

Granada 2024

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Farmacia

Programa de Doctorado en Farmacia

**“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y TOXICIDAD DE LOS
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS EN PRÁCTICA
CLÍNICA EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO EN PACIENTES
HER2 NEGATIVOS”**



Aránzazu Arias Martínez

Directores:

Dra. Paula Jiménez Fonseca

Dr. Felipe José Álvarez Manceñido

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Aránzazu Arias Martínez
ISBN: 978-84-1195-381-8
URI: <https://hdl.handle.net/10481/92831>

RESUMEN DEL CONTENIDO DE LA TESIS DOCTORAL

Antecedentes: La elección óptima del esquema de quimioterapia para el cáncer esofagogástrico avanzado HER2-negativo, ya sea en combinación con terapias dirigidas o como comparador en ensayos clínicos, es incierta. Se requiere considerar las diferencias sutiles pero cruciales en cuanto a la seguridad y sinergia de los regímenes basados en platino en combinación con tratamientos múltiples.

Métodos: Analizamos casos del registro AGAMENON-SEOM de adenocarcinoma esofagogástrico avanzado HER2-negativo tratado con platino y fluoropirimidina desde 2008 hasta 2021. Este estudio se centró exclusivamente en pacientes que recibieron uno de los cuatro regímenes: FOLFOX (5-FU y oxaliplatino), CAPOX (capecitabina y oxaliplatino), CP (capecitabina y cisplatino) y FP (5-FU y cisplatino). El objetivo fue determinar el régimen de quimioterapia basado en platino y fluoropirimidina más efectivo y tolerable, así como identificar factores pronósticos.

Resultados: De 1293 pacientes, el 36% recibió FOLFOX (n=468) o CAPOX (n=466), el 20% CP (n=252) y el 8% FP (n=107). FOLFOX aumentó significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con CP, con una *hazard ratio* de 0,73 (IC del 95%, 0.58-0.92, p=0.009). La duración del tratamiento fue similar en todos los grupos. Aunque los resultados de supervivencia entre los regímenes fueron similares, el análisis reveló que el ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) >2, localizaciones metastásicas >2, metástasis óseas, hipoalbuminemia, mayor razón NLR (neutrófilos/linfocitos) y el régimen CP fueron predictores de una SLP deficiente. La fatiga fue común en todos los tratamientos, siendo más alta en FOLFOX (77%), seguida por FP (72%), CAPOX (68%) y CP (60%). Otras toxicidades notables incluyeron neuropatía (FOLFOX 69%, CAPOX 62%), neutropenia (FOLFOX 52%, FP 55%), síndrome mano-pie en CP (46%) y eventos tromboembólicos (FP 12%, CP 11%).

Conclusión: FOLFOX mostró una mejor SLP que CP. Los efectos adversos variaron: la neuropatía fue más común con oxaliplatino, mientras que la tromboembolia fue más frecuente con cisplatino.

ABSTRACT OF THE DOCTORAL THESIS

Background: The optimal choice of chemotherapy regimen for advanced HER2-negative esophagogastric cancer, whether in combination with targeted therapies or as a comparator in clinical trials, remains uncertain. It is essential to consider subtle but crucial differences in the safety and synergy of platinum-based regimens in combination with multiple treatments.

Methods: We analyzed cases from the AGAMENON-SEOM registry of advanced HER2-negative esophagogastric adenocarcinoma treated with platinum and fluoropyrimidine from 2008 to 2021. This study exclusively focused on patients who received one of four regimens: FOLFOX (5-FU and oxaliplatin), CAPOX (capecitabine and oxaliplatin), CP (capecitabine and cisplatin), and FP (5-FU and cisplatin). The objective was to determine the most effective and tolerable platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy regimen and identify prognostic factors.

Results: Out of 1293 patients, 36% received FOLFOX (n=468) or CAPOX (n=466), 20% CP (n=252), and 8% FP (n=107). FOLFOX significantly increased progression-free survival (PFS) compared to CP, with a hazard ratio of 0.73 (95% CI, 0.58-0.92, p=0.009). Treatment duration was similar across all groups. Although survival outcomes among regimens were comparable, the analysis revealed that ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) >2, metastatic sites >2, bone metastasis, hypoalbuminemia, higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and the CP regimen were predictors of poor PFS. Fatigue was common in all treatments, with higher rates in FOLFOX (77%), followed by FP (72%), CAPOX (68%), and CP (60%). Other notable toxicities included neuropathy (FOLFOX 69%, CAPOX 62%), neutropenia (FOLFOX 52%, FP 55%), hand-foot syndrome in CP (46%), and thromboembolic events (FP 12%, CP 11%).

Conclusion: FOLFOX demonstrated superior PFS compared to CP. Adverse effects varied, with neuropathy more common with oxaliplatin, while thromboembolism was more frequent with cisplatin.

LISTADO DE ABREVIATURAS

5-FU	5-fluouracilo
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AF	Ácido folínico
CAPOX	Capecitabina y oxaliplatino
CEA	Antígeno carcino embrionario
CH2THF	5,10-metilentetrahidrofolato
CDDP	Cis-diclorodiaminoplatino (II) o cisplatino
CP	Capecitabina y cisplatino
CPS	Puntuación positiva combinada, por sus siglas en inglés
CS-1	Cisplatino y S-1
CTR1	Canal de cobre
DACH	Diaminociclohexano
DCF	Docetaxel, cisplatino y 5-FU
DHFR	Dihidrofolato reductasa
DPD	Dihidropirimidina deshidrogenasa
DPYD	Gen codificador de dihidropirimidina Deshidrogenasa
dTMP	Desoxitimidina monofosfato
dTTP	Desoxitimidina trifosfato
dUDP	Desoxiuridina difosfato
dUMP	Desoxiruridina monofosfato
EAC	Adenocarcinoma de esófago, por sus siglas en inglés
ECF	Epirrubicina, cisplatino y 5-FU
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
ECX	Epirrubicina, cisplatino y capecitabina

EOF	Epirrubicina, oxaliplatino y 5-FU
EOX	Epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina
FAM	5-FU, doxorubicina y mitomicina
FAMTX	Doxorubicina, metotrexato y 5-FU
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU, siglas en inglés
FdUMP	5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-monofosfato
FLO	5-FU, leucovorin y oxaliplatino
FLP	5-FU, leucovorin y cisplatino
FP	5-FU y cisplatino
FPGS	Folilpoliglutamato sintasa
FPGS	Sintasa de folilpoliglutamato
FUTP	Fluorouridina trifosfato
GGH	Gammaglutamil hidrolasa
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HFS	Síndrome mano-pie, por sus siglas en inglés
HMG	Proteínas de alta movilidad en el núcleo, por sus siglas en inglés
HMGB1	Proteína de alta movilidad grupo Box 1, por sus siglas en inglés
HR	HR, razón de riesgos, por sus siglas en inglés
IC	Intervalo de confianza
ICD	Muerte celular inmunogénica
ICR	Instituto de investigación del cáncer de Londres, por sus siglas en inglés
IF	Irinotecan y 5-FU
MMR	Mecanismos de reparación por emparejamiento erróneo del ADN (MMR, por sus siglas en inglés mismatch repair)
MS	Microsatélites
MSI	Inestabilidad de microsatélites., por sus siglas en inglés

MTHFR	Metilentetrahidrofolato reductasa
NCI	Instituto Nacional del Cáncer, por sus siglas en inglés
NCI-EORTC	Instituto Nacional del Cáncer - Grupo Europeo de Investigación en Tratamiento del Cáncer, por sus siglas en inglés
NLR	Ratio neutrófilos linfocitos
OCT1/2	Transportadores de cationes orgánicos
ORR	Tasa de respuesta objetiva, por sus siglas en inglés
PD-1	Proteína de muerte celular programada 1, por sus siglas en inglés
PD-L1	Ligando de muerte celular programada, por sus siglas en inglés
PK	Farmacocinética
PVB	Cisplatino, Vinblastina y bleomicina
RDI	Intensidad de dosis relativa, por sus siglas en inglés
RR	Riesgo relativo
SMUG1	ADN glicosilasa monofuncional uracilo selectiva de cadena sencilla 1
TDG	Timidina ADN glicosilasa
THF	Tetrahidrofolatos
TNM	Tumor, Nodos y Metástasis
TYMS	Enzima timidilato sintasa
TYMP	Enzima timidilato fosforilasa
UGE	Unión gastroesofágica
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular, por sus siglas en inglés
VTE	Enfermedad Tromboembólica Venosa, por sus siglas en inglés

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Farmacia

Programa de Doctorado en Farmacia



“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y TOXICIDAD DE LOS ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA
EMPLEADOS EN PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO EN PACIENTES HER2
NEGATIVOS”

Aránzazu Arias Martínez

Directores:

Dra. Paula Jiménez Fonseca

Dr. Felipe José Álvarez Manceñido

Granada 2024

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi sincero agradecimiento a mis directores de tesis: la Dra. Paula Jiménez Fonseca y el Dr. Felipe Álvarez Manceñido. Gracias por acompañarme en este significativo viaje. Sin su guía, no habría alcanzado esta meta. Especialmente agradezco a Felipe por su meticulosidad y atención a los detalles en sus correcciones y comentarios, y a Paula por su paciencia infinita, optimismo diario y por su dedicación incansable a este proyecto. Además, agradezco profundamente su confianza al ofrecerme la oportunidad de iniciar este proyecto; sin ella, no habría sido posible.

A todos los investigadores del registro AGAMENON-SEOM, con especial mención al Dr. Alberto Carmona; agradezco sus a orientación, comentarios y amables respuestas ante cada consulta que surgía en la explotación de datos y el análisis estadístico.

A los pacientes y sus familias, mi agradecimiento por su amable contribución a este trabajo.

A mis padres, Laura y Juan, les agradezco enormemente por ser el origen de todo. Sin ellos, no sería la persona que soy hoy. Gracias por brindarme apoyo constante y por enseñarme a tomar decisiones por mí misma, sabiendo que siempre hay alguien detrás.

A mi hermano Joaquín, mi mayor admirador desde que tengo memoria, le agradezco por creer en mis capacidades y ser un estímulo diario para superarme.

A todas las mujeres de mi vida, y en especial a mi madre por enseñarme que con paciencia y trabajo se puede superar cualquier adversidad.

A Cuau, por apoyarme en esta última etapa, cuando el trabajo parecía interminable. Gracias por compartir este y todos los viajes que vienen.

Por último, agradezco el ejemplo de todos los pacientes que enfrentan tan valientemente a esta terrible enfermedad a diario, y especialmente a mi padre, quien representa mi ejemplo más cercano de fortaleza.

ÍNDICE DE CONTENIDO

LISTADO DE FIGURAS.....	6
LISTADO DE TABLAS.....	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER GÁSTRICO	10
1.1.1. INCIDENCIA	10
1.1.2. FACTORES DE RIESGO	11
1.1.3. MORTALIDAD.....	12
1.1.4. PRONÓSTICO	13
1.2. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD.....	14
1.2.1. CLÍNICA.....	14
1.2.2. DIAGNÓSTICO.....	14
1.2.3. ESTADIAJE DE LA ENFERMEDAD	16
1.3. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	18
1.3.1. SOBREENPRESIÓN DE HER2	20
1.3.2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR	21
1.3.3. INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES	22
1.4. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCAL O LOCORREGIONAL	24
1.5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL IRRESECABLE Y METASTÁSICA ...	26
1.5.1. PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS: VISIÓN HISTÓRICA HASTA LA ACTUALIDAD	26
1.6. NUEVAS TERAPIAS	30
1.6.1. ANTICUERPOS ANTI HER2	30
1.6.2. TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA	31
1.6.3. INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO.....	31
1.6.4. INMUNOTERAPIA Y PLATINOS	36
1.6.5. INMUNOTERAPIA Y TOXICIDAD	37
1.7. PLATINOS EN CÁNCER GÁSTRICO	38
1.7.1. HISTORIA	38
1.7.2. METALES PESADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER	43
1.7.3. ESTUDIOS PRE- CLÍNICOS	44
1.7.4. ESTUDIOS EN HUMANOS	46
1.7.5. CÁNCER GÁSTRICO Y PLATINOS.....	48
1.7.6. CISPLATINO FRENTE A OXALIPLATINO	50
1.8. FLUOROPIRIMIDINAS EN CÁNCER GÁSTRICO	64
1.8.1. HISTORIA DEL GRUPO.....	64

1.8.2.	MECANISMO DE ACCIÓN	67
1.8.3.	INHIBICIÓN DE LA TIMIDILATO SINTASA Y PAPEL DEL LEUCOVORIN	71
1.8.4.	FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA	72
1.8.5.	DERIVADOS DEL 5-FU DE ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL	73
1.8.6.	INDICACIONES DE USO APROBADAS EN ESPAÑA	75
1.8.7.	PERFIL DE TOXICIDAD	75
1.8.8.	FLUOROPYRIMIDINAS Y FARMACOGENÉTICA	77
2.	JUSTIFICACIÓN.....	78
3.	HIPÓTESIS.....	81
4.	OBJETIVOS.....	83
4.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	84
4.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	84
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	85
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	86
5.1.1.	TIPO DE ESTUDIO.....	86
5.1.2.	CENTROS PARTICIPANTES	86
5.1.3.	PERIODO DE OBSERVACIÓN	87
5.1.4.	FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO.....	87
5.1.5.	CONSENTIMIENTO INFORMADO	87
5.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO	87
5.2.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	88
5.2.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	88
5.3.	TRATAMIENTO	89
5.3.1.	INTENSIDAD DE DOSIS RECIBIDA	90
5.4.	VARIABLES	90
5.4.1.	VARIABLES DESCRIPTIVAS	90
5.4.2.	VARIABLES RESULTADO	91
5.4.3.	FACTORES PRONÓSTICOS	93
5.5.	ASPECTOS ÉTICOS.....	94
5.5.1.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	94
5.5.2.	EVALUACIÓN RIESGO-BENEFICIO	94
5.5.3.	HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO	95
5.5.4.	CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.....	95
5.5.5.	INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO	95
5.5.6.	ALMACENAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	96
5.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	96

6.	RESULTADOS	100
6.1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	102
6.2.	TRATAMIENTO: MOTIVO DE SELECCIÓN DEL ESQUEMA	107
6.3.	INTENSIDAD DE TRATAMIENTO, DURACIÓN Y MOTIVO DE SUSPENSIÓN	109
6.4.	EFFECTIVIDAD.....	111
6.5.	FACTORES PRONÓSTICOS	116
6.6.	TOXICIDAD.....	127
7.	DISCUSIÓN	134
8.	CONCLUSIONES	142
8.1.	CONCLUSIÓN PRINCIPAL.....	143
8.2.	CONCLUSIONES SECUNDARIAS.....	143
9.	BIBLIOGRAFÍA	145
10.	ANEXOS.....	167
	ANEXO 1. CLASIFICACIÓN Y APROBACIÓN POR LA AEMPS	168
	ANEXO 2. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN	171
	ANEXO 3. LISTADO DE HOSPITALES.....	174
	ANEXO 4. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	177
	ANEXO 5. EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	178
	ANEXO 6. LISTADO DE VARIABLES BASALES	179
	ANEXO 7. DEFINICIÓN DE LA EVALUACIÓN RADIOLÓGICA	181

LISTADO DE FIGURAS

FIGURA 1. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD ESTANDARIZADA POR CÁNCER GÁSTRICO EN ESPAÑA, POR SEXOS. FUENTE: ADAPTADO DE [SEOM, (2023), LAS CIFRAS DEL CÁNCER EN ESPAÑA 2023 (4)].....	11
FIGURA 2. MECANISMO DE ACCIÓN DEL COMPLEJO DE REPARACIÓN EMPAREJAMIENTO ERRÓNEO DE BASES (MMR) CORRECTO Y DEFICIENTE. FUENTE: ADAPTADO DE PULIGA ET AL. 2021 (47)	23
FIGURA 3. ALGORITMO DE TRATAMIENTO SEGÚN GUÍAS ESMO, FUENTE: ADAPTADO GASTRIC CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE 2022 (54).....	25
FIGURA 4. BLOQUEO DEL RECEPTOR PD-1 Y EL LIGANDO PD-L1. FUENTE: ADAPTADO DE OLIVEIRA ET AL. 2019 (93).....	32
FIGURA 5. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LOS PLATINOS.....	38
FIGURA 6. ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE LOS ISÓMEROS, LA SAL VERDE DE MAGNUS (A) Y EL CLORURO DE PEYRONE (B) AMBOS COMPUESTOS DE PUEDEN SER DESCRITOS POR LA FÓRMULA $PTCL_2(NH_3)_2$. FUENTE: ADAPTADO DE KAUFFMAN GB ET AL. 2010 (106)	39
FIGURA 7. CONFIGURACIÓN ESPACIAL DE LOS ISÓMEROS DE $[PT CL_2(NH_3)_2]$	40
FIGURA 8. PROPIEDADES DE CADA UNA DE LAS ESPECIES AISLADAS EN LA SOLUCIÓN DE SALES DE PLATA. FUENTE: ADAPTADO DE ROSENBERG 1967 (110)	42
FIGURA 9. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL USO DE PLATINOS.....	44
FIGURA 10. ACTIVIDAD ANTITUMORAL CIS-DICLORODIAMINOPLATINO (II) EN SISTEMAS ANIMALES. FUENTE: ADAPTADO DE ROSENBERG 1977 (117)	45
FIGURA 11. CISPLATINO INTERCAMBIA UNO O DOS ÁTOMOS DE CL POR H_2O	51
FIGURA 12. UNIÓN DE CISPLATINO A LA DOBLE HÉLICE DE ADN.....	52
FIGURA 13. BIOTRANSFORMACIÓN DEL OXALIPLATINO. FUENTE: ADAPTADO DE RAYMOND ET AL 1998 (133)	52
FIGURA 14. MOLÉCULAS Y ADUCTOS QUE FORMAN AL UNIRSE AL ADN	53
FIGURA 15. MUERTE CELULAR INMUNOGÉNICA. FUENTE: ADAPTADO DE PARK, SO-JIN ET AL 2019 (136).....	55
FIGURA 16. PROCESOS DE TRANSPORTE CELULAR DE PLATINOS. FUENTE: ADAPTADO DE SIEGEL ET AL 2018 (151)	60
FIGURA 17. CAPTACIÓN DIFERENCIAL DE CISPLATINO Y OXALIPLATINO POR OCTS Y MATES DESDE LA SANGRE HACIA LA ORINA Y BILIS. FUENTE: ADAPTADO DE SIEGEL ET AL 2018 (151).....	61

