; Aparicio, T; Desrame, J; Lièvre, A; Garcia-Larnicol, ML; Pudlarz, T; Cohen, R; Memmi, S; Vernerey, D; Henriques, J; Lefevre, JH; Svrcek M. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized De fi cient Mismatch Repair / Microsatellite Instability – High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma : The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study abstract. 41(2).
65. Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multicohort, 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
66. 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*. Published online 2023. doi:10.1200/jco.23.00975
67. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. LBA74 Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. *Ann Oncol*. 2023;34(Ouh Ccc):S1316. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.075
68. Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, et al. 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. *Ann Oncol*. 2023;34:S1315-S1316. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.074
69. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1575-1581. doi:10.1245/s10434-011-1631-5
70. Garrido M, Fonseca PJ, Vieitez JM, Frunza M, Lacave AJ. Challenges in first line chemotherapy and targeted therapy in advanced gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(8):887-900. doi:10.1586/14737140.2014.915194
71. Zaan A, Bouche O, de la Fouchardiere C, et al. LBA77 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): A randomized phas. *Ann Oncol*. 2023;34:S1318. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.078

72. 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
73. Boku N, Ryu MH, Oh D-Y, et al. LBA7_PR Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1192. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2297
74. 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
75. 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.* 2021;398(10294):27-40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
76. 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.* 2010;376(9742):687-697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
77. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10418):2197-2208. doi:10.1016/S0140-6736(23)02033-0
78. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang Y-K, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bezarotuzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). *J Clin Oncol.* 2021;39(3_suppl):160-160. doi:10.1200/jco.2021.39.3_suppl.160
79. 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
80. 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.* 2014;383(9911):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
81. 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
82. 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
83. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022;24(4):658-669. doi:10.1007/s12094-022-02801-2
84. 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
85. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus

- surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1470-2045(15)00040-6
86. Eyck BM, Van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(18):1995-2004. doi:10.1200/JCO.20.03614
 87. Reynolds J V., 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
 88. Hoepfner J, Lordick F, Brunner T, et al. ESOPEC: Prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *J Clin Oncol.* 2024;42. doi:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1
 89. 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
 90. 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
 91. 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.
 92. 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). *JAMA.* 1999;281(17):1623-1627.
 93. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): Final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):305-314. doi:10.1016/S1470-2045(14)70028-2
 94. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: Final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32(23):2416-2422. doi:10.1200/JCO.2013.53.6532
 95. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III Trial of Trimodality Therapy With Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery Compared With Surgery Alone for Esophageal Cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1086-1092. doi:10.1200/JCO.2007.12.9593.Phase
 96. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): A phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2796-2803. doi:10.1200/JCO.2018.79.1483
 97. 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
 98. Veer E Ter, Mohammad NH, Van Valkenhoef G, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(10):1-13. doi:10.1093/jnci/djw166
 99. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-771. doi:10.1016/S0140-6736(21)01234-4

100. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-462. doi:10.1056/nejmoa2111380
101. Tustumi F, Kimura CMS, Takeda FR, et al. Prognostic Factors and Survival Analysis in Esophageal Carcinoma. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(3):138-141. doi:10.1590/0102-6720201600030003
102. Kitasaki N, Hamai Y, Emi M, et al. Prognostic Factors for Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma After Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery. *In Vivo (Brooklyn).* 2022;36(6):2852-2860. doi:10.21873/invivo.13025

10 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación EGJ-JGES ²⁶	18
Figura 2. Clasificación de Borrmann ²⁷	19
Figura 3. Clasificación molecular de los tumores gastroesofágicos (TCGA) ³²	20
Figura 4. Abordaje del cáncer gástrico localizado (ESMO) ¹²	29
Figura 5. Abordaje del cáncer esofágico o de la UGE localizado (ESMO) ²³	36
Figura 6. Diagrama de flujo de la selección de pacientes para nuestro estudio	50
Figura 7. CEE y de la UGE: Motivos de suspensión según abordaje y fármaco	60
Figura 8. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral.....	67
Figura 9. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad según estadio tumoral	68
Figura 10. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje y esquema de QT empleado.....	69
Figura 11. CEE y de la UGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje y esquema de QT empleado	70
Figura 12. CEE y de la UGE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG	71
Figura 13. ACE: Motivos de suspensión del tratamiento preoperatorio según abordaje y fármaco	78
Figura 14. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral.....	87
Figura 15. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad según estadio tumoral	87
Figura 16. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje y esquema de QT empleado.....	88
Figura 17. ACE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje y esquema de QT empleado.....	89
Figura 18. ACE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG	90
Figura 19. ACUGE: Motivos de suspensión del tratamiento preoperatorio según abordaje y fármaco	97
Figura 20. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral	104
Figura 21. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad según estadio tumoral	105
Figura 22. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje y esquema de QT empleado.....	106
Figura 23. ACUGE: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje y esquema de QT empleado	107