FIGURA 18. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL URACILO, 5-FLUOROURACILO Y TIMINA.	64
FIGURA 19. ESTRUCTURA DE LOS NUCLEÓTIDOS Y NUCLEÓSIDOS, FUENTE: ADAPTADO DE NUCLEOTIDES_1, SVG: BORIS (PNG), SVG BY SJEFDERIVATIVE WORK: HUHSUNQU, CC BY 3.0, VIA WIKIMEDIA COMMONS.....	65
FIGURA 20. REACCIÓN CATALIZADA POR LA TYMS: SUSTITUCIÓN DE UN GRUPO H DEL DUMP EN POSICIÓN 5 POR UN GRUPO METILO PARA FORMAR DTMP.....	66
FIGURA 21. FARMACODINÁMICA DE LAS FLUOROPIRIMIDINAS, FUENTE: ADAPTADO DE THORN, CAROLINE F ET AL. 2011 (162).....	68
FIGURA 22. FARMACOCINÉTICA DE LAS FLUOROPIRIMIDINAS, FUENTE: ADAPTADO DE THORN, CAROLINE F ET AL. 2011 (162).....	70
FIGURA 23. INHIBICIÓN DE LA TYMS (EN EL ESQUEMA TS), FUENTE: ADAPTADO DE LONGLEY, DANIEL B ET AL. 2003 (163).....	72
FIGURA 24. ESTRUCTURA QUÍMICA DE CAPECITABINA Y TEGAFUR	74
FIGURA 25. BIOACTIVACIÓN DE CAPECITABINA. FUENTE: ADAPTADO DE AVENDAÑO ET AL. 2015 (177).....	74
FIGURA 26. DIAGRAMA DE FLUJO DE SELECCIÓN DE PACIENTES	101
FIGURA 27. CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	112
FIGURA 28. CURVA DE KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	113
FIGURA 29. DIAGRAMA DE BOSQUE O FOREST PLOT DE LAS ESTIMACIONES DEL HAZARD RATIO (HR) PARA LA SLP EN LAS INTERACCIONES DE SUBGRUPOS SEGÚN EL ESQUEMA FOLFOX (A), CAPOX (B) Y FP (C).	123
FIGURA 30. GRÁFICO “AMIT” DE TOXICIDADES GRADO 2-4 SEGÚN PLATINO (A) Y FLUOROPIRIMIDINA (B) EMPLEADOS.....	131

LISTADO DE TABLAS

TABLA 1.	SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM-AJCC 8ª EDICIÓN (2017) (14)	17
TABLA 2.	PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS FASE III DE USO DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA EN PRIMERA LÍNEA DE CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO	29
TABLA 3.	PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS FASE III QUE ESTUDIAN INMUNOTERAPIA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA.	34
TABLA 4.	COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE CISPLATINO Y OXALIPLATINO.....	57
TABLA 5.	PERFIL DE TOXICIDAD COMPARADO DE 5-FU Y CAPECITABINA.....	76
TABLA 6.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	105
TABLA 7.	MOTIVO DE SELECCIÓN DEL ESQUEMA Y ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO POR SUBESPECIALISTA EN CÁNCER GÁSTRICO	108
TABLA 8.	DURACIÓN DE TRATAMIENTO, RDI Y MOTIVO DE ELECCIÓN Y SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	110
TABLA 9.	SLP Y SG SEGÚN ESQUEMA DE TRATAMIENTO	114
TABLA 10.	RESPUESTA TUMORAL SEGÚN LOS CRITERIOS RECIST 1.1 MEDIANTE EVALUACIÓN LOCAL.....	115
TABLA 11.	REGRESIÓN DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX PARA LA SLP	117
TABLA 12.	REGRESIÓN DE RIESGOS PROPORCIONALES DE COX PARA LA SG.....	118
TABLA 13.	REGRESIÓN COX PARA SLP, ESQUEMA DE CISPLATINO VS OXALIPLATINO	119
TABLA 14.	ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA Y LAS COVARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS DEL MODELO COX PARA LA SLP	121
TABLA 15.	ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL RÉGIMEN SEGÚN PLATINO EMPLEADO Y LAS VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS DEL MODELO COX PARA SLP	122
TABLA 16.	TOXICIDAD SEGÚN RÉGIMEN DE QUIMIOTERAPIA.....	129

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER GÁSTRICO

1.1.1. INCIDENCIA

El cáncer gástrico se sitúa como la quinta neoplasia con mayor incidencia a nivel mundial, la cuarta posición en hombres y séptima en mujeres (1). Aunque la cifra de diagnósticos sigue siendo muy elevada, dista mucho de las estimaciones en la década de los 60 que la posicionaban como la neoplasia más común (2).

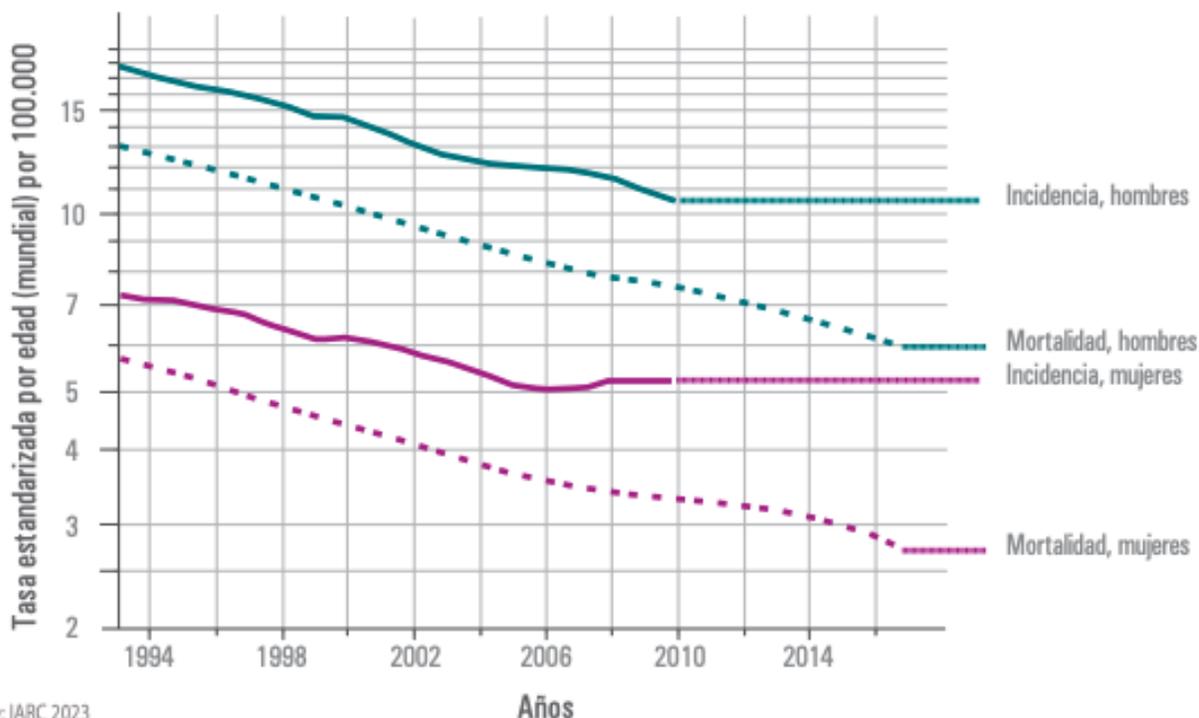
Los países con mayor incidencia pertenecen al continente asiático, colocándose a la cabeza Mongolia y Japón con más de 30 casos por cada 100.000 habitantes, casi el triple que la incidencia global (11 casos por cada 100.000 habitantes). Se estima que sólo en 2020 se diagnosticaron en el mundo 1 millón de casos de cáncer gástrico (1).

En España es el noveno cáncer con mayor número de diagnósticos, por detrás del cáncer de pulmón, mama, colorrectal, vejiga y próstata, linfomas no hodgkinianos, cavidad oral y faringe y páncreas; si bien estas posiciones pueden variar atendiendo a la edad (mayor incidencia para edades iguales o superiores a 60 años) y sexo, a nivel global (Figura 1) (1).

El continuo descenso de la incidencia en las últimas décadas, tanto en nuestro país, como a nivel mundial, probablemente esté asociado a la menor prevalencia de *Helicobacter pylori*, a modificaciones dietéticas y al descenso en el consumo de alcohol y tabaco (3).

Figura 1. Evolución temporal de la incidencia y mortalidad estandarizada por cáncer gástrico en España, por sexos. Fuente: Adaptado de [SEOM, (2023), Las cifras del cáncer en España 2023 (4)]

Cáncer de estómago



Fuente: IARC 2023

1.1.2. FACTORES DE RIESGO

Existen múltiples condiciones que predisponen a desarrollar cáncer gástrico. Los factores de riesgo más conocidos son la dieta basada en conservas, salazones, ahumados y carne roja procesada, junto a la infección por *Helicobacter Pylori* (5). El consumo de tabaco y alcohol concomitante, la edad (mayores de 50 años) y el sexo, siendo casi el doble en varones (15,8 en hombres frente a 7,1 diagnósticos en mujeres por cada 100.000 habitantes) juegan un papel importante también en el desarrollo (6). Además de la infección por *Helicobacter Pylori*, otras enfermedades benignas pueden aumentar el riesgo de desarrollar un tumor: los pólipos adenomatosos malignizan con una incidencia de hasta

el 15% en el caso de los tubulares y hasta el 75% en los vellosos, esta capacidad depende del tamaño y de la presencia y grado de displasia (7). La incidencia de neoplasias en pacientes diagnosticados previamente de anemia perniciosa por deficiencia de vitamina B₁₂ es de hasta un 10% (8). Especial mención a la gastritis crónica atrófica, esta lesión precancerosa está presente en prácticamente todos los adenocarcinomas gástricos. El riesgo de desarrollarla durante los 10 años siguientes a la detección fue en varios estudios de 1 por cada 150 pacientes por año y este riesgo se incrementó en hasta un 10% tras 15 años de seguimiento (9–11).

1.1.3. MORTALIDAD

El cáncer gástrico es el cuarto tumor con mayor número de fallecimientos a nivel global, se estima que en 2020 fue responsable de 768.793 muertes, el 7,7% de todas las debidas al cáncer. En España se le atribuyen 4.917 muertes colocándose en octavo lugar a nivel estatal (1).

Los últimos datos en Europa muestran que la mayor reducción en mortalidad, entre todas las neoplasias, fue para el cáncer gástrico con una caída del 17,1% en varones y 13,7% en mujeres desde 2014 (12).

Concretamente al comparar las defunciones en España frente al resto del mundo, hay una menor mortalidad en cáncer hepático (4,9% en España frente a 8,3% en el resto del mundo) y cáncer gástrico (4,7% frente 7,7%, respectivamente) pero una mayor proporción de fallecimientos por cáncer de pulmón (20,3% frente a 18%), colon y recto (14,6% frente 9,4%) y páncreas (6,7% frente 4,7) (13).

1.1.4. PRONÓSTICO

El pronóstico de esta neoplasia depende en gran medida del tamaño del tumor, el compromiso ganglionar y la presencia de diseminación de la neoplasia más allá de la pared gástrica; estas tres variables se evalúan conjuntamente en el sistema de estadiaje TNM (Tumor, Nódulos y Metástasis) de la *American Joint Committee on Cancer* (14) que detallaremos más adelante. Los pacientes con tumores en estadios iniciales localizados, con posibilidad de resección quirúrgica, tienen aproximadamente, un 50% de posibilidades de curación (no progresión en 5 años). Desgraciadamente esta situación es poco común y el porcentaje de pacientes diagnosticados en fases precoces de la enfermedad es escaso. El mayor número de diagnósticos ocurren en una fase de diseminación localizada, aproximadamente el 60%, y de ellos el sólo en el 40% hay posibilidad de resección. La tasa de supervivencia en este subgrupo es menor al 15%. En el caso de enfermedad metastásica la supervivencia se reduce a un 0-5% (15).

Otros factores pronósticos al diagnóstico son la pérdida de peso involuntaria (>10% del peso total), la longitud del tumor, la resección completa del tumor si está indicada, la relación entre ganglios resecaos/invadidos, entre otros (15).

1.2. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

1.2.1. CLÍNICA

El diagnóstico de la enfermedad temprana en nuestro medio es escaso y habitualmente incidental. Uno de los principales motivos es que no existen signos y síntomas específicos en este estadio y a que no están instaurados programas nacionales de cribado de la enfermedad, como si ocurre en países asiáticos con una elevada incidencia de este tumor. En España los programas de detección precoz sólo se han establecido en el caso de los síndromes familiares asociados con este tumor y en casos de lesiones premalignas (pólipos, gastritis crónica atrófica, esófago de Barret, infección por *Helicobacter Pylori*, etc.)(16).

Los síntomas más habituales del cáncer gástrico son el dolor en el epigastrio (boca del estómago), sensación de plenitud tras la ingesta o dispepsia (sensación de mala digestión), náuseas y vómitos, pérdida de peso debido a la falta de apetito y a la dificultad para la ingesta; disfagia (dificultad al tragar), melenas o heces negras si el tumor provoca hemorragias al afectar a un vaso de la pared del estómago. Si existe pérdida constante de sangre podría provocar anemia con cansancio, palidez cutánea o taquicardia asociadas. Todos estos síntomas no son patognomónicos, es decir, no son distintivos de esta patología y su presencia no permite establecer el diagnóstico (17).

1.2.2. DIAGNÓSTICO

Para poder llegar a un diagnóstico adecuado y temprano se debe comenzar con una recopilación de antecedentes personales y familiares, examen físico, historia clínica completa, prestando especial atención a la detección de síntomas ya mencionados en el apartado previo mediante una entrevista exhaustiva al paciente, así como una evaluación del estado funcional actual [estado general ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) o índice de Karnofsky] (18).

Paralelamente es necesario hacer una evaluación nutricional completa para detectar posibles bajadas de peso y capacidad de alimentación oral (19). En el caso del paciente anciano además habría que hacer una evaluación geriátrica específica para detectar una posible condición de paciente frágil, que requiere mayor vigilancia y atención durante todo el proceso asistencial (20).

Se realizan paralelamente estudios bioquímicos y del hemograma que podrían mostrar alteraciones asociadas a la clínica como la anemia asociada a sangrado tumoral, hipoproteinemia y alteraciones hepáticas asociadas a la desnutrición. Es habitual también la determinación de marcadores tumorales, como por ejemplo CEA (antígeno carcino embrionario), CA72,4 y CA19,9. Son proteínas habitualmente presentes en el torrente sanguíneo en cantidades bajas. Su elevación puede ser consecuencia de la presencia de un tumor, si bien es cierto, que no está claramente demostrada su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad (21).

La prueba fundamental para el diagnóstico, es el estudio endoscópico, en el que se podrá obtener una imagen de la mucosa y detectar lesiones en la misma. La realización de una biopsia de las lesiones halladas permitirá determinar la certeza en el diagnóstico.

Para el diagnóstico completo y preciso es crucial el estudio de localizaciones más allá del tubo digestivo, ya que puede aparecer invasión de ganglios linfáticos y metástasis en otras localizaciones próximas o a distancia. Con el fin de detectarlas se hará un estudio de extensión, que consiste en aplicar técnicas de imagen como la tomografía computerizada o toraco-abdomino-pélvico (TAC) o el PET-TAC (tomografía por emisión de positrones/TAC) que además cuantifica la tasa de captación metabólica de las lesiones (22). También se pueden emplear la ecografía endoscópica y la laparoscopia, con mayor utilidad en estadios iniciales de la enfermedad, para realizar un buen estudio a nivel locorregional, tanto del tumor como de los nódulos afectados (23,24).

1.2.3. ESTADIAJE DE LA ENFERMEDAD

Para establecer un diagnóstico completo del cáncer gástrico es necesario evaluar el tumor en la pared gástrica (T), los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia (M); este modo de evaluar una neoplasia se corresponde a la clasificación más aceptada denominada TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (Tabla 1) (14).

Su última versión se publicó en 2017 y ha sido sometida a diversas validaciones en pacientes con tumores en diferentes fases(25) tras las cuales se le han atribuido limitaciones y fortalezas (26). La estadificación correcta del tumor es muy importante pues se trata del factor pronóstico de mayor relevancia (15).

Alrededor de un 60% de los pacientes son diagnosticados en un estadio localmente avanzado y un 30% cuando la enfermedad es ya metastásica (27). El 20% de los diagnosticados como enfermedad localmente avanzada y la totalidad de los metastásicos son en general irresecables. Aunque es cierto que existe evidencia que sugiere que en pacientes seleccionados (buen estado general y enfermedad metastásica limitada) la resección puede proporcionar beneficio en supervivencia global (SG) (28) esta práctica no es estándar en nuestro medio.

Tabla 1. Sistema de estadificación del cáncer gástrico según la clasificación TNM-AJCC 8ª edición (2017) (14)

Sistema de estadificación del cáncer gástrico TNM-AJCC 8ª Edición	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia
T1	El tumor invade lámina propia o la 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
Mx	Las metástasis a distancia no se pueden valorar
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

1.3. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Al diagnóstico, además de determinar el estadio de la enfermedad y con el objetivo de utilizar el régimen más adecuado, es crucial la caracterización histológica, incluida la clasificación según el subtipo de Lauren, e identificación molecular del tumor, especialmente el estudio de la sobreexpresión de HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) (29).