Figura 24. ACUGE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG	108
Figura 25. ACUGE: Forest plot de las estimaciones de Hazard Ratio (HR) para la SG en los pacientes sometidos a cirugía.....	110
Figura 26. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global según estadio tumoral...	125
Figura 27. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad	126
Figura 28. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en base al abordaje	127
Figura 29. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión o enfermedad en base al abordaje	128
Figura 30. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global con landmark 6 meses desde la cirugía, en base al abordaje empleado.....	129
Figura 31. ACG: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad con landmark 6 meses desde la cirugía, en base al abordaje empleado.....	130
Figura 32. ACG: Forest plot de estimaciones de Hazard Ratio para la SG con análisis Cox tiempo dependiente	131

11 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de características del cáncer esofágico según la histología	18
Tabla 2. Estadiaje TNM del CG. Fuente: AJCC	23
Tabla 3. Estadiaje TNM del adenocarcinoma de esófago y UGE. Fuente: AJCC	23
Tabla 4. Estadiaje clínico agrupado del CG. Fuente: AJCC	24
Tabla 5. Estadiaje patológico agrupado del CG. Fuente: AJCC	24
Tabla 6. Estadiaje clínico agrupado del adenocarcinoma de esófago y UGE. Fuente: AJCC	24
Tabla 7. Estadiaje patológico agrupado del adenocarcinoma de esófago y UGE. Fuente: AJCC	24
Tabla 8. Características basales de los pacientes según la histología y la localización tumoral	51
Tabla 9. Localización y TNM basal del tumor según la histología y localización tumoral	52
Tabla 10. Características histológicas basales del tumor según la histología y la localización tumoral.....	53
Tabla 11. CEE y de la UGE: Características basales de los pacientes	54
Tabla 12. CEE y de la UGE: Características basales del tumor	55
Tabla 13. CEE y de la UGE: Datos de laboratorio basales	56
Tabla 14. CEE y de la UGE: Síntomas al diagnóstico	57
Tabla 15. CEE y de la UGE: Principales comorbilidades al diagnóstico de los pacientes	57
Tabla 16. CEE y de la UGE: Procedimientos diagnósticos.....	58
Tabla 17. CEE y de la UGE: Motivo para la selección del abordaje terapéutico.....	58
Tabla 18. CEE y de la UGE: Esquemas de QT empleados según el abordaje	59
Tabla 19. CEE y de la UGE: Número de ciclos recibidos en base al abordaje, esquema QT y fármaco	59
Tabla 20. CEE y de la UGE: Toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento en los regímenes más frecuentes	61
Tabla 21. CEE y de la UGE: Toxicidad digestiva relacionada con el tratamiento en los regímenes más frecuentes	61
Tabla 22. CEE y de la UGE: Otras toxicidades relacionadas con el tratamiento en los regímenes más frecuentes	62
Tabla 23. CEE y de la UGE: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario.....	63
Tabla 24. CEE y de la UGE: Motivo para la no realización de la cirugía.....	63
Tabla 25. CEE y de la UGE: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	64
Tabla 26. CEE y de la UGE: Tipo de cirugía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	64

Tabla 27. CEE y de la UGE: Extensión de la linfadenectomía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario en base a la localización tumoral y el tipo de tratamiento recibido	64
Tabla 28. CEE y de la UGE: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	65
Tabla 29. CEE y de la UGE: Principales complicaciones posquirúrgicas según el abordaje y tratamiento sistémico recibido	65
Tabla 30. CEE y de la UGE: Grado de la complicación posquirúrgica más grave según el abordaje y tratamiento sistémico recibido	66
Tabla 31. CEE y de la UGE: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía en los pacientes tratados con QRT neoadyuvante.	66
Tabla 32. CEE y de la UGE: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado	67
Tabla 33. CEE y de la UGE: SLP-E y SG según estadio tumoral	68
Tabla 34. CEE y de la UGE: SLP-E y SG según abordaje terapéutico y esquema QT empleado	69
Tabla 35. CEE y de la UGE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG.....	71
Tabla 36. ACE: Características basales de los pacientes	72
Tabla 37. ACE: Características basales del tumor	73
Tabla 38. ACE: Datos de laboratorio basales	74
Tabla 39. ACE: Síntomas al diagnóstico de los pacientes	75
Tabla 40. ACE: Principales comorbilidades al diagnóstico.....	76
Tabla 41. ACE: Procedimientos diagnósticos llevados a cabo	76
Tabla 42. ACE: Motivo para la selección del abordaje terapéutico.....	77
Tabla 43. ACE: Esquemas de QT empleados según el abordaje	77
Tabla 44. ACE: Número de ciclos recibidos en base al abordaje, esquema QT y fármaco.....	78
Tabla 45. ACE: Abordaje posoperatorio según el esquema preoperatorio	79
Tabla 46. ACE: Toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento en los regímenes más frecuentes	80
Tabla 47. ACE: Toxicidad digestiva.....	80
Tabla 48. ACE: Otras toxicidades relacionadas con el tratamiento en los regímenes más frecuentes	81
Tabla 49. ACE: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario	82
Tabla 50. ACE: Motivo para la no realización de la cirugía.....	82
Tabla 51. ACE: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	83
Tabla 52. ACE: Tipo de cirugía llevada a cabo en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario.....	83
Tabla 53. ACE: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario.....	83
Tabla 54. ACE: Extensión de la linfadenectomía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario en base a la localización tumoral y el tipo de tratamiento recibido	84
Tabla 55. ACE: Principales complicaciones posquirúrgicas	84