La clasificación histológica de Lauren distingue entre el tipo intestinal y el tipo difuso. El intestinal es el más habitual (53%) a nivel global y típico de las zonas con una alta incidencia, normalmente asociado a una lesión premaligna en pacientes con infección crónica por *Helicobacter pylori* (30). Se caracteriza histológicamente por la presencia de formaciones glandulares bien diferenciadas. El descenso en la incidencia del cáncer gástrico a nivel global se produjo a expensas de la reducción de este subtipo que es, además del más habitual, el de mejor pronóstico. Los cambios moleculares más habituales son las aneuploidías u otras características genéticas, siendo las más relevantes ciertas vías mitóticas y de señalización, como el HER2 (31).

El subtipo difuso se caracteriza por un patrón de crecimiento infiltrativo, con pérdida de cohesión celular, lo que favorece las metástasis. Su incidencia es menor (33%), posee peor pronóstico y es más habitual en el sexo femenino y edad temprana (al contrario que el intestinal) (32). En cuanto a la caracterización molecular, los tumores dentro de este subtipo son genómicamente estables, aunque tienden a albergar mutaciones características en genes que participan en la adhesión, la integridad de la cromatina o la motilidad celular, como el gen de la cadherina E y la familia de genes homólogos de Ras, miembro A, así como fusiones que implican el gen que codifica la claudina-18 y la proteína activadora de la GTPasa Rho 6, entre otros (33).

Tal como se ha descrito, la clasificación histológica es relevante desde una perspectiva pronóstica, epidemiológica y patogénica (34). Los dos tipos histológicos

difieren en sus características clínicas y moleculares hasta el punto de representar entidades distintas.

Es importante aclarar en este punto que el adenocarcinoma gástrico es el tipo más común de cáncer gástrico representando el 95% de los casos malignos en esta localización. Se caracteriza por haberse desarrollado en las células glandulares del estómago. Otros tipos mucho menos frecuentes son el carcinoma de células escamosas/ epidermoide o el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) (35).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2018 (36) divide los adenocarcinomas en cinco tipos, según la célula dominante:

- **Tubular:** contienen túbulos prominentes o dilatados. Este tipo incluye las variedades ricas en mucina, con células claras o con un estroma linfoide prominente (carcinoma medular).
- **Papilar:** exofítico, bien diferenciados con células cilíndricas o cuboidales recubiertas por tejido conectivo, Los márgenes están bien delimitados y el tumor puede estar infiltrado por células inflamatorias agudas y crónicas.
- **Mucinoso:** >50% del tumor contiene depósitos mucinosos extracelulares.
- **Pobremente cohesivo con o sin células en anillo de sello:** >50% del tumor consiste en grupos aislados o pequeños de células malignas que contienen mucina intracitoplasmática, son infiltrantes, el número de células malignas es comparativamente pequeño y la desmoplasia suele ser prominente.
- **Mixto**

1.3.1. SOBREENPRESIÓN DE HER2

El receptor del factor humano de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2/neu o ErbB2, por sus siglas en inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor*) es un protooncogén de la familia de las glicoproteínas HER, las cuales controlan numerosos procesos celulares como la angiogénesis, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y apoptosis, la migración, la invasión y las metástasis (37). La sobreexpresión en cáncer gástrico se define como una inmunohistoquímica de tres cruces o inmunohistoquímica de dos cruces e inmunofluorescencia positiva (38). Las tasas de sobreexpresión y amplificación de HER2 en cáncer gástrico oscilan entre 9-3% y 12-27%, respectivamente. La sobreexpresión es más común en cánceres subtipo intestinal, moderadamente diferenciado, y en los localizados en la unión gastroesofágica (39).

En el estudio de fase III ToGA, en el que se evaluaba la adición de trastuzumab a quimioterapia, cisplatino y fluoropirimidina, en pacientes con cáncer gástrico avanzado con sobreexpresión de HER2, las tasas de positividad fueron del 33%, 21%, 32% y 6%, en pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, gástrico, histología intestinal e histología difusa/mixta, respectivamente (40). A diferencia de lo que ocurre en el cáncer de mama, el significado pronóstico de HER2 en cáncer gástrico no está completamente establecido, ya que, aunque en algunos estudios se asocia con un pronóstico desfavorable, otros no han demostrado su valor pronóstico independiente (39,40). En la actualidad, su principal aplicabilidad en la práctica clínica es la selección de pacientes con tumores avanzados para tratamiento con terapia anti-HER2. Se recomienda testar el estatus HER2 en todos los pacientes con enfermedad avanzada (41).

1.3.2. CLASIFICACIÓN MOLECULAR

La red de investigación del *The Cancer Genome Atlas Research Network* ha propuesto un nuevo sistema de clasificación basado en la biología molecular del cáncer gástrico con cuatro grupos (42):

- **Grupo 1, virus Epstein-Barr positivo** con mutaciones de PIK3CA (70%), ARID1A (55%) y BCOR (23%), hipermetilación del ADN (CDKN2A [p16^{INK4A}]) y amplificación de JAK2, PD-L1 y PD-L2 (ligando de muerte celular programada 1 y 2, por sus siglas en inglés). Este subtipo supone en torno al 10% de los cánceres gástricos y se encuentra con mayor frecuencia en el fundus y cuerpo gástrico.
- **Grupo 2, cánceres con inestabilidad de microsatélites**, elevada tasa de mutaciones que afecta a genes como PIK3CA, ErbB3, HER2 y EGFR e hipermetilación de MLH1. Supone el 20% de todos los cánceres gástricos y se localiza mayoritariamente en zonas distales.
- **Grupo 3, cánceres con inestabilidad cromosómica**, mutaciones de p53 (71%), aneuploidía y amplificación de receptores tirosin quinasa como VEGFA (*vascular endothelial growth factor A*) y de mediadores del ciclo celular (CCNE1, CCND1 y CDK6). Este subtipo supone en torno al 50% de los cánceres gástricos y se encuentra con mayor frecuencia en cánceres de la UGE (unión gastroesofágica).
- **Grupo 4, cánceres con estabilidad genómica**. El 37% muestra mutación somática en CDH1 y mutaciones en la familia de genes RHO. Este subtipo supone en torno al 20% de los cánceres gástricos y son predominantemente del subtipo difuso de Lauren.

Dos de los cuatro grupos cuentan con diferentes factores que muestran que el sistema inmune está relacionado con su patogenia y los hace subsidiarios de poder responder a tratamientos inmunológicos. El primero de ellos es el subtipo Epstein-Barr positivo donde existe una amplificación frecuente de PD-L1 y 2. El otro subtipo es el de tumores con inestabilidad de microsatélites, que se caracteriza por metilaciones del promotor y alta carga mutacional.

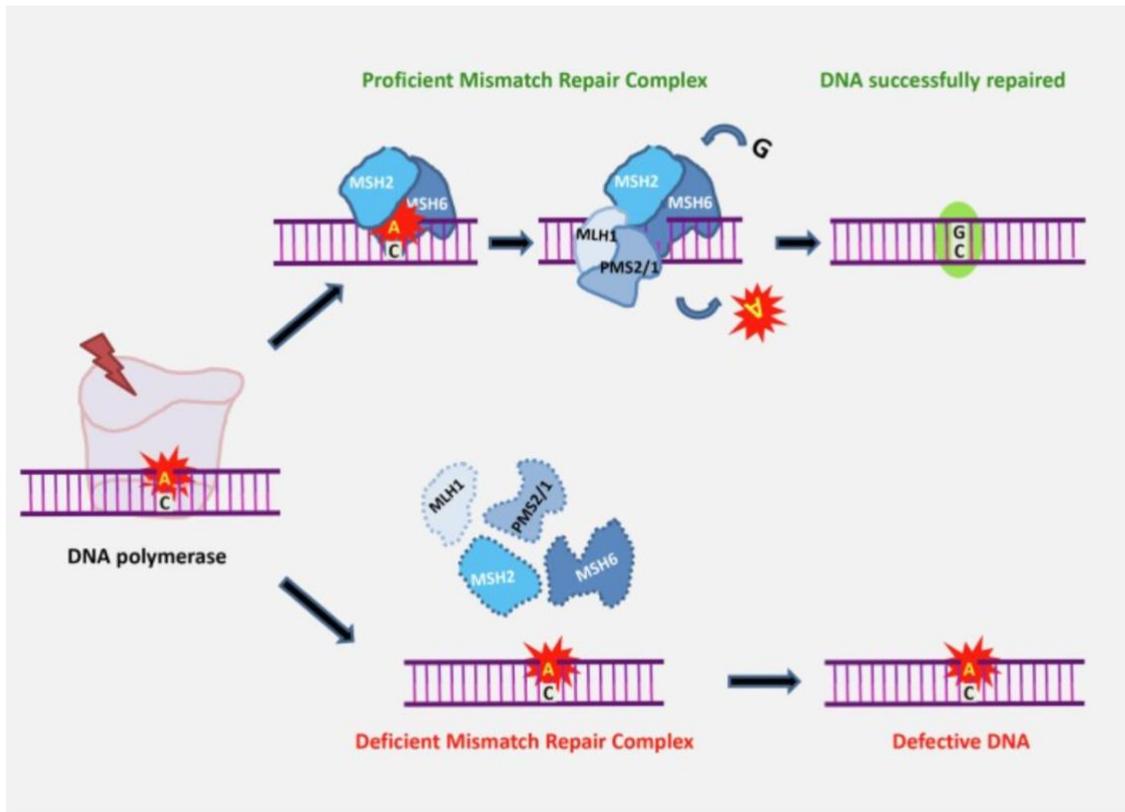
1.3.3. INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

El segundo grupo de la clasificación molecular de la Red de investigación del *The Cancer Genome Atlas Research Network*, está actualmente en el foco de diversas investigaciones debido a que la supervivencia en estados resecables de la enfermedad es favorable respecto a tumores con los microsatélites estables (Figura 2). Este fenotipo hipermutado de los tumores con inestabilidad de microsatélites desencadena un estado de inmunovigilancia que lo hace un candidato ideal para el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, de los que hablaremos ampliamente en el apartado de tratamiento (43).

Los microsatélites son repeticiones cortas en tándem, entre 1 y 6 nucleótidos, repartidas por todo el genoma con tendencia a la desarrollar mutaciones. Se define la inestabilidad de microsatélites como un fenotipo hipermutable en los microsatélites genómicos cuando los mecanismos de reparación por emparejamiento erróneo del ADN (Figura 2) no funcionan correctamente (44). Este sistema de reparación se encarga de identificar y reparar de bases desajustadas debido a errores durante la replicación del ADN, la recombinación genética o las agresiones físicas o químicas. Este sistema está compuesto por un conjunto de enzimas que identifican, se acoplan, escinden el ADN y sintetizan las bases para un emparejamiento correcto. La pérdida o deficiencia de este sistema a nivel celular da lugar a reparación errónea del ADN. La causa más prevalente de la deficiencia de este sistema es el silenciamiento epigenético de hMLH1, enzima del complejo de reparación por hipermetilación; tanto en casos de cáncer gástrico espontáneo como familiar (45).

La prevalencia de esta condición es variable a nivel geográfico, se estima que es de entre un 8 y 20% de la población en estudios con pacientes asiáticos y caucásicos con baja representación de población negra e inexistente de población latina. Teniendo en cuenta que se ha visto que hay una mayor incidencia de inestabilidad de microsatélites en población latina frente a población blanca no hispana probablemente estos porcentajes no representen la incidencia real (46).

Figura 2. Mecanismo de acción del complejo de reparación emparejamiento erróneo de bases (MMR) correcto y deficiente. Fuente: Adaptado de Puliga et al. 2021 (47)



Abreviaturas: MSH2/MSH6, enzimas del complejo de reconocimiento de bases incorrectas; MLH1/PMS2/1, enzimas del complejo de reparación de bases.

En términos generales esta condición está asociada en mayor medida a pacientes de mayor edad (65 años o más), mujeres, con tumores localizados en cuerpo medio e inferior, menor afectación ganglionar y menor tendencia a invadir capas serosas. Se detectan en mayor medida en estadios tempranos de la enfermedad (48). A nivel histológico atendiendo a la clasificación de Lauren este fenotipo es más prevalente en el tipo intestinal (10%) que en difuso (2,9%) y que el mixto (0,9%) (49).

1.4. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCAL O LOCALREGIONAL

Hemos visto que durante el estadiaje clasificamos la neoplasia en tres grandes grupos: enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica (Figura 3).

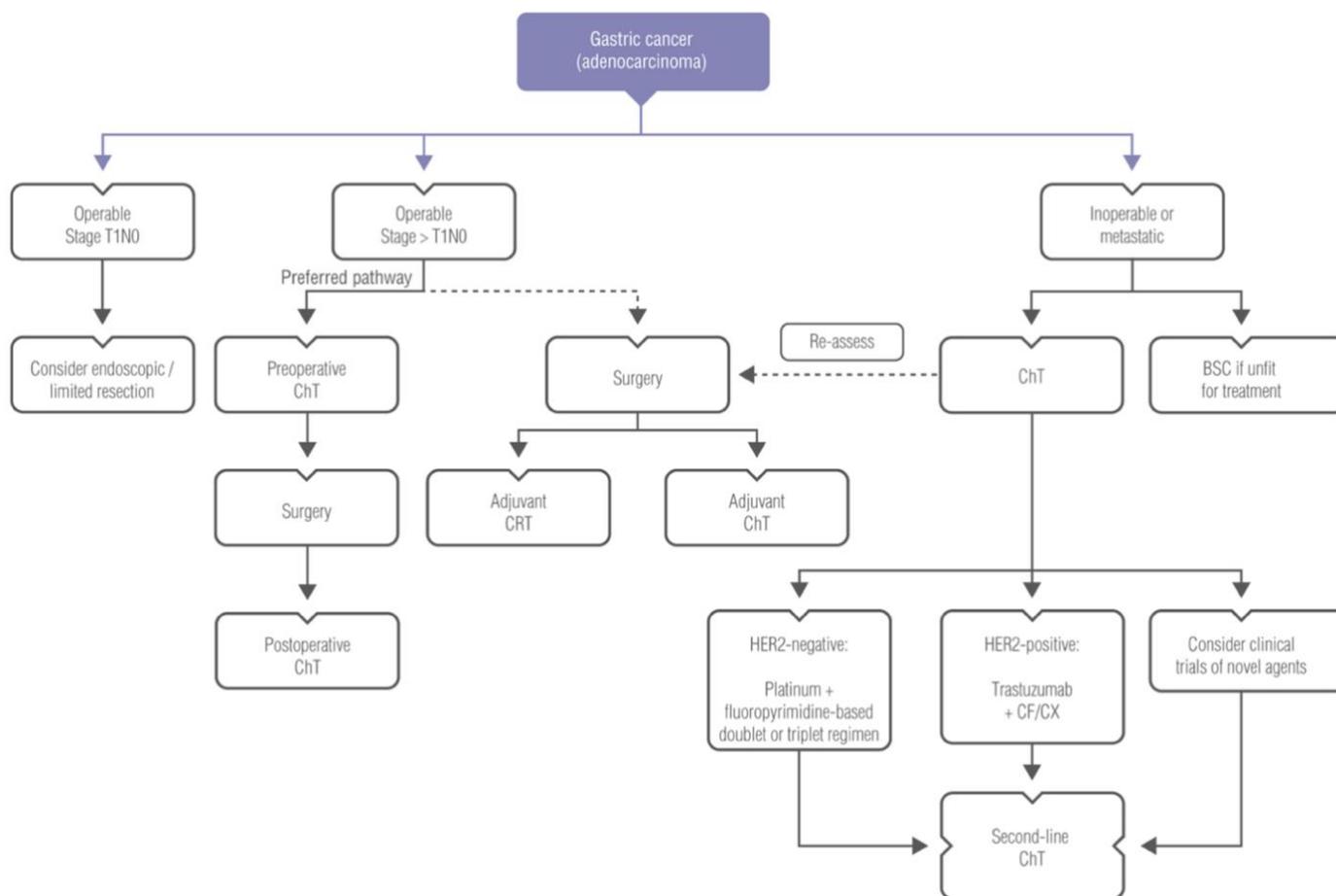
En las fases más precoces, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica con intención curativa, asociando quimioterapia y radioterapia en algunos casos, para reducir el riesgo de recaída, que aun así se sitúa en el 40% de los pacientes resecados.

Dos estudios fase III, MAGIC y FNLCC/FFCD 9703(50,51), y posteriormente varios metaanálisis que los incluían, demostraron que el tratamiento con quimioterapia perioperatoria o neoadyuvante aporta beneficio estadísticamente significativo en cuanto a resección tumoral completa, supervivencia libre de enfermedad (SLP) y SG y que no aumenta significativamente la incidencia de toxicidad grado 3 a 4, complicaciones o mortalidad tras la intervención quirúrgica. El esquema de elección no ha sido claramente definido, pero se considera adecuado utilizar cualquier doblete o triplete basado en platino y fluoropirimidina, aunque el de mayor evidencia sería cisplatino y 5-FU (5-Fluorouracilo) asociado a epirrubicina. El estudio FLOT4-AIO (52) colocó al esquema FLOT (oxaliplatino, 5-FU y docetaxel) como una alternativa eficaz y bien tolerada.

Un metaanálisis que evaluó la quimioterapia adyuvante en cáncer gástrico mostró un beneficio en comparación a cirugía sola. Los resultados muestran una mayor utilidad en los estudios con población asiática, esto junto al hecho de que en Europa es más habitual el tratamiento perioperatorio reduce su aplicabilidad en nuestro medio (53).

Aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia perioperatoria son candidatos siempre a adyuvancia. En Europa la quimioterapia pre y postoperatoria es el tratamiento de elección. En EEUU es habitual el uso de quimioterapia y radioterapia únicamente tras la resección (41).

Figura 3. Algoritmo de tratamiento según Guías ESMO, Fuente: Adaptado Gastric cancer: ESMO Clinical Practice 2022 (54)



Abreviaturas: BSC (mejor soporte paliativo, CF (cisplatino y 5-FU); ChT (quimioterapia); CRT (quimioterapia y radioterapia concomitante; CX (Cisplatino y capecitabina; HER2 (factor de crecimiento)

1.5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCORREGIONAL IRRESECABLE Y METASTÁSICA

El objetivo en enfermedad avanzada inoperable no es la curación, si no el aumento de la supervivencia. El uso de regímenes de quimioterapia combinada ha demostrado aumentos en supervivencia a expensas de una mayor toxicidad, pero proporcionando globalmente un aumento en la calidad de vida a los pacientes (55).

1.5.1. PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS: VISIÓN HISTÓRICA HASTA LA ACTUALIDAD

Para comprender cómo tratamos hoy en día el cáncer gástrico avanzado es necesario realizar un repaso cronológico de la evidencia disponible. A pesar de que ya se utilizaba quimioterapia desde los años 70 para esta indicación, no fue hasta los años 90 cuando se desarrollaron los primeros ensayos clínicos fase III que demostraron el beneficio en supervivencia y calidad de vida frente al mejor tratamiento paliativo (56,57). Los primeros citostáticos a los que se les atribuye actividad fueron 5-FU, doxorubicina, epirrubicina y cisplatino basándose en tasas de respuesta obtenidas previamente en monoterapia. De todos ellos, 5-FU y cisplatino son por ese orden los citostáticos con mayor actividad, su actividad sinérgica fue demostrada en un ensayo fase II (58). Desde entonces se desarrollaron diversos esquemas de combinación dejando atrás a los más clásicos como FAM (5-FU, doxorubicina y mitomicina) y FAMTX (doxorubicina, metotrexato y 5-FU).

En la década de 1990, dos ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 demostraron una mayor eficacia y menor toxicidad con ECF [epirrubicina, cisplatino y 5-FU] (59) o FP4w (5-FU y cisplatino) (60) en comparación con los regímenes tradicionales FAM y FAMTX. ECF se convirtió en el estándar de referencia en Europa, mientras que FP4w fue predominantemente adoptado en Asia y Estados Unidos. Cabe destacar que estos dos estándares de referencia nunca se compararon directamente.

La eficacia que obtenemos con estos esquemas es de RR (riesgo relativo de evento) del 30-34%, una SLP de 4-6 meses y una SG de 7-9 meses (55). La supervivencia es calculada

como el intervalo desde el inicio de la primera línea de quimioterapia hasta la muerte por cualquier causa (global, SG) o hasta la progresión o la muerte (libre de progresión, SLP).

En 2008, el ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad REAL-2 del Reino Unido demostró una SG comparable entre capecitabina y 5-FU, y entre cisplatino y oxaliplatino, cuando se combinaron con epirrubicina (61) (Tabla 2).

En cuanto a la toxicidad, capecitabina y 5-FU mostraron perfiles similares, mientras que oxaliplatino se asoció con menores tasas de neutropenia de grado 3-4, alopecia, toxicidad renal y tromboembolismo en comparación con cisplatino, aunque con incidencias ligeramente aumentadas de diarrea y neuropatía de grado 3-4. Este estudio incluyó pacientes con enfermedad localmente avanzada (24,3%), neoplasia esofágica (34,2%) e histología escamosa (12,1%), limitando la extrapolación de sus datos. Por otro lado, el ensayo clínico internacional de no inferioridad ML17032 mostró que la combinación de 5-FU o capecitabina con cisplatino (FP o CP) era equivalente en actividad con perfiles de toxicidad diferentes (62).

Diversos ensayos clínicos aleatorizados han indicado que irinotecán y fluoropirimidina muestran eficacia comparable (63,64) o superior (65) a cisplatino y fluoropirimidina. Sin embargo, las pautas clínicas actuales lo consideran como una alternativa para pacientes intolerantes al platino (54).

En 2007, el ensayo clínico aleatorizado internacional V325 destacó como el primer estudio de fase 3 en mostrar la eficacia superior y la mejora en la calidad de vida cuando se agregó docetaxel al régimen FP convencional (DCF) (66). Aunque DCF llevó a un ligero aumento en las tasas de respuesta y supervivencia, se observó un aumento significativo en la toxicidad hematológica. Estos resultados se observaron en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionados, con un 64% con un estado funcional según la escala de Karnofsky del 90-100%, además el 76% con menos de 65 años.

En 2022, el ensayo clínico chino de no inferioridad EXELOX estableció que la combinación de capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) era tan efectiva como el triplete

epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina (EOX), ofrecía un mejor perfil de seguridad y mejoraba la calidad de vida, desafiando así la práctica estándar de agregar antraciclina (67,68). En una revisión Cochrane de 2017 que incluyó 64 ensayos clínicos aleatorizados, los autores concluyeron que la magnitud de los beneficios de supervivencia observados con los regímenes de tres fármacos no era lo suficientemente grande como para ser clínicamente significativa (69).

En 2023, datos del ensayo clínico de fase 3 francés PRODIGE 51-GASTFOX revelaron que mFLOT/TFOX (docetaxel, 5-FU y oxaliplatino) mejoraba significativamente la supervivencia en comparación con FOLFOX (5-FU y oxaliplatino), pero con un aumento en las incidencias de neuropatía, neutropenia, diarrea y fatiga de grado 3-4 (70). El análisis de subgrupos destacó especialmente el beneficio del triplete mFLOT/TFOX en pacientes con un ECOG-PS de 0 y aquellos con cáncer de tipo difuso de Lauren.

Esta situación explica por qué aparentemente ahora tenemos múltiples opciones de tratamiento de primera línea igualmente eficaces para el adenocarcinoma esofagogástrico avanzado, que no han sido adecuadamente comparadas entre sí, cada una caracterizada por su perfil único de efectos secundarios. Varios análisis sistemáticos han comparado regímenes alternativos con aquellos basados en platino y fluoropirimidina (67,71,72). Sin embargo, debido a la falta de un ensayo clínico aleatorio de fase 3 y a pesar de las limitaciones inherentes en tales revisiones, cisplatino y fluoropirimidina continúan siendo, en la opinión de muchos, el tratamiento estándar y el régimen de referencia en ensayos clínicos de fase 3 que incluyen moléculas novedosas, como se evidencia en el ensayo TOGA con trastuzumab, que precisamente utilizó esta combinación (73).

Tabla 2. Principales ensayos clínicos Fase III de uso de quimioterapia combinada en primera línea de cáncer gástrico avanzado

Estudio	Autor (1º)	Año	N	Esquema	Objetivo 1ario	Objetivo 2ario	ORR (%)	mSLP (meses)	mSG (meses)
-	Webb (74)	1997	274	ECF FAMTX	Superioridad en SG	ORR	45 21		8,9 5,7
-	Vanhoefer (60)	2000	399	ELF FP FAMTX	ORR	SLP y ORR	9 20 12	3,3 4,1 3,3	7,2 7,2 6,7
V325	Van Cutsem (75)	2006	445	DCF CF	Superioridad en SLP	Superioridad en SG, ORR	37 25	5,6 3,7	9,2 8,6
SPIRITS	Koizumi W (76)	2008	305	CS-1 S-1	Superioridad en SLP	Superioridad en SG y ORR	54 31	6 4	13 11
AIO	Al-Batran SE (77)	2008	220	FLO FLP	Superioridad en SLP	SLP y ORR	34,8 24,5	5,8 3,9	10,7 8,8
-	Dank M (64)	2008	333	IF CF	Superioridad en SLP	SLP y ORR	31,8 25,8	5 4,2	9 8,7
ML 17132	Kang YK (62)	2009	316	XP FP	No inferioridad en SLP	No inferioridad en SG y ORR	46 32	5,6 5	10,5 9,3
FLAGS	Ajani JA (78)	2010	1053	CS-1 CF	Superioridad en SG	SLP y ORR	29,1 31,9	4,8 5,5	8,6 7,9
REAL-2	Cunningham D (61)	2010	1002	ECF ECX EOF EOX	No inferioridad en SG	SLP y ORR	40,7 46,4 42,4 47,9	6,2 6,7 6,5 7	9,9 9,9 9,3 11,2

Abreviaturas: ORR, tasa de respuesta global por sus siglas en inglés; mSLP, mediana de supervivencia libre de progresión; mSG, mediana de supervivencia global; ECF (epirrubicina, cisplatino y 5-FU), FAMTX (doxorubicina, metotrexato y 5-FU), FAM (5-FU, doxorubicina y mitomicina), DCF (docetaxel, cisplatino y 5-FU), FP (cisplatino y 5-FU), CS-1 (cisplatino y S-1), ECX (epirrubicina, cisplatino y capecitabina), EOF (epirrubicina, oxaliplatino y 5-FU), EOX (epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina), FLO (5-FU, leucovorin y oxaliplatino), FLP (5-FU, leucovorin y cisplatino), IF (irinotecan y 5-FU), CP (capecitabina y cisplatino)

Contrario a este paradigma establecido, los ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 que involucran inmunoterapia, como CHECKMATE-649 (79), combinaron nivolumab con oxaliplatino y fluoropirimidina, mientras que KEYNOTE-859 (80) permitió regímenes con cisplatino u oxaliplatino. Además, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado el uso de nivolumab y pembrolizumab para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico avanzado HER2-negativo en combinación con platino y fluoropirimidina, sin especificar qué fármaco debería ser empleado (79,80).

1.6. NUEVAS TERAPIAS

En la última década todos los esfuerzos, tanto en cáncer gástrico como en otras neoplasias, han ido encaminados a la terapia dirigida o personalizada, es decir, aquella que se elige en función de las características genómicas y moleculares del tumor de cada paciente.

1.6.1. ANTICUERPOS ANTI HER2

En cáncer gástrico el ejemplo más claro de la terapia dirigida es la usada en los tumores con **sobreexpresión de la proteína HER2** (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) que suponen entre un 9-23% de los totales (81). En el ensayo fase III ToGa se evaluó la eficacia del tratamiento con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra el HER2, asociado a doblete de cisplatino y fluoropirimidinas en 3807 pacientes con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con sobreexpresión HER2 positiva. Se obtuvo un claro beneficio en SG (73) y en calidad de vida (82). Desde entonces el tratamiento con trastuzumab en primera línea en pacientes HER2 positivos es el estándar de tratamiento en este subgrupo. La introducción de la detección de la sobreexpresión de la proteína HER2 se considera un marcador de calidad asistencial, evidenciándose resultados clínicos desfavorables en pacientes atendidos en centros que demoraron más en llevar a cabo dicho análisis. (83).

1.6.2. TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

En cuanto a la **terapia antiangiogénica** en segunda línea, los estudios más importantes son los ensayos RAINBOW(84) y REGARD (85) donde se testó el uso de ramucirumab en cáncer gástrico y unión gastroesofágica, independientemente del estatus HER2, en pacientes ya tratados (segunda línea). Ramucirumab es un anticuerpo humano dirigido al receptor 2 del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular, por sus siglas en inglés) que bloquea la unión de varios ligandos con la subsiguiente acción antiangiogénica (86). Los resultados obtenidos, permitieron su autorización en segunda línea en combinación con quimioterapia basada en paclitaxel en el caso del ensayo fase III RAINBOW (84) o en segunda línea en monoterapia en el ensayo fase III REGARD (85). La terapia sólo está aprobada en segunda línea dado que el ensayo fase III en primera línea de tratamiento (RAINFALL) no demostró beneficio frente a quimioterapia (87).

1.6.3. INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO

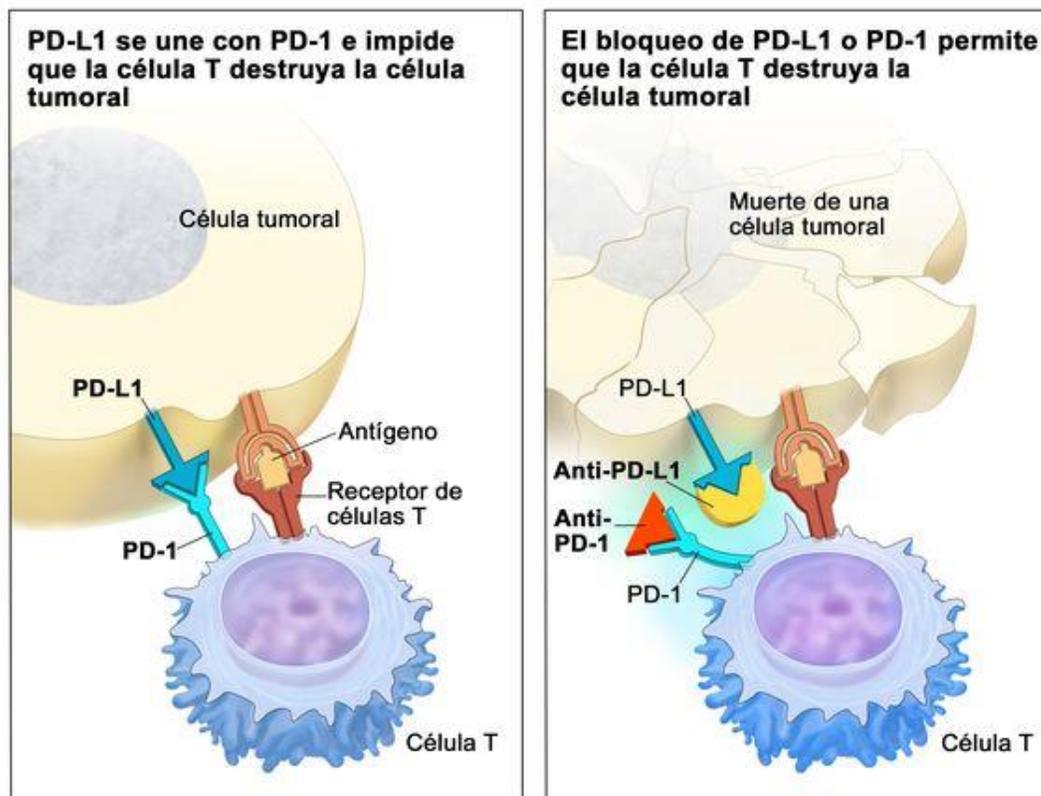
Por último, en cuanto a terapia dirigida, queda mencionar los anticuerpos monoclonales cuyo mecanismo de acción es la **inhibición del punto de control inmunológico**, en concreto, a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o PD-L1 (Figura 4) (88).

Los linfocitos T desempeñan un papel crucial en el sistema inmunológico al detectar infecciones o anomalías celulares mediante receptores de superficie. Si la unión con otras células no es satisfactoria, se desencadena una respuesta inmunitaria, liberando citoquinas que multiplican y reclutan células inmunitarias. Para evitar respuestas inflamatorias excesivas, existen mecanismos de regulación negativa, como PD-1 y PD-L1, que forman un complejo inhibidor de linfocitos T (89). PD-1 se expresa en linfocitos T activados durante respuestas inmunitarias, mientras que PD-L1 está presente en tejidos normales y aumenta durante la inflamación. Esta unión desactiva los mecanismos de destrucción celular,

evitando la muerte de células portadoras del ligando y destacando su papel en la evasión tumoral (90).

Pembrolizumab y nivolumab son dos anticuerpos monoclonales cuyo mecanismo de acción es la unión al receptor PD-1 (anti-PD-1), de tal modo que evitan su interacción con el ligando PD-L1(91,92). La consecuencia directa, es una potenciación de la actividad de las células T. También existen anticuerpos monoclonales que bloquean el ligando en lugar del receptor denominados anti-PD-L1 como el atezolizumab. No mencionaremos los anticuerpos monoclonales con este mecanismo de acción por no haber demostrado hasta la fecha utilidad en estudios clínicos aleatorizados fase III en cáncer gástrico avanzado.

Figura 4. Bloqueo del receptor PD-1 y el ligando PD-L1. Fuente: Adaptado de Oliveira et al. 2019 (93)



Destacaremos tres ensayos clínicos fase III en cáncer gástrico avanzado con inmunoterapia: KEYNOTE-590, CHECKMATE-649 y ATTRACTION-4 (94–96) en los que se cumplió el objetivo primario. En la tabla 3 se resumen los esquemas de quimioterapia asociada al respectivo anticuerpo monoclonal, la localización de los tumores estudiados, los objetivos de eficacia alcanzados en cada ensayo y si la eficacia encontrada está condicionada al CPS (puntuación positiva combinada), un biomarcador calculado como el cociente de células positivas a PD-L1 (tumor, linfocitos y macrófagos) en relación con el total de células tumorales.

Del ensayo internacional KEYNOTE- 590 destacaremos la inclusión de pacientes con dos histologías (adenocarcinoma y epidermoide) y localizaciones distintas (esófago y unión gastroesofágica). Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes con tumores epidermoides localizados en esófago con $CPS \geq 10$ (SG 8,8 vs 13,9 meses, Hazard ratio (HR) de 0,57; IC 95% 0,43-0,75; $p < 0,0001$) diferencia muy superior que en el análisis de población total (tabla 3). La elección de cisplatino y 5-FU como esquema estándar para el brazo control, que es el de referencia en histología epidermoide, en lugar de oxaliplatino y capecitabina más empleados en adenocarcinoma, fue uno de los puntos de controversia de su diseño.

El ensayo KEYNOTE-590 propició la autorización del uso de pembrolizumab en cáncer de esófago y adenocarcinoma de unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con un $CPS \geq 10$ y en combinación con platino y fluoropirimidina. Por tanto, la indicación no se limitó a la combinación de pembrolizumab con el esquema usado en el ensayo, cisplatino y 5-FU, sino que se amplió a cualquier platino y fluoropirimidina. Esto respalda la ausencia de evidencia que favorezca un único régimen de quimioterapia para el cáncer de esófago.