Tabla 56. ACE: Grado de la complicación posquirúrgica más grave según el abordaje y tratamiento sistémico recibido.....	85
Tabla 57. ACE: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía según el abordaje y tratamiento sistémico recibido.....	85
Tabla 58. ACE: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado	86
Tabla 59. ACE: SLP-E y SG según estadio tumoral	86
Tabla 60. ACE: SLP-E y SG según abordaje terapéutico y esquema QT empleado	88
Tabla 61. ACE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG	90
Tabla 62. ACUGE: características basales de los pacientes.....	91
Tabla 63. ACUGE: Características basales del tumor.....	92
Tabla 64. ACUGE: datos de laboratorio basales	93
Tabla 65. ACUGE: Síntomas al diagnóstico	94
Tabla 66. ACUGE: Principales comorbilidades al diagnóstico	94
Tabla 67. ACUGE: Procedimientos diagnósticos llevados a cabo.....	95
Tabla 68. ACUGE: Motivo para la selección del abordaje terapéutico	95
Tabla 69. ACUGE: Esquemas de QT empleados según el abordaje.....	96
Tabla 70. ACUGE: Número de ciclos recibidos en base al abordaje, esquema QT y fármaco.....	96
Tabla 71. ACUGE: Abordaje posoperatorio según el abordaje y esquema de QT preoperatorio	98
Tabla 72. ACUGE: Toxicidad hematológica relacionada con el tratamiento	98
Tabla 73. ACUGE: Toxicidad digestiva relacionada con el tratamiento	99
Tabla 74. ACUGE: Otras toxicidades relacionadas con el tratamiento en los regímenes más frecuentes.....	99
Tabla 75. ACUGE: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario	100
Tabla 76. ACUGE: Motivo para la no realización de la cirugía	100
Tabla 77. ACUGE: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	101
Tabla 78. ACUGE: Tipo de cirugía en los pacientes sometidos a resección del tumor primario	101
Tabla 79. ACUGE: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	101
Tabla 80. ACUGE: Extensión de la linfadenectomía en pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	102
Tabla 81. ACUGE: Grado de la complicación posquirúrgica más grave según el abordaje y tratamiento sistémico recibido.....	102
Tabla 82. ACUGE: Principales toxicidades posquirúrgicas según el abordaje y tratamiento sistémico recibido.....	103
Tabla 83. ACUGE: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía según el abordaje y tratamiento sistémico recibido.....	103
Tabla 84. ACUGE: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado	104
Tabla 85. ACUGE: SLP-E y SG según estadio tumoral	105
Tabla 86. ACUGE: SLP-E y SG según abordaje terapéutico y esquema QT empleado.....	106
Tabla 87. ACUGE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG.....	108