Tabla 3. Principales ensayos clínicos aleatorizados Fase III que estudian inmunoterapia asociada a quimioterapia.

	KEYNOTE-590	CHECKMATE-649	ATTRACTION-4
Brazo control (QT)	Cisplatino y 5-FU	FOLFOX/CAPOX	SOX/XELOX
Brazo experimental	QT + Pembrolizumab/placebo	Qt + Nivolumab/placebo	Qt + Nivolumab/placebo
Localización	EAC y UGE	EAC, UGE y GC	GEJ y GC
CPS	independientemente CPS	CPS _{≥5}	independientemente CPS
(objetivos alcanzados)			
Histología	Adenocarcinoma/ células escamosas	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
Objetivos de EC alcanzados	RR, SLP y SG	SG y SLP	SLP
RR	45 vs 29,3%	58 vs 46% CPS _{≥5} : 60 vs 45%	58 vs 48%
SLP			
HR	0,65	0,77	0,68
mSLP (meses)	6,3 vs 5,8	7,7 vs 6,9	10,5 vs 8,4
p-valor	< 0,0001 CPS _{≥10} : 0,51; (7,5 vs 5,5); < 0,0001	NR CPS _{≥5} : 0,68 ;(7,7 vs 6,1 m); < 0,0001	0,0007
SG			
HR	0,73	0,8	0,90
mSG (meses)	12,4 vs 9,8	13,8 vs 11,6	17,5 vs 17,2
p-valor	< 0,0001 CPS _{≥10} : 0,62; (13,5 vs 9,4) ;<0,0001	< 0,0001 CPS _{≥5} : 0,71;(14,4 vs 11,1); <0,0001	0,26

Abreviaturas: mSLP , mediana de supervivencia libre de progresión; mSG, mediana de supervivencia global; FOLFOX, oxaliplatino y 5-FU; CAPOX, capecitabina y oxaliplatino; SOX; S-1 y oxaliplatino; QT, quimioterapia; EAC, adenocarcinoma de esófago; UGE, unión gastroesofágica; GC, cáncer gástrico; CPS, puntuación positiva combinada, por sus siglas en inglés; RR, riesgo relativo; SLP, supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; HR, Hazard ratio (cociente de riesgos); NR, no reportado.

El ensayo internacional CHECKMATE-649 posicionó a nivolumab como nuevo estándar de tratamiento asociado a quimioterapia en adenocarcinoma esofagogástrico y de unión gastroesofágica avanzado, HER2 negativos, con expresión CPS ≥ 5 . Se obtuvo superioridad en SLP y SG para el brazo experimental (combinación de nivolumab con FOLFOX o CAPOX) frente a quimioterapia y placebo, especialmente en tumores con CPS ≥ 1 y CPS ≥ 5 .

Puesto que el mayor beneficio se obtuvo en el segundo grupo se estableció que el beneficio en CPS ≥ 1 en gran parte se debió al enriquecimiento de este grupo con tumores CPS ≥ 5 . En cuanto a la extrapolación de estos resultados a la práctica real, se estima que, en población no seleccionada, menos del 40% de los tumores esofagogástricos expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 , por lo que el beneficio no sería generalizado en esta patología si no para un subgrupo de pacientes.

Por último, el ensayo clínico ATTRACTION 4, en población asiática, también estudió la combinación de nivolumab con quimioterapia y obtuvo resultados positivos en SLP, sin cortes de expresión para PD-L1, pero falló en demostrar superioridad en SG.

Actualmente en España, nivolumab está indicado en primera línea de adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastásico, HER2 negativo, con expresión de PD-L1 por CPS ≥ 5 en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, de nuevo y al igual que en pembrolizumab en cáncer de esófago, sin especificar la combinación de fluoropirimidina y platino (91). En la misma línea que en cáncer de esófago, la indicación no se limitó a la combinación de nivolumab con los esquemas usados en el ensayo (FOLFOX o CAPOX), sino que se amplió a cualquier platino y fluoropirimidina.

Nivolumab también tiene indicación en primera línea de carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino.

Pembrolizumab está indicado en Europa en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, en primera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, HER-2 negativo, localmente avanzado irresecable o metastásico en tumores que expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 (92).

Pembrolizumab también tiene indicación en primera línea de cáncer de esófago y unión gastroesofágica irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino.

La inmunoterapia en el cáncer gástrico requiere un análisis más profundo sobre la expresión de PD-L1 y la concordancia entre pruebas. Un estudio asiático comparó las técnicas Dako 22C3, Dako 28-8 y Ventana SP-142 para evaluar la expresión de PD-L1 en biopsias gástricas, encontrando que Dako 28-8 produce puntuaciones más altas que Dako 22C3 (97). Se destaca la importancia de pruebas más sólidas antes de considerar estas técnicas como equivalentes. La heterogeneidad temporal y espacial de PD-L1 y otros biomarcadores como la inestabilidad de microsatélites y el virus de Epstein-Barr presentan desafíos que deben abordarse para comprender mejor la respuesta a los inhibidores del punto de control (98).

1.6.4. INMUNOTERAPIA Y PLATINOS

Se ha determinado que tanto cisplatino como oxaliplatino, además de su mecanismo de acción en la síntesis de ADN, pueden alterar el microambiente tumoral. Se sugiere que el cisplatino induce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-1) en células tumorales, activando vías de señalización que estimulan la transcripción del MHC-1 o inducción estrés celular y apoptosis (99).

Este efecto inductor podría variar según la línea celular tumoral, así en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, el tratamiento con cisplatino mostró una mayor expresión de moléculas MHC-1, asociada con mejor pronóstico (100).

La combinación de platinos con inhibidores de PD-1/PD-L1 también se ha estudiado, mostrando sinergia al aumentar la expresión de PD-L1 tumorales (101) y restaurar la actividad de células T agotadas (102).

Ciertos fármacos citotóxicos pueden inducir la muerte celular inmunogénica (ICD) que se produce cuando las células son expuestas a ciertos factores de estrés que provocan alteraciones en su membrana celular y señalización inmunitaria en el entorno tumoral (103). El oxaliplatino parece tener una eficacia superior en la inducción de ICD en comparación con otros platinos (103).

1.6.5. INMUNOTERAPIA Y TOXICIDAD

Los ensayos aquí expuestos mostraron un perfil de toxicidad aceptable al agregar a la quimioterapia estándar nivolumab o pembrolizumab, lo que posiciona a los inhibidores del punto de control como un tercer fármaco seguro, muy alejado de los tripletes ya estudiados previamente, que aportaban una limitada eficacia a costa de un aumento significativo de toxicidad, sobre todo hematológica (104).

El número de eventos adversos, grado 3 o mayor, en el grupo de tratamiento experimental fue del 72 % (n= 266) frente al 68% (n=260) en el brazo control en el estudio KEYNOTE-590 con pembrolizumab. En el CHECKMATE-649 el aumento de toxicidad fue equivalente con un 59% (n = 462) en el brazo con nivolumab frente a un 44% (n=341) en el brazo con placebo. En ambos estudios asociar la inmunoterapia supuso un aumento de un 1% de la mortalidad atribuida a la quimioterapia, pasando de un 1% en brazo control al 2% en brazo experimental (9 pacientes frente a 5 en KEYNOTE-590 y 16 frente a 4 en CHECKMATE-649). La suspensión del tratamiento debido a toxicidad fue mayor en el brazo con inmunoterapia en ambos estudios (36% frente 24% en CHECKMATE-649 y 24% frente a 20% en KEYNOTE-590). En ambos estudios aquellas toxicidades cuyo mecanismo se podría adjudicar a la inmunoterapia, como neumonitis o tiroiditis, fue principalmente de grado leve, las toxicidades grado 3-4 afectó a menos del 5% de la población.

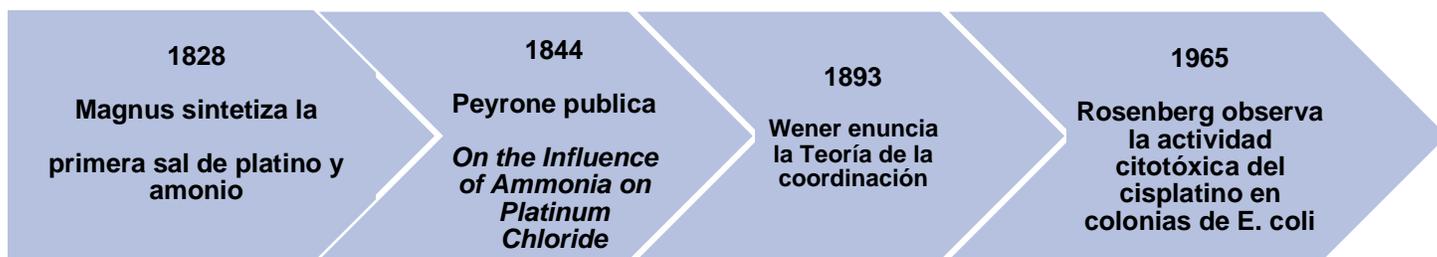
1.7. PLATINOS EN CÁNCER GÁSTRICO

1.7.1. HISTORIA

El cisplatino es la molécula prototipo del grupo de antineoplásicos denominados complejos coordinados del platino.

Su descubrimiento comenzó en el 1828, cuando Heinrich Gustav Magnus, químico alemán, sintetizó la primera sal de platino y amonio a la que denominó sal de verde de Magnus (Figuras 5 y 6) (105).

Figura 5. Evolución histórica de los platinos.

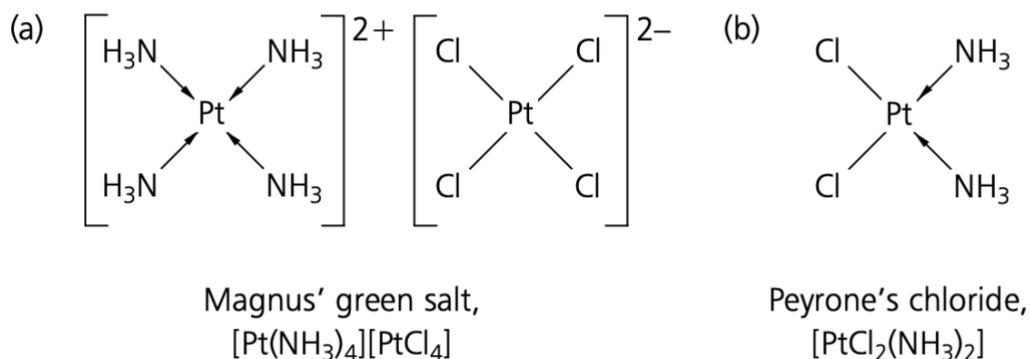


Años después, entre 1842 y 1844, Michele Peyrone, un químico italiano, retomó el trabajo del germano con la intención de estudiar la reactividad de la sal verde de Magnus. Al sintetizar dicha sal, añadiendo exceso de amonio a una solución acidificada de PtCl_2 , reparó en que surgían dos compuestos de diferente color, uno verde y otro amarillo. Puesto que conocía la insolubilidad de la sal de Magnus en el ácido clorhídrico fue capaz de separarlos y obtuvo así un precipitado amarillo isomérico con el compuesto deseado, pero con propiedades distintas (Figura 6). El propio Peyrone no tenía clara la diferencia entre los dos compuestos que, aunque gozaban de la misma composición, tenían diferentes

propiedades químicas y fisicoquímicas; así mismo fue reacio a llamarlos isómeros en un primer momento, aunque en sus últimas publicaciones ya los denomina como tal (105,106)

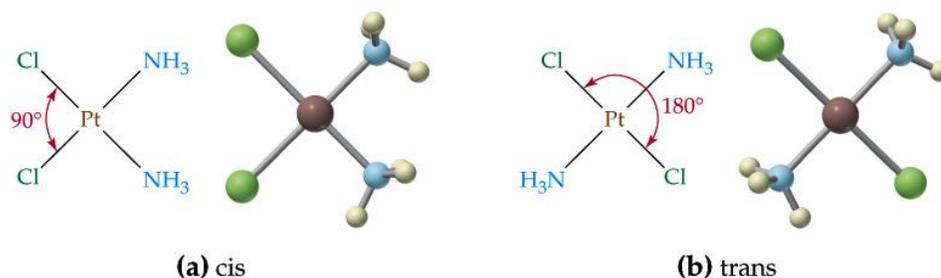
Peryone no pudo asignar la configuración *cis* a su molécula puesto que esta isomería depende de la distribución de los átomos (estereoquímica) todavía no estaba descrita para los complejos de coordinación en ese momento.

Figura 6. Estructuras químicas de los isómeros, la sal verde de Magnus (a) y el cloruro de Peyrone (b) ambos compuestos de pueden ser descritos por la fórmula $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$. Fuente: Adaptado de Kauffman GB et al. 2010 (106)



La estereoquímica y otras propiedades de los complejos de platino serían entendidas más tarde tras el extenso trabajo del químico suizo Alfred Wener, quien además ganaría el premio Nobel de química en 1913 por su amplia contribución a la química inorgánica (Figura 7).

Figura 7. Configuración espacial de los isómeros de $[\text{Pt Cl}_2 (\text{NH}_3)_2]$



La teoría de la coordinación o de valencias residuales fue enunciada en 1893 y se resume en tres postulados (107):

El primero afirma que la mayoría de los elementos químicos presentan dos tipos de valencia, la valencia primaria o unión ionizable y la valencia secundaria o unión no ionizable, lo que hoy denominamos número de oxidación y número coordinación, respectivamente.

El segundo postulado describe los elementos como entidades que tienden a satisfacer tanto su valencia primaria como su valencia secundaria.

Por último, el tercero sienta las bases de la estereoquímica de los compuestos de coordinación, de tal manera que la valencia secundaria o número de coordinación, está dirigido hacia posiciones definidas en el espacio.

La teoría de la coordinación permitió justificar hechos experimentales observados repetidamente en el campo de los complejos de coordinación.

Mucho más tarde, en 1914, Werner desafió las convenciones al desdibujar las fronteras entre la química orgánica e inorgánica al demostrar que la isomería óptica no era exclusiva de los compuestos de carbono. Esta afirmación generó controversia en la

comunidad científica, ya que, hasta entonces, la actividad óptica se atribuía únicamente a las moléculas con estructuras carbonadas, es decir, a los compuestos orgánicos. Sin embargo, Werner y su equipo pusieron fin a esta noción al sintetizar $[\text{Co}(\text{Co}(\text{NH}_3)_4)_3(\text{OH})_6]$, un compuesto inorgánico que exhibió actividad óptica. Este hallazgo revolucionario amplió nuestra comprensión de la isomería óptica más allá del reino orgánico, marcando un hito significativo en la evolución del campo de la química (108).

Casi 50 años después, en 1965, la actividad antitumoral del cisplatino fue descrita por primera vez por el Doctor Barnett Rosenberg de la Universidad de Michigan y su equipo. El equipo de investigación que Rosenberg lideraba estudiaba el efecto de los campos eléctricos en las colonias de *Escherichia coli*. Observaron que al someter colonias de esta bacteria a un campo magnético generado por electrodos de platino se formaban largas hebras filamentosas, mucho mayores a las observadas en cultivos bacterianos de este microorganismo habitualmente. La división celular había sido inhibida pero no su crecimiento. La búsqueda del agente causal los llevó hasta el compuesto de coordinación generado por la electrólisis: $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ (109).

Al estudiar las soluciones que contenían la sal de platino, es decir, $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ y NH_4^+ , descubrieron que si estas eran expuestas a radiación ocurría un cambio fotoquímico, de tal manera que los iones cloruro del ligando se podrían reemplazar por una, dos o tres moléculas de amonio (Figura 8). Ello producía una reducción en la carga del complejo, una carga negativa por cada reemplazo. En función de la carga del complejo de platino formada, ésta presentaba propiedades diferenciales en cuanto al crecimiento y división celular (Figura 8). Así el complejo con carga negativa doble tenía un efecto bactericida, la carga negativa simple tendría un efecto pobre sobre el crecimiento y división celular; y la especie neutra $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ mostraba un efecto modesto sobre el crecimiento, pero una marcada inhibición celular, lo que forzaba el crecimiento de los filamentos. Se estudió también la conformación de la molécula neutra observándose que la conformación *cis* era más eficaz que la *trans*, ésta última no alcanzaba el efecto deseado (110).

Figura 8. Propiedades de cada una de las especies aisladas en la solución de sales de plata. Fuente: Adaptado de Rosenberg 1967 (110)

Summary of effects of platinum complexes on E. coli growth

Type of complex	Effects on cell growth	Effects on cell division
Doubly negative, $[\text{PtCl}_6]^-$	Inhibitory (bacteriocide) in low concentrations (>1 ppm)	No detectable effect
Singly negative, $[\text{PtCl}_5(\text{NH}_3)]^-$	No inhibition	Slight inhibition ^a
Neutral, $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]^0$	No effect at low concentrations (<4 ppm); slight inhibition at higher concentrations	Inhibitory (filamentous growth) in low concentrations (>2 ppm)
Singly positive, $[\text{PtCl}_3(\text{NH}_3)_3]^+$	Not tested in sufficient concentration	Not tested in sufficient concentration

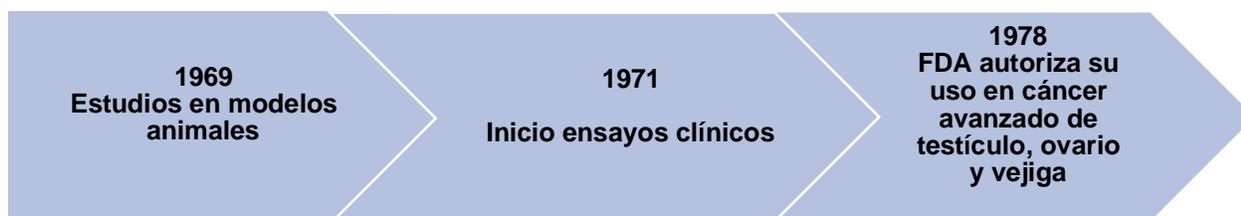
^a The slight inhibition observed may be due to lability of the complex.

1.7.2. METALES PESADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Tal y como Rosenberg explicó posteriormente, no fue fácil iniciar los ensayos clínicos con cisplatino, puesto que la tendencia en esos años era utilizar moléculas orgánicas como terapias antitumorales, relegando a los compuestos que contenían metales pesados a la categoría de tóxicos para los seres humanos (Figura 9) (111). Existían antecedentes en el estudio de metales pesados, pero el interés en ellos se centraba en su potencial carcinogenicidad más que en un posible poder antitumoral. Sales de rutenio (112) y rodio (113) obtuvieron, en modelos animales, resultados positivos contra el sarcoma y contra el adenocarcinoma mamario, sólo en el caso del rutenio. Collier y su equipo ya en 1931 (112) concluían que la actividad de un metal pesado contra el cáncer experimental de ratones no sólo se debe al metal por sí mismo, sino que también habría que tener en cuenta la estructura y miembros del complejo. La potente actividad antitumoral de ciertos complejos de Pt demostrada por Rosenberg y Van Camp sería un descubrimiento clave para abrir la puerta a un nuevo tipo de agentes antitumorales bautizados como complejos coordinados inorgánicos (114).

Durante los siguientes años fueron numerosos los estudios que probaron la actividad de otros complejos coordinados que incluían metales de transición, especialmente los de mayor peso molecular (108,113). Así se intentaban formular basándose en varias propiedades observadas en los complejos de Pt y que se postulaban como la justificación de su potente efecto antitumoral. Tendrían que contener ligandos inorgánicos simples que no tuvieran capacidad carcinostática por sí mismos y no pudieran contribuir al efecto antitumoral. Además, debían estar formados por un metal pesado del grupo de transición de la 3ª fila que no se encuentra habitualmente en las células y que sea capaz de formar, incluso en pequeñas concentraciones, lesiones en macromoléculas que la célula no es capaz de reparar. Se estudiaron complejos de paladio, rodio, iridio, rutenio y otros metales (113). Hoy en día el uso humano de complejos coordinados inorgánicos como antineoplásicos se restringe a complejos de Pt.

Figura 9. Evolución histórica del uso de platinos



1.7.3. ESTUDIOS PRE- CLÍNICOS

Tras esbozar la estructura de la molécula del cisplatino, responsable de este efecto inhibitorio *in vitro* sobre las colonias de *E.coli*, se pusieron en marcha los estudios *in vivo* por parte de los equipos de Rossof AH y Hill JM (115,116). Inicialmente 4 sales de platino (dos *cis* y dos *trans*) fueron probadas en el Sarcoma 180, modelo experimental de tumor, en ratones de la variedad *Institute of Cancer Research* (ICR), concluyendo que algunas de ellas eran activas inhibiendo el crecimiento tumoral. Los isómeros *trans* se mostraron no activos al igual que en los ensayos en células bacterianas (113).

Las dos variantes *cis* [Pt (NH₃)₂Cl₂] y [Pt (NH₃)₂Cl₄], fueron ensayadas frente al modelo de leucemia L1210 en ratones de la mano del Programa de Quimioterapia del *National Cancer Institute* (NCI) de EE. UU. Puesto que *cis*- [Pt (NH₃)₂Cl₂], nombrada como *cis*-diclorodiaminoplatino (II) (CDDP), fue la más potente, se testó también en una gran variedad de tumores, mostrando su amplio espectro de actividad (108).

En la figura 10 se agrega la tabla con los mejores resultados publicada por Rosenberg en 1977 (117) que resume los sistemas animales en los que se probó la eficacia antitumoral del CDDP.

Figura 10. Actividad antitumoral cis-diclorodiaminoplatino (II) en sistemas animales. Fuente: Adaptado de Rosenberg 1977 (117)

BEST RESULTS OF THE ANTI-TUMOR ACTIVITY
OF CIS-DICHLORODIAMMINEPLATINUM(II) IN ANIMAL SYSTEMS

<u>Tumor</u>	<u>Host</u>	<u>Best Results</u>
Sarcoma-180 solid	Swiss white mice	T/C=2-10%
Sarcoma-180 solid (advanced)	Swiss white mice	100% cures
Sarcoma-180 ascites	Swiss white mice	100% cures
Leukemia L1210	BDF ₁ mice	% ILS=379%; 4/10 cures
Primary Lewis lung carcinoma	BDF ₁ mice	100% inhibition
Ehrlich ascites	BALB/c mice	% ILS=300%
Walker 256 carcino-sarcoma (advanced)	Fisher 344 rats	100% cures; T.I.>50
Dunning leukemia (advanced)	Fisher 344 rats	100% cures
P388 lymphocytic leukemia	BDF ₁ mice	% ILS=533%; 6/10 cures
Reticulum cell sarcoma	C+ mice	% ILS=141%
B-16 melano-carcinoma	BDF ₁ mice	% ILS=279%; 8/10 cures
ADJ/PC6	BALB/c mice	100% cures; T.I.=8
AK leukemia (lymphoma)	AKR/LW mice	% ILS=225%; 3/10 cures
Ependymoblastoma	C57BL/6 mice	% ILS=141%; 1/6 cures
Rous sarcoma (advanced)	15-I chickens	65% cures
DMBA-induced mammary carcinoma	Sprague Dawley rats	77% total regressions 3/9 free of all tumors
ICI 42, 464-induced myeloid and lymphatic leukemias	Alderly Park rats	%ILS=400%

$$T/C = \frac{\text{Tumor mass in treated animals}}{\text{Tumor mass in control animals}} \times 100.$$

% ILS=% increase in lifespan of treated over control animals.

T.I.=Therapeutic index ($LD_{50}/E.D._{90}$), $E.D._{90}$ =effective dose to inhibit tumors by 90%.

Los estudios de tolerancia en modelos animales todavía estaban en fases iniciales, pero los resultados preliminares mostraban que CDDP a altas dosis alteraba las vellosidades intestinales, producía agotamiento de linfocitos del timo y bazo, depleción de las principales colonias hematopoyéticas y daño del epitelio tubular renal. Todas las toxicidades detectadas mostraban carácter reversible. Estos estudios así mismo concluían que CDDP afectaba fundamentalmente a células de rápida proliferación con poco o ningún daño a otros órganos de los modelos animales utilizados (117).

1.7.4. ESTUDIOS EN HUMANOS

A mediados de 1971, y tras el éxito en modelos animales, comenzaron los primeros ensayos con cisplatino en pacientes con cáncer metastásico de múltiples localizaciones. El paso natural fue desarrollar un estudio fase I (118) que incluyó a 11 pacientes con cáncer de testículo refractario a regímenes basados en actinomicina-D, en aquel momento una de las alternativas disponibles para tratar esta neoplasia. Nueve de estos pacientes alcanzaron respuesta completa lo que suponía un hallazgo sin precedentes para una fase I para esta y otras neoplasias, logro no superado hasta la fecha por ningún otro fármaco. Los resultados obtenidos fueron muy prometedores destacando la respuesta en neoplasia de testículo (115,116).

La insólita capacidad antitumoral del cisplatino topaba con un preocupante perfil de toxicidad ya observado en modelos animales. Además de náuseas, vómitos y otros efectos secundarios menos frecuentes (toxicidad hematopoyética, hipoplasia de medula ósea, anemia, tinnitus o pérdida de oído en ciertas frecuencias) (117), la toxicidad renal dosis dependiente, llevo a equipos como el de Cvitkovic, a diseñar y ensayar nuevas estrategias para reducir el daño tubular.

Partiendo del razonamiento de que el daño tubular se debía a su naturaleza como metal pesado, en 1977, *Cvitkovic et al* (119) presentaron los resultados de su estudio en el

que se probaba el uso de un diurético osmótico (manitol) en modelos animales que permitía proteger el riñón sin reducir la eficacia de CDDP. A continuación, se probó la misma estrategia en humanos: se usó cisplatino a altas dosis forzando diuresis con manitol, así mismo se realizaba una hidratación previa y una reposición de fluidos posterior. Con esta técnica la toxicidad renal pasó a ser transitoria, siendo un factor de riesgo en pacientes con nefropatía previa (120).

Otra estrategia para disminuir la toxicidad de los quimioterápicos fue su uso en combinación. La hipótesis a estudio era que, al emplear fármacos activos frente al mismo tumor, pero que presentasen mecanismos de acción diferentes, podría producirse una sinergia entre ellos. Esta combinación, permitiría obtener al menos la misma eficacia, empleando dosis menores de cisplatino y por tanto cabría esperar una reducción en la severidad de los efectos secundarios de éste. Esta estrategia ya se había estudiado para otros antineoplásicos en pacientes con tumores quimiosensibles al cisplatino, como lo es el linfoma de Hodgkin (120,121).

En 1973, Woodman y su equipo publicaron los resultados de su estudio sobre el uso combinado de cisplatino en modelos animales con leucemia L1210 (122), concluyendo que cisplatino, asociado a uno o varios de los agentes antitumorales con estructuras químicas diferentes, proporcionaba una mayor supervivencia que el tratamiento con cualquiera de los dos fármacos solos por separado. El razonamiento de la existencia de sinergia en el uso de antineoplásicos y, más específicamente del cisplatino dio paso a los ensayos en humanos.

Fue en pacientes con cáncer testicular donde se desarrolló un estudio fase II de terapia combinada (123). El régimen asociaba vinblastina y bleomicina al cisplatino (esquema conocido como PVB) obteniéndose una tasa de respuesta completa y parcial del 74% y 26%, respectivamente, con una duración de hasta 27 meses, resultados claramente superiores a otros regímenes ensayados previamente. La toxicidad, aunque presente y severa durante la inducción, era en general manejable.

Durante la década de los 70, se publicaron resultados prometedores en otros tumores, como ovario (124,125), cabeza y cuello (126) y vejiga (127).

En 1975 se habían tratado 178 pacientes con este novedoso fármaco, la mitad de ellos lo habían utilizado en combinación con otros antineoplásicos (116) y a pesar de que la toxicidad todavía era algo preocupante, su versatilidad en cuanto a localizaciones y el desarrollo de nuevas estrategias hacían prometedor el objetivo de aumentar su índice terapéutico (128).

En 1978 se celebró una reunión de expertos en Washington D.C. con el objetivo de resumir toda la evidencia obtenida en los últimos años, surgiendo un documento de consenso que se publicó como Informe de la NCI y condujo a continuación a la aprobación desde la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU, por sus siglas en inglés) del uso de cisplatino en cáncer avanzado de testículo, ovario y vejiga.

En la actualidad, el cisplatino está indicado para el tratamiento del cáncer avanzado de testículo, ovario, vejiga, células escamosas de cabeza y cuello, pulmón no microcítico y microcítico y útero. Además, cisplatino está indicado en combinación con la radioterapia en el tratamiento del carcinoma cervical.

1.7.5. CÁNCER GÁSTRICO Y PLATINOS

Tras la aprobación de cisplatino en cáncer testicular, ovario y vejiga, no cesó la búsqueda de nuevas aplicaciones de esta molécula que había demostrado gran versatilidad y sinergia en combinación con otros antineoplásicos.

En las décadas previas a los 90 no existía para cáncer gástrico avanzado ningún régimen estándar, aunque se usaban combinaciones de moléculas activas como 5-FU, doxorubicina, mitomicina o metotrexato (esquemas FAM y FAMTX); siendo habitual únicamente realizar tratamiento paliativo de soporte. Fue a partir de esta década, cuando

se publicaron los primeros ensayos clínicos aleatorizados que demostraron la superioridad en supervivencia del uso combinado de antineoplásicos (56,57).

Los primeros datos de eficacia de cisplatino en monoterapia en cáncer gástrico se publicaron en 1979, en un Symposium de la NCI-EORTC (Instituto Nacional del Cáncer - Grupo Europeo de Investigación en Tratamiento del Cáncer, por sus siglas en inglés) en Bélgica, en pacientes con diagnóstico avanzado y previamente tratados con quimioterapia (segunda línea). Poco después se publicaron los resultados completos de la ORR al cisplatino (definida como el cociente entre el número de pacientes que obtuvieron respuesta parcial o respuesta completa y el total de pacientes evaluados) era del 22% en 18 pacientes previamente tratados en monoterapia en cáncer gástrico (129).

Con estos resultados, se desarrolló un estudio fase II con cisplatino en monoterapia en segunda línea, multicéntrico conducido por la EORTC. Los resultados presentados, se correspondían a los obtenidos en estudios con un diseño similar y confirmaban la eficacia en cáncer gástrico, ORR de aproximadamente 17% (58). Era de esperar que la tasa de respuesta fuera mayor en primera línea. Aun así, seguía preocupando la toxicidad sobre todo en tratamiento paliativo y en combinación con otros antineoplásicos.

En 1991 se publicó una revisión de los esquemas terapéuticos examinados en fases II y fase III en años previos. Un estudio de fase III realizado por la EORTC demostró que el esquema FAMTX era superior al FAM en términos de respuesta y supervivencia, además de presentar una menor toxicidad. Esto estableció al FAMTX como estándar de tratamiento en primera línea siendo el primer ensayo aleatorizado que confirmaba la superioridad de un régimen de poliquimioterapia sobre otro (130).

En un ensayo de fase III(60) se comparó FAMTX con 5-FU y cisplatino (FP) y con etopósido, leucovorin y 5-FU (ELF). La tasa de control de la enfermedad (ORR y estabilización) fue de 46% para FAMTX, 63% para FP y 55% para ELF. La supervivencia fue de 6.7 meses con FAMTX, 7.2 meses con FP y también 7.2 meses con ELF. Estos resultados

condujeron a la adopción de FP como tratamiento estándar para el cáncer gástrico avanzado en la mayoría de los centros en EEUU, Asia y algunos países europeos.

1.7.6. CISPLATINO FRENTE A OXALIPLATINO

El interés en las propiedades de los platinos se mantuvo en el tiempo y más de veinte años después del descubrimiento del CDDP se introdujo el oxaliplatino, convirtiéndose ambos en la actualidad, en piedras angulares del tratamiento de diversos cánceres, entre ellos el adenocarcinoma gastroesofágico avanzado.

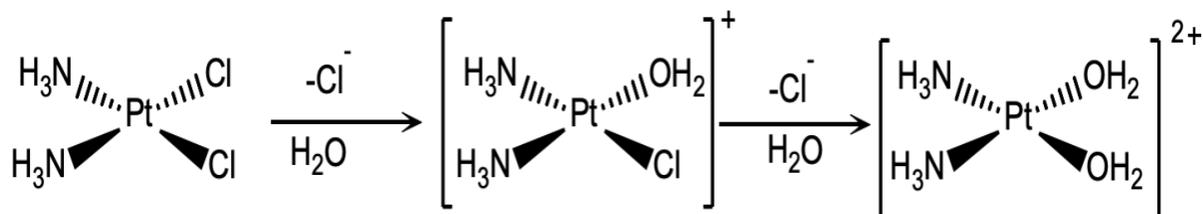
MECANISMO DE ACCIÓN

Tanto el cisplatino como derivados actúan preferentemente en la fase de síntesis de ADN (fase S) del ciclo celular y para ser activos requieren una biotransformación previa. En concreto, tras la administración intravenosa del cisplatino, debido a la concentración relativamente alta de cloruro (100 mM) en sangre, los ligandos de cloruro de la molécula permanecen unidos al fármaco, aunque también existe cierta unión del fármaco a proteínas séricas como la albúmina.

El paso a las células de CDDP puede producirse por tres mecanismos diferentes: difusión pasiva, proteínas transportadoras de cobre (como CTR1) y/o transportadores de cationes orgánicos (OCT1 y OCT2) (Tabla 4).

Tras entrar en la célula y debido a que el cloruro en el interior celular es un anión minoritario (4-20 mM) se produce la pérdida de uno o ambos ligandos de cloruro formándose *cisplatina aqua* y adquiriendo carga positiva (Figura 11). Una vez en el núcleo de las células esta carga le permitirá unirse al ADN.

Figura 11. Cisplatino intercambia uno o dos átomos de Cl por H₂O



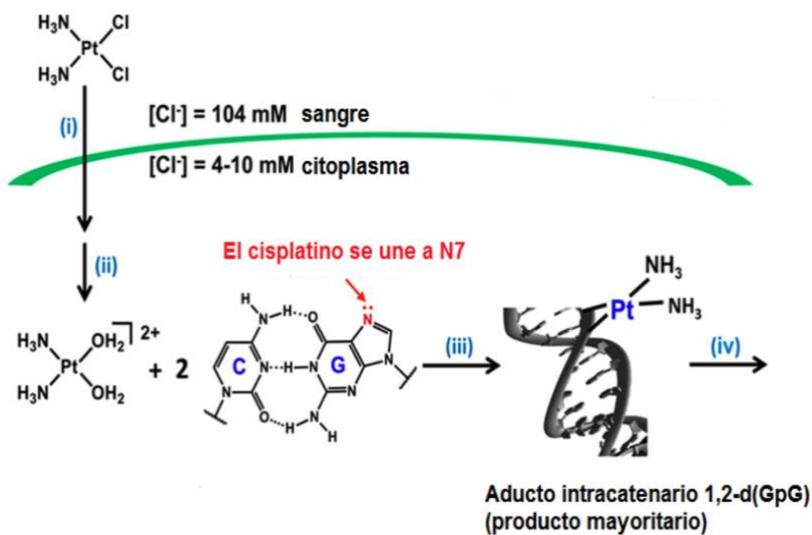
La unión de las especies activas de cisplatino al ADN de la célula se va producir a través del nitrógeno en posición 7 de la guanina, y en menor medida a la adenina, mediante la formación de un enlace covalente con el par solitario del átomo de nitrógeno. Se produce el cierre del anillo a través de la formación de un segundo enlace con la cadena de ADN al formar una serie de aductos, en particular los aductos 1,2-GpG intracatenarios (posición 1 y 2 de los nucleótidos guanina) que doblan el ADN (entre 30 y 60° hacia el surco mayor) y desenrollan la hélice (hasta 23°) (Figura 12) (131).