Tabla 88. ACUGE: Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG en los pacientes sometidos a cirugía.....	109
Tabla 89. ACG: Características basales de los pacientes.....	111
Tabla 90. ACG: Características basales del tumor	112
Tabla 91. ACG: Datos de laboratorio basales	113
Tabla 92. ACG: Síntomas al diagnóstico.....	114
Tabla 93. ACG: Principales comorbilidades al diagnóstico	115
Tabla 94. ACG: Procedimientos diagnósticos llevados a cabo	115
Tabla 95. ACG: Motivo para la selección del abordaje terapéutico	116
Tabla 96. ACG: Abordaje posoperatorio según el esquema preoperatorio	116
Tabla 97. ACG: Esquemas de QT empleados según el abordaje.....	117
Tabla 98. ACG: Número de ciclos preoperatorios recibidos de esquema FLOT por fármaco	118
Tabla 99. ACG: Toxicidad hematológica en los regímenes más frecuentes	119
Tabla 100. ACG: Toxicidad digestiva	119
Tabla 101. ACG: Otras toxicidades en los regímenes más frecuentes	120
Tabla 102. ACG: Porcentaje de realización de cirugía sobre el tumor primario	121
Tabla 103. ACG: Motivo para la no realización de la cirugía	121
Tabla 104. ACG: Abordaje quirúrgico en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	121
Tabla 105. ACG: Tipo de cirugía llevada a cabo en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario.....	122
Tabla 106. ACG: Grado de resección tumoral en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario.....	122
Tabla 107. ACG: Extensión de la linfadenectomía en los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario	123
Tabla 108. ACG: Grado de la complicación posquirúrgica más grave	123
Tabla 109. ACG: Principales complicaciones posquirúrgicas.....	124
Tabla 110. ACG: Grado de regresión tumoral en el momento de la cirugía	124
Tabla 111. ACG: Patrón de recaída en base al abordaje y esquema de QT empleado	125
Tabla 112. ACG: SLP-E y SG según estadio tumoral	126
Tabla 113. ACG: SLP-E y SG según abordaje terapéutico	127
Tabla 114. ACG: SLE y SG según abordaje terapéutico con landmark 6 meses desde la cirugía	129
Tabla 115. ACG: Regresión de Cox para la SG tiempo dependiente	131

12 ANEXOS

12.1 ANEXO I: Aprobación del estudio actualizado y exención de consentimiento informado por el Comité de ética de la Investigación del centro de referencia

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	N-1, S3.19 Avda. de Roma, s/n 33011 Oviedo

Oviedo a martes, 22 de septiembre de 2020

El Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias ha evaluado el Estudio nº 2020.342, titulado: "Estudio AGAMENON: Registro Español de Cáncer Esofagogástrico", Investigador Principal PAULA JIMENEZ FONSECA, Hospital Universitario Central de Asturias.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado Estudio reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y, en consecuencia, emite su autorización.

Se acepta la exención del Consentimiento Informado

Le recuerdo que deberá guardar la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este Estudio.

Le saluda atentamente.

Fdo: MAURICIO TELENTI ASENSIO
Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias



12.2 ANEXO II: Listado de centros participantes

N.º	Comunidad Autónoma	Hospital
1	Murcia	Hospital Morales Meseguer de Murcia
2	Murcia	Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena
3	Valencia	Hospital General Universitario de Elche
4	Valencia	Hospital General Universitario de Valencia
5	Madrid	Hospital Universitario Clínico San Carlos
6	Madrid	Hospital Universitario La Paz de Madrid
7	Madrid	Hospital Universitario Doce Octubre de Madrid
8	Madrid	Hospital Universitario Gregorio Marañón
9	Madrid	Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid
10	Madrid	Hospital Universitario del Sureste
11	Madrid	Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid
12	Castilla La Mancha	Hospital General Universitario de Ciudad Real
13	Castilla León	Hospital General Universitario de Salamanca
14	Cataluña	Hospital Universitario El Mar de Barcelona
15	Cataluña	Hospital Universitario Valle Hebrón de Barcelona
16	Cataluña	Hospital Universitario Clinic de Barcelona
17	Cataluña	Hospital Universitario San Pau de Barcelona
18	Cataluña	Hospital Universitario Parc Tauli de Sabadell
19	Cataluña	Instituto Catalán de Oncología (ICO) de Hospitalet de Llobregat
20	País Vasco	Hospital Universitario Galdakao-Usansolo
21	País Vasco	Hospital Universitario Donostia
22	Andalucía	Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
23	Andalucía	Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba
24	Andalucía	Hospital Universitario Virgen de la Macarena
25	Canarias	Hospital Universitario de Canarias de Tenerife
26	Canarias	Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria de Tenerife
27	Cantabria	Hospital Universitario Valdecilla de Santander
28	Aragón	Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza
29	Navarra	Complejo Hospitalario de Navarra de Pamplona
30	Baleares	Hospital Universitario Son Espases de Mallorca
31	La Rioja	Complejo Hospitalario San Millán, Logroño
32	Galicia	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
33	Galicia	Complejo Hospitalario Universitario de Orense
34	Galicia	Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra
35	Galicia	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
36	Asturias	Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo

12.3 ANEXO III: Listado de las principales variables

1. Características del paciente

- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Peso y talla
- ECOG global
- Índice de comorbilidad de Charlson (y presencia individual de cardiopatía, ECV, EPOC, hepatopatía, diabetes, etc.)
- Evaluación geriátrica previa al tratamiento
- Uso de inhibidores de bomba de protones (IBP)
- Número de fármacos crónicos
- Síntomas al diagnóstico (pérdida de peso, disfagia, vómitos, sangrado tumoral, dolor, síntomas de anemia)
- Hallazgo incidental del tumor
- Ingreso hospitalario durante estudios diagnósticos
- Presencia de complicaciones agudas graves al diagnóstico
- Tratamiento de estenosis tumoral

2. Datos tumorales

- Fecha de diagnóstico
- Localización del tumor primario
- Histología
- Tamaño tumoral
- Invasión de órganos adyacentes (hígado, páncreas, bazo, colon...)
- Afectación ganglionar locoregional
- Estación ganglionar más alejada (clínica y patológica)
- Estadio clínico TNM
- Estadio patológico TNM
- Estadio pTNM o ypTNM según neoadyuvancia
- Número de ganglios resecaados y número de ganglios afectados
- Respuesta tumoral patológica

3. Datos analíticos (en diagnóstico, preoperatorio y postoperatorio)

- Bilirrubina
- Albúmina
- Fosfatasa alcalina
- LDH
- Hemoglobina
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Linfocitos
- Plaquetas
- CEA
- PCR
- Aclaramiento de creatinina

4. Pruebas diagnósticas

- Gastroscopia (número de exploraciones, tamaño tumoral, multifocalidad, estenosis)
- TAC toracoabdominopélvico (extensión, ganglios, invasión de órganos)
- Ecografía endoscópica (estadificación uT y uN, PAAF, líquido ascítico)
- PET-TC (captación tumoral, adenopatías, carcinomatosis, metástasis)
- Broncoscopia
- ORL
- Laparoscopia diagnóstica (implantes, citología, ascitis, metástasis)

5. Cirugía del tumor primario

- Realización de cirugía
- Fecha y tipo de abordaje
- Tipo de resección
- Resección de órganos adyacentes
- Tipo de linfadenectomía
- Peso previo a cirugía y pérdida desde el diagnóstico
- Días de ingreso hospitalario
- Complicaciones postoperatorias:
- Dehiscencia de anastomosis
- Complicaciones de la herida
- Neumonía
- Absceso
- Sepsis
- Otras infecciones
- Derrame pleural
- Íleo/oclusión
- Tromboembolismo
- Hemorragias
- Complicaciones médicas
- Reintervención quirúrgica
- Mortalidad a 30 días
- Gravedad de la complicación más seria

6. Tratamiento preoperatorio o radical

- Tipo de tratamiento planificado (CT, CRT, perioperatoria, radical...)
- Quién decidió el tratamiento (comité, oncólogo, cirugía...)
- Motivo para la elección del esquema (comorbilidades, estadio, tipo histológico...)
- Inclusión en ensayo clínico
- Uso de inmunoterapia o terapias dirigidas (fármaco, fechas)
- Número de ciclos y fechas de administración
- Uso de G-CSF
- Toxicidades (hematológicas, gastrointestinales, neurológicas, hepáticas, etc.)
- Ingresos por toxicidad
- Retrasos de cirugía por toxicidad

7. Tratamiento postoperatorio

- Tipo de tratamiento adyuvante (quimio, radio, inmuno, combinaciones)
- Cambio respecto al plan quirúrgico y motivo (mala respuesta, toxicidad, deseo del paciente...)

- Quién decide el tratamiento adyuvante
- Inclusión en ensayo clínico
- Uso de inmunoterapia o terapias dirigidas (fármaco, fechas)
- Toxicidad del tratamiento adyuvante
- Ingresos hospitalarios relacionados
- Tiempo hasta toxicidad grado ≥ 3

El cáncer gastroesofágico supone una carga global relevante por su alta incidencia y mortalidad. Su heterogeneidad, según subtipo histológico y localización, conlleva diferencias clínicas y en la respuesta terapéutica.

Este estudio analizó datos del registro nacional AGAMENON-SEOM en pacientes con cáncer gastroesofágico localmente avanzado. Se incluyeron 1.716 pacientes, agrupados en cuatro cohortes: carcinoma escamoso de esófago y unión gastroesofágica, adenocarcinoma de esófago, de unión gastroesofágica y gástrico.

Se evaluaron características basales, tratamientos recibidos, toxicidad y efectividad, mediante supervivencia libre de progresión y global, así como factores pronóstico. Se observaron diferencias en la efectividad de las terapias en función del subtipo histológico y de la localización tumoral.