Debido a esta distorsión, la célula no puede replicar ni transcribir su ADN lo que conduce a la apoptosis celular.

En ocasiones, los efectos adversos producidos, por la quimioterapia obligan a reducir dosis del platino impidiendo alcanzar el objetivo terapéutico, o las propias poblaciones tumorales, desarrollan mecanismos para evitar el efecto apoptótico. Los mecanismos de resistencia más habituales son: reducción en captación y/o aumento de su expulsión, degradación y desactivación por tioles intracelulares (normalmente debido al aumento de niveles de glutathion intracelular en células resistentes) o bien, mejoras en la reparación o tolerancia a los aductos ADN- cisplatino.

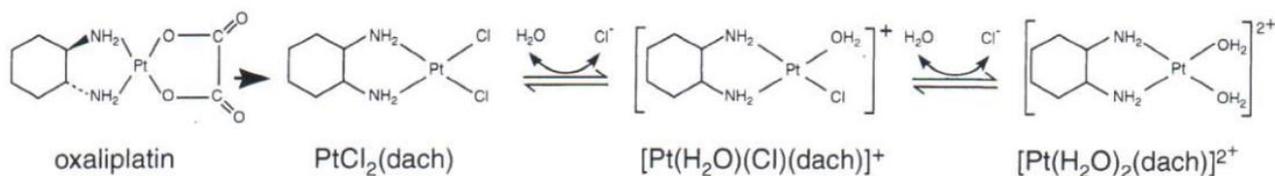
Todo ello ha llevado consigo la necesidad de desarrollar nuevos fármacos de la misma familia que eviten los mecanismos de resistencia.

Figura 12. Unión de cisplatino a la doble hélice de ADN



El oxaliplatino *cis*-[(1*R*,2*R*)-1,2-Ciclohexanodiamina-*N,N'*] [oxalato(2-)-*O,O'*] platino, platino de tercera generación, posee esencialmente la misma estructura molecular que el CDDP, pero con la particularidad de que se han sustituido los dos ligandos amina por un único ligando bidentado, el diaminociclohexano (DACH) y los dos Cl por un grupo oxalato (como grupo saliente) que reduce significativamente su reactividad y en consecuencia, limita su toxicidad, como la neuropatía sensorial periférica (Figura 13)(132).

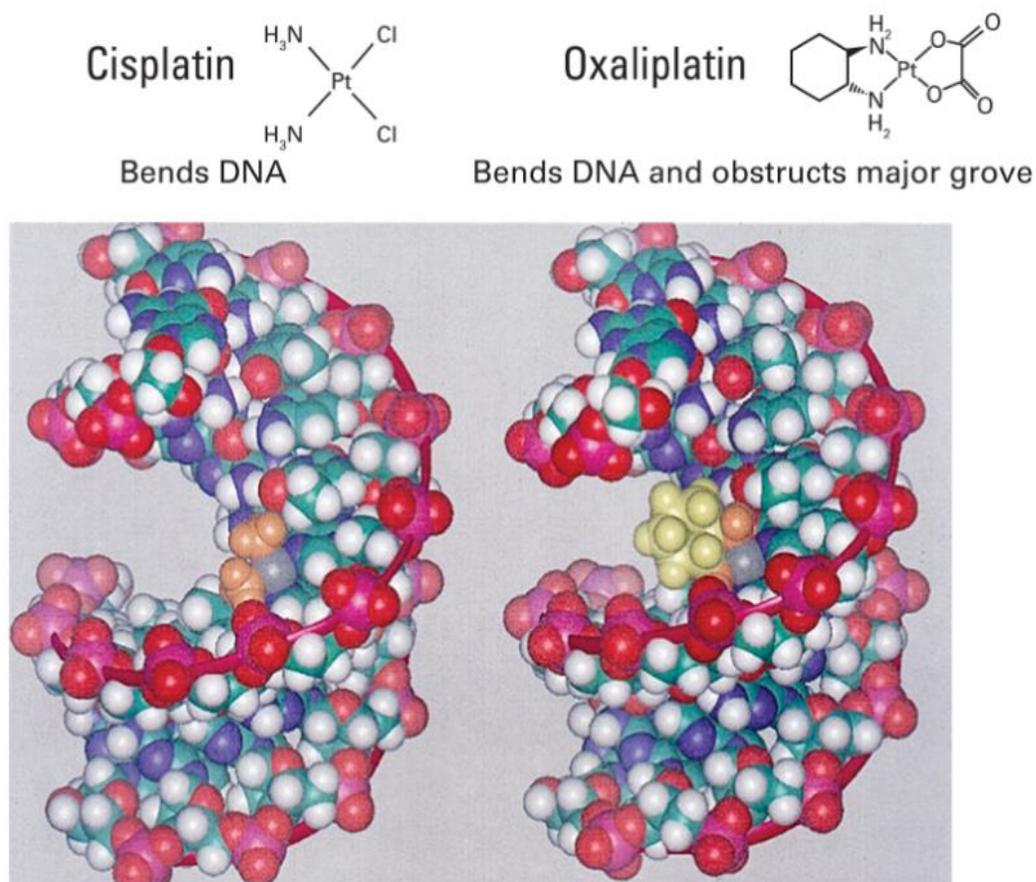
Figura 13. Biotransformación del oxaliplatino. Fuente: Adaptado de Raymond et al 1998 (133)



Las características lipofílicas del DACH aumentan su absorción pasiva en comparación con sus compañeros de grupo, aunque también se incorpora a las células a través de transportadores de cationes orgánicos (OCT1 y OCT2) como en el caso de cisplatino.

El mecanismo de acción del oxaliplatino es similar al de CDDP. Los derivados activos hidratados (monoacu y diacu) resultantes de la biotransformación mediante el desplazamiento de su ligando oxalato lábil, interaccionan con el ADN formando puentes intra e intercatenarios que provocan una interrupción de la síntesis de ADN, dando lugar a su actividad citotóxica y antitumoral. En el caso del oxaliplatino, el ligando voluminoso e hidrófobo (DACH), se posiciona hacia el surco principal del ADN, impidiendo la unión a éste de ciertas proteínas de reparación de ADN (Figura 14).

Figura 14. Moléculas y aductos que forman al unirse al ADN



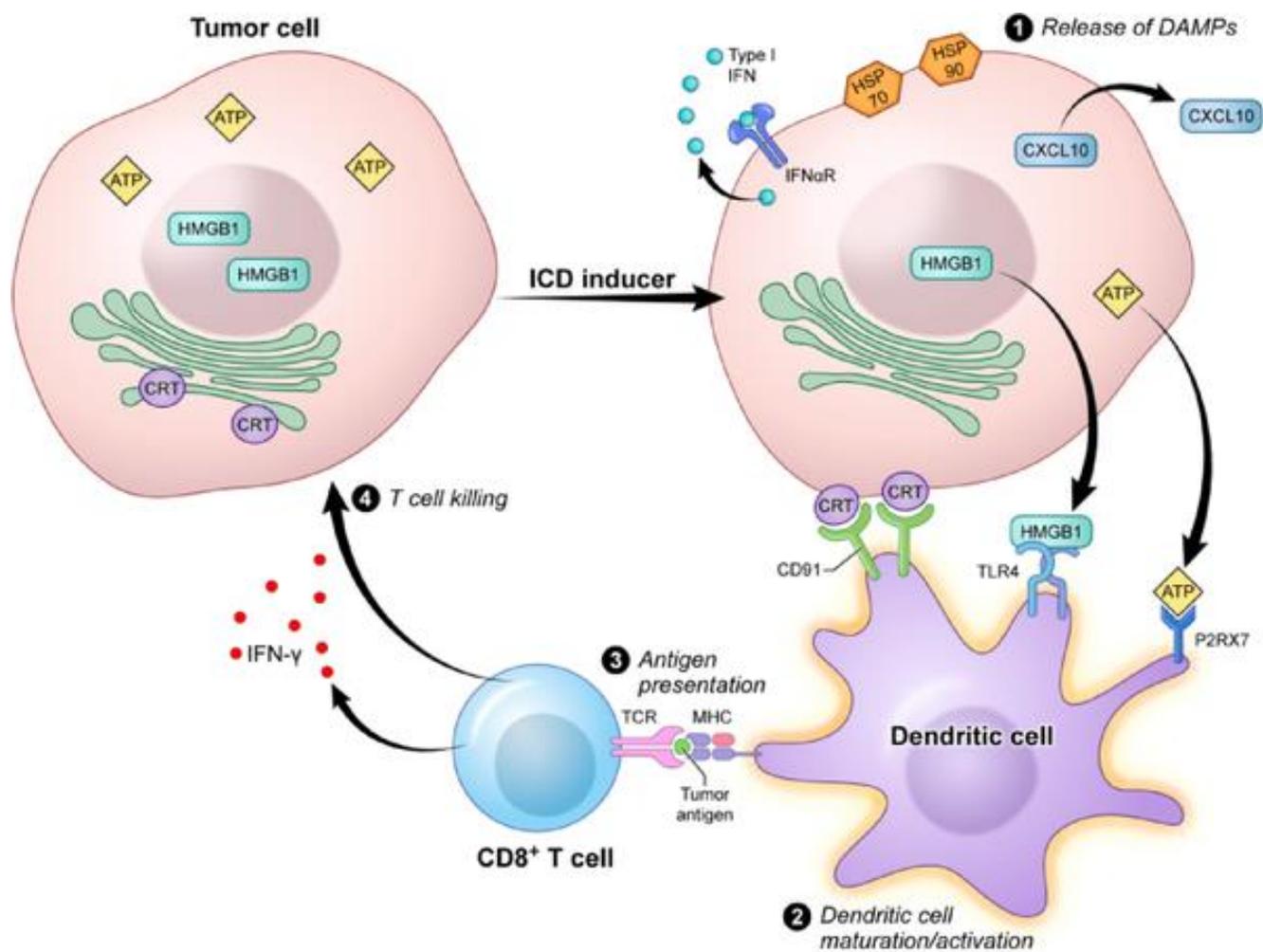
De esta diferencia, en cuanto al ligando que permanece unido al platino, nacen importantes cambios en efectos celulares y, sobre todo, como se esperaría, en la capacidad de las proteínas reparadoras de ADN de reconocer y eliminar los aductos (134). Un ejemplo, en cuanto a las diferencias encontradas en las capacidades reparadoras de las proteínas, son las proteínas del dominio HMG, como HMGB1, cuya expresión está aumentada característicamente en tumores colorrectales, y permitiría explicar la resistencia intrínseca de este tumor a cisplatino y no a oxaliplatino (134).

Otro ejemplo, serían mecanismos de reparación de errores de apareamiento (MMR), tumores con vías defectuosas MMR que desarrollan resistencia a cisplatino y carboplatino, pero no a oxaliplatino (135).

Destaca, como diferencia importante entre ambos fármacos, la propiedad inmunosupresora del cisplatino (además de radiosensibilizante y antibacteriana) y que, en el lado opuesto, oxaliplatino sea un potente potenciador inmune.

El mecanismo por el que se explica la potenciación inmune es el descubrimiento de que ciertos fármacos citotóxicos pueden inducir la muerte celular inmunogénica (ICD) que se produce cuando las células son expuestas a ciertos factores de estrés que provocan alteraciones en su membrana celular y señalización inmunitaria en el entorno tumoral (Figura 15). Así, el oxaliplatino parece ser el platino con mayor inmunogenicidad, principalmente por su capacidad de inducir la muerte celular inmunogénica (103).

Figura 15. Muerte celular inmunogénica. Fuente: Adaptado de Park, So-Jin et al 2019 (136)



FARMACOCINÉTICA

Al ser administrados por vía intravenosa, el cisplatino y el oxaliplatino muestran diferencias notables en su distribución y eliminación en el organismo. El cisplatino se distribuye rápidamente en diversos tejidos, destacando en órganos como el hígado y los riñones, pero con poca presencia en el sistema nervioso central, intestino, corazón y cápsulas suprarrenales (137,138). Se une a proteínas plasmáticas en un 90% y en menor medida a las superficies de los eritrocitos.

Por el contrario, oxaliplatino se distribuye de manera triexponencial, con vidas medias variables según la dosis, destaca por dos fases cortas (alfa y beta) y una extremadamente larga de hasta 391 horas (Tabla 4). Tras la administración, se une rápidamente a proteínas plasmáticas, distribuyéndose principalmente en tejidos periféricos, con penetración limitada en el líquido cefalorraquídeo (139).

En cuanto a la eliminación, cisplatino lo hace principalmente vía renal (140) en un patrón biexponencial sin metabolización hepática previa. En fase inicial la concentración plasmática de cisplatino disminuye rápidamente con una semivida de eliminación de 10-40 minutos (141). La segunda fase es tan prolongada que han sido detectada su presencia incluso años después debido a la unión a proteínas y la liberación lenta desde los tejidos (142). También se elimina en pequeñas proporciones en la bilis y la saliva.

En contraposición, el oxaliplatino es ampliamente metabolizado mediante procesos no enzimáticos y no se detecta fármaco inalterado en el ultrafiltrado al final de la perfusión de 2 horas, pero sí se detectan productos citotóxicos incluidas las formas de platino monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH, junto con varios conjugados inactivos (143). La eliminación se produce principalmente por la orina en las 48 horas posteriores a la administración, al quinto día aproximadamente un 54% se recupera en orina y menos del 3% en heces (144).

Tabla 4. Comparación de las características principales de cisplatino y oxaliplatino

	Cisplatino	Oxaliplatino
Aprobación FDA	1978	2002 (3ª generación)
Transportadores celulares	CTR1	Difusión pasiva
	OCT1, OCT2	CTR1
	Bomba Na/K -ATPa	OCT1, OCT2
Aductos con DNA	Intracatenarios y menos frecuente intercatenarios	Intra e inter catenarios con mayor estabilidad y capacidad de distorsión de la doble hebra
Mecanismo de reparación	NER y MMR	NER
Indicaciones	Ovario, cuello de útero, testículo, vejiga, pulmón microcítico y no microcítico, escamoso de cabeza y cuello y cérvix,	Estadios III de colon y colorrectal metastásico
Efectos Adversos	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, náuseas, vómitos, mielosupresión y neuropatía sensorial periférica,	Neuropatía periférica, náuseas y vómitos, diarrea, mucosistis, neutropenia febril y neumonitis severa y fibrosis pulmonar,
Farmacocinética	Distribución a todos los tejidos y alta unión a proteínas plasmáticas (90%) Metabolismo plasmático y eliminación mediante excreción inalterado en orina, Eliminación trifásica	Distribución triexponencial Metabolismo no enzimático Eliminación renal de productos de biotransformación
Administración	En suero fisiológico a concentraciones menores de 0,6 mg/ml en 30 minutos con hidratación pre y post infusión y forzar diuresis con manitol si es necesario,	En suero glucosado 5% 2 horas (6 h si disestesia faringolaríngea) a una concentración entre 0,2-2 mg/ml

Abreviaturas: Canales CTR1, canales de cobre; OCT1 y OCT2, transportadores de cationes orgánicos; NER, reparación por escisión de nucleótido; MMR, reparación de errores de apareamiento

ADMINISTRACIÓN

El cisplatino se diluye en una solución de cloruro sódico al 0,9% para mantener su estabilidad química. La falta de cloruros en soluciones sin iones Cl^- provoca su rápida descomposición por reacción de sustitución, reduciendo la concentración en un 30-35% en 4 horas. Concentraciones de Cl^- superiores al 0,2% estabilizan la molécula, evitando la descomposición.

Se recomienda una hidratación previa y posterior a la administración de cisplatino, con una tasa de 100-200 ml/hora de 6 a 12 horas antes de la administración e hidratación similar post-infusión. Para dosis elevadas o disminución de la diuresis, se considera el uso de diuréticos osmóticos como el manitol. En ocasiones es conveniente la adición de potasio y/o magnesio según la dosis, con el objetivo de reducir la toxicidad renal asociada.

El oxaliplatino se administra en perfusión intravenosa de 2-6 horas de duración, en 250 o 500 ml de suero glucosado al 5% para administrar una concentración entre 0,2 y 2 mg/ml. Otras recomendaciones asociadas a su administración son evitar el frío durante la infusión pues exacerba los síntomas neurológicos.

TOXICIDAD

Desde el descubrimiento del cisplatino, su toxicidad renal ha sido una preocupación destacada, limitando su uso en regímenes de tratamiento. Estrategias como la diuresis forzada y el empleo de sueros hipertónicos han permitido un aumento en las dosis administradas, alcanzando cifras de hasta 200 mg/m² (145). A pesar de estos avances, la emesis aguda y retardada asociada con el cisplatino ha sido un factor importante que ha afectado la tolerancia general del fármaco.

Para paliar esta situación se desarrollaron fármacos, ampliamente usados hoy en día, como ondansetrón y sus derivados de larga duración (bloqueadores del receptor HT3)(146) y aprepitant [antagonista selectivo de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1)](147).

El uso de estas dos familias de antieméticos junto con los glucocorticoides son hasta la fecha la estrategia principal en la reducción de náuseas y vómitos de aparición aguda y retardada (147), y su desarrollo permitió escalar las dosis desde 40 mg/m² cada 3 semanas, hasta dosis repetidas de 120 mg/m² cada 3 semanas o 100 mg/m² en los días 1 y 8 o incluso 40 mg/m² cada 6 horas diarias durante 3 días cada 3 semanas. Estas dosis tan elevadas, toleradas por adultos jóvenes con tumores de células germinales, son poco comunes para la mayoría de los demás tumores.

Oxaliplatino surgió como una alternativa menos nefrotóxica y moderadamente emetógena en comparación con el cisplatino. Sin embargo, su principal limitación radica en la neuropatía periférica, que puede manifestarse tanto de manera aguda como crónica, especialmente con dosis acumulativas superiores a 510 mg/m² (148).

La toxicidad acumulativa del cisplatino se manifiesta también en ototoxicidad y neurotoxicidad, así como en complicaciones hematológicas como anemia y neutropenia. Además, su capacidad emetógena elevada y el riesgo de extravasación, que puede provocar irritación local o incluso necrosis de los tejidos, son aspectos críticos a tener en cuenta. Está categorizado como citostático vesicante a dosis mayores 0,4 mg/m² e irritante a concentraciones menores. Oxaliplatino en oposición se considera irritante, es decir, produce una reacción inflamatoria local sin necrosis en caso de extravasación.

A pesar de la elevada prevalencia y morbilidad asociadas a la neuropatía periférica inducida por quimioterapia existen importantes obstáculos para su diagnóstico y tratamiento (149). La neuropatía periférica, que afecta al 68% de los pacientes adultos sometidos a quimioterapia con platinos, representa una preocupación significativa, con un tercio de los casos manteniendo la afectación más allá de los seis meses (148,150).

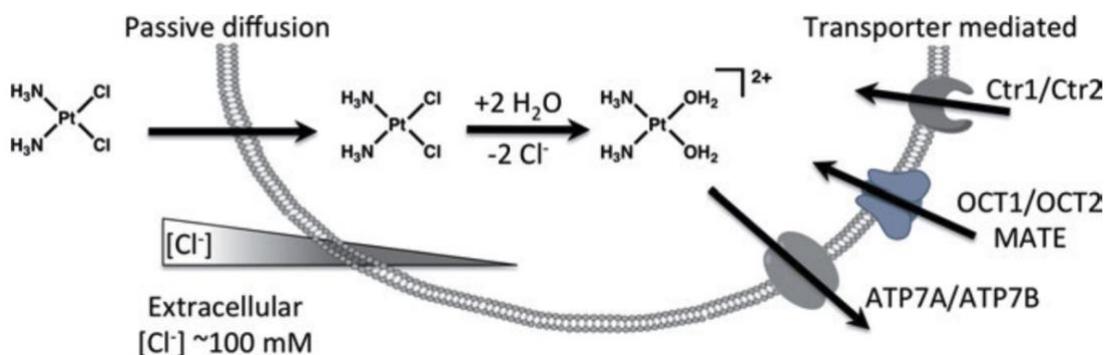
En el tratamiento con oxaliplatino además de las muy frecuentes náuseas y vómitos (en este caso se considera emetógeno moderado, nivel 3) mencionaremos la diarrea, estreñimiento, mucositis. Destacan también la neutropenia febril, trombocitopenia y alteraciones tromboembólicas y neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis

acumuladas. Como graves tenemos anafilaxia, pérdida de visión transitoria, colitis, disestesia faringolaríngea (que obliga a infundir a 6 horas a pacientes que previamente lo han sufrido) o neumonitis severa y fibrosis pulmonar entre otras muchas.

EXPLORACIÓN DE LA CAPTACIÓN Y EXPULSIÓN CELULAR DE COMPUESTOS DE PLATINO: IMPLICACIONES EN LA TOXICIDAD DIFERENCIAL

Como ya hemos visto, la actividad anticancerígena del cisplatino y oxaliplatino se basa en la formación de aductos covalentes con el ADN, que finalmente desencadenan la muerte celular. La internalización celular es crucial para esta acción, evitando la desactivación en la sangre. Una vez dentro, se produce la acuación de los agentes de platino que finalmente se unen covalentemente al ADN en el núcleo. La capacidad de las células para exportar estos agentes también es esencial, ya que el eflujo de platino puede conferir resistencia a la quimioterapia y mediar efectos secundarios tóxicos (151). El transporte de estos agentes a través de la membrana celular puede ser tanto activo como pasivo, con implicaciones en la eficacia y toxicidad (Figura 16). Se ha constatado que la difusión pasiva es la principal vía por la cual el cisplatino se acumula en las células(152).

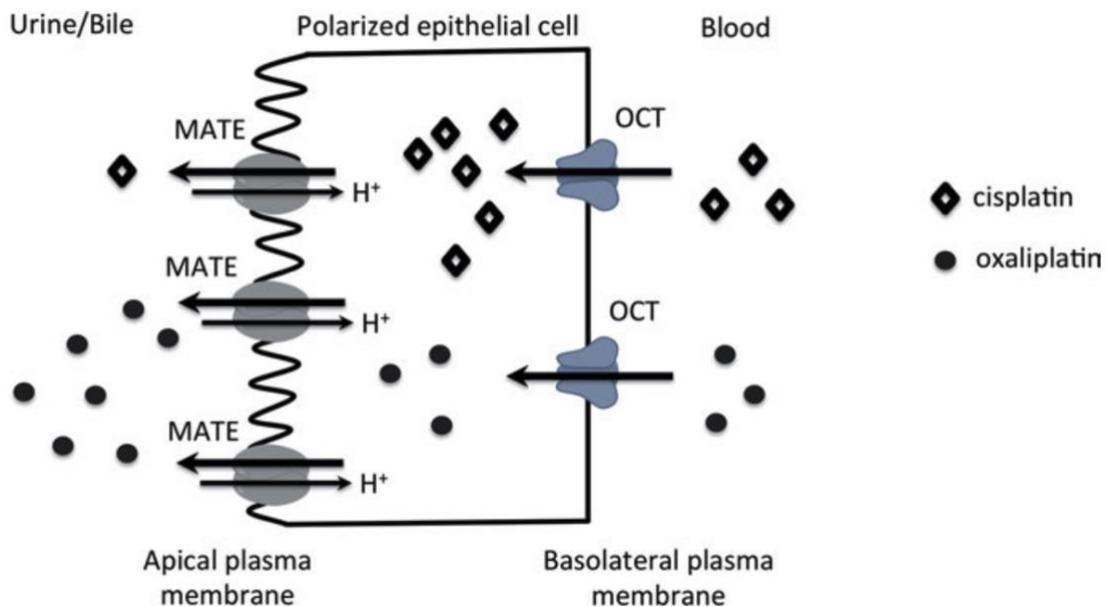
Figura 16. Procesos de transporte celular de platinos. Fuente: Adaptado de Siegel et al 2018 (151)



A diferencia de la difusión pasiva, utilizar transportadores de membrana para la captación de medicamentos ofrece oportunidades para la orientación selectiva de las células tumorales y efectos secundarios tóxicos reducidos en casos en los que el transportador se exprese preferentemente en tejidos específicos.

Es el caso de los transportadores de cationes orgánicos (OCT) y los antiportadores de extrusión de multidrogas y toxinas (MATE), ambos transportan una amplia variedad de compuestos endógenos y exógenos en órganos excretores. Estos trabajan secuencialmente en la transferencia de cationes orgánicos desde la sangre hasta la bilis o la orina (Figura 17). La selectividad diferencial entre OCTs y MATEs se relaciona con la toxicidad de los medicamentos, especialmente en agentes de platino, justificando por qué algunos son nefrotóxicos y otros no (153).

Figura 17. Captación diferencial de cisplatino y oxaliplatino por OCTs y MATEs desde la sangre hacia la orina y bilis. Fuente: Adaptado de Siegel et al 2018 (151)



Durante mucho tiempo, se asoció la toxicidad renal al cisplatino, pero los mecanismos moleculares subyacentes se elucidaron con el descubrimiento de los OCT. La eliminación genética de OCT1 y OCT2 en modelos animales disminuyó la nefrotoxicidad, confirmando su participación en la captación de cisplatino(154).

Asimismo, se reconoce ampliamente que los MATE son clave al transferir cationes orgánicos hacia la bilis y la orina, proporcionando protección celular. Experimentos con ratones con delección genética de MATE respaldan esta afirmación al aumentar la incidencia de nefrotoxicidad. La distribución tisular de los subtipos de MATE varía entre especies, y su expresión diferencial ocurre en diversos órganos como riñón, hígado, corazón y músculo esquelético (155).

Se han reportado resultados contradictorios sobre la captación de cisplatino por MATE. El subtipo MATE2-K muestra una buena especificidad de sustrato, siendo el oxaliplatino fácilmente expulsada del interior celular por este transportador, a diferencia del cisplatino. Esta especificidad por el tipo de platino, combinada con la localización de MATE2-K a nivel renal, sugiere que la nefrotoxicidad diferencial entre oxaliplatino y cisplatino se debe a su interacción con OCT2 y MATE2-K, facilitando el transportador MATE2-K la eliminación específica de oxaliplatino a nivel renal. Considerando esto, si un complejo de platino interactúa solo con OCT2, como en el caso del cisplatino, es probable que provoque efectos secundarios tóxicos debido a su acumulación en el interior de las células renales (Figura 17)(156).

INDICACIONES DE USO APROBADAS EN ESPAÑA

El cisplatino está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico o avanzado ya sometidos a cirugía y/o radioterapia en combinación con otros antineoplásicos en cáncer testicular, ovario, aunque también se podría usar en monoterapia en tumores refractarios a quimioterapia estándar y que no hayan sido previamente tratados con este platino; vejiga si se trata de un tumor de células transicionales, cérvix, células escamosas de cabeza y

cuello, pulmón microcítico y no microcítico. Por último, se contempla su uso asociado a radioterapia en carcinoma cervical en fases curativas de la enfermedad (137).

El cisplatino sigue siendo una molécula fascinante en la vanguardia de la investigación (como por ejemplo internalizado en el interior de membranas procedentes de células CAR-T) y se continúan explorando futuras indicaciones para este fármaco en el campo de la terapia contra el cáncer (157).

Oxaliplatino en combinación con 5-FU y ácido folínico (AF) está indicado en tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III tras resección completa del tumor primario y en colorrectal metastásico (139).

Por tanto, en España, ninguno de los dos platinos comúnmente utilizados en el tratamiento avanzado del cáncer esofagogástrico, que constituyen la piedra angular de la quimioterapia para este tipo de tumor, cuenta con la aprobación de uso correspondiente.

Como contraindicaciones destacadas de ambos, el oxaliplatino lo está si existe mielosupresión inicial, neuropatía periférica sensitiva con deterioro funcional, insuficiencia renal grave con un aclaramiento renal menor a 30 ml/min, entre otras. Además, se debe suspender si hay aparición de toxicidad pulmonar (139). El cisplatino está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min, mielosupresión o deterioro auditivo preexistente, entre otras (137).

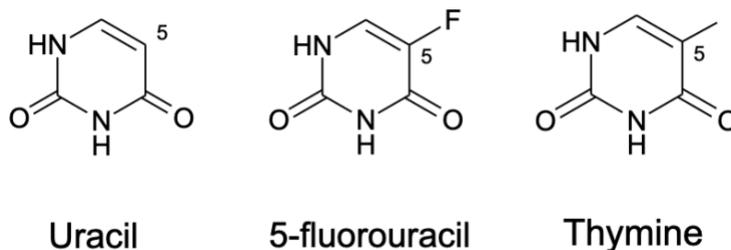
1.8. FLUOROPYRIMIDINAS EN CÁNCER GÁSTRICO

1.8.1. HISTORIA DEL GRUPO

El diseño del 5-FU fue el punto de partida del grupo de antineoplásicos denominados fluoropirimidinas, todas ellas clasificadas como antimetabolitos y ampliamente usadas en oncología. El desarrollo de esta molécula no fue fortuito como en el caso de los platinos, sino que fue consecuencia de un estudio exhaustivo de la bioquímica de las células tumorales.

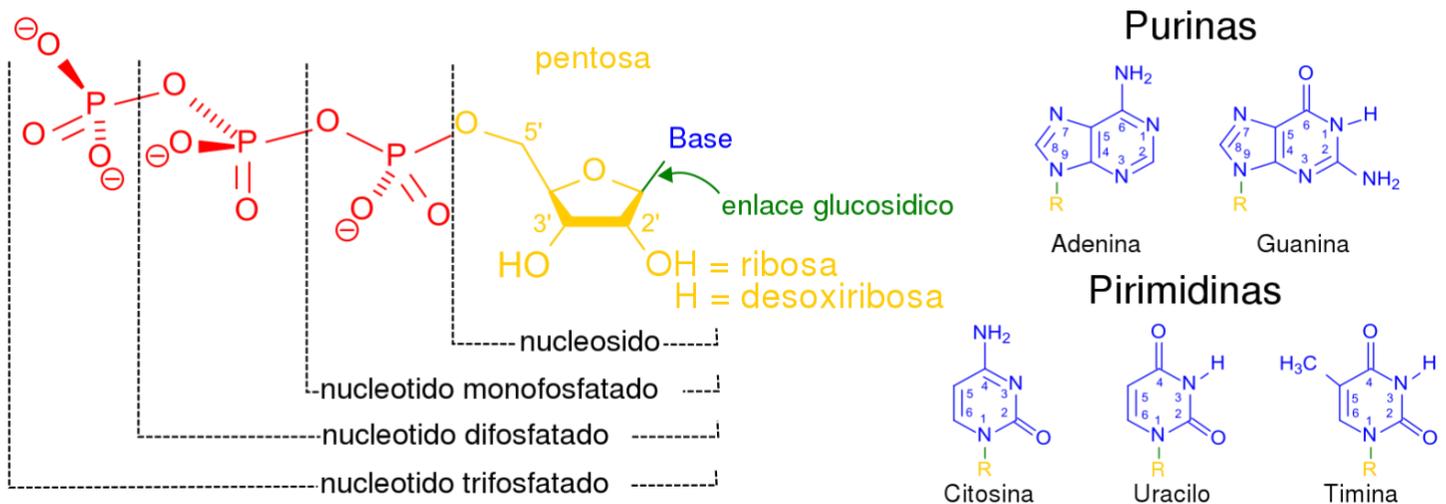
Su desarrollo se basó en la observación de que los hepatomas en ratas consumían uracilo a una tasa superior que los tejidos normales, lo que indicaba que el metabolismo del uracilo podría ser un blanco antitumoral significativo (158). Se planteó la hipótesis de que al introducir un análogo de uracilo que inhibiera la síntesis de ácidos nucleicos, se podría interferir en el crecimiento celular, especialmente en células cancerosas de rápido crecimiento (Figura 18) (159).

Figura 18. Estructura química del uracilo, 5-fluorouracilo y timina.



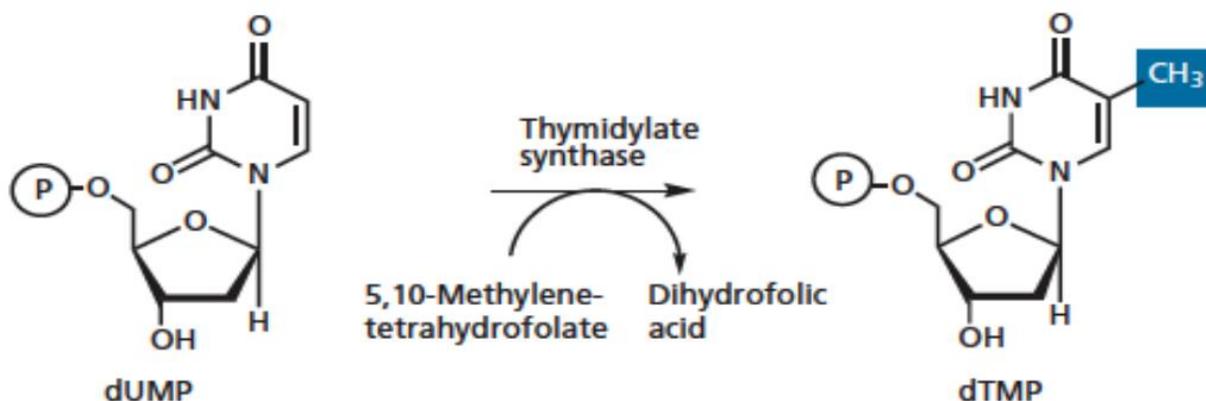
Los ácidos nucleicos son macromoléculas biológicas esenciales, polímeros lineales formados por la unión de monómeros llamados nucleótidos. Los nucleótidos, a su vez, están compuestos por tres componentes principales: un azúcar de cinco carbonos (ribosa en el caso del ARN y desoxirribosa en el caso del ADN), un grupo fosfato y una base nitrogenada (Figura 19).

Figura 19. Estructura de los nucleótidos y nucleósidos, Fuente: Adaptado de Nucleotides_1, svg: Boris (PNG), SVG by Sjeferivative work: Huhsunqu, CC BY 3.0, via Wikimedia Commons



Las bases nitrogenadas pueden ser pirimidínicas (adenina y guanina) o púricas (citosina, timina y uracilo). La síntesis de desoxitimidina trifosfato (dTTP) a través de la vía *de novo* implica una serie de pasos complejos que comienzan con la formación de desoxiuridina difosfato (dUDP), que luego se convierte en desoxiruridina monofosfato (dUMP). Para que dUMP se convierta en desoxitimidina monofosfato (dTMP), se requiere la participación de un derivado de tetrahidrofolato y la enzima timidilato sintasa (THF y TYMS, respectivamente) (figura 20).

Figura 20. Reacción catalizada por la TYMS: sustitución de un grupo H del dUMP en posición 5 por un grupo metilo para formar dTMP



Abreviaturas: dTMP, desoxitimidina monofosfato; dUMP, desoxiuridina monofosfato

Las relaciones estructura actividad juegan un papel importante en el diseño de fármacos. En este sentido, dos aspectos que se tuvieron en cuenta a la hora del diseño del análogo del uracilo (Figura 18) fueron tanto la posición en que llevar a cabo la modificación como con qué radical realizarlo. En este sentido se eligió el flúor como sustituto del átomo de hidrógeno, por ser relativamente inocuo (160) y por sus propiedades atómicas, puesto que al poseer un radio atómico similar (el átomo de hidrógeno tiene un tamaño de 1,2 angstroms y el átomo de flúor de 1,35 angstroms) se verían minimizadas las alteraciones conformacionales del nuevo compuesto frente al uracilo y permitiría al análogo su incorporación a la ruta metabólica del uracilo.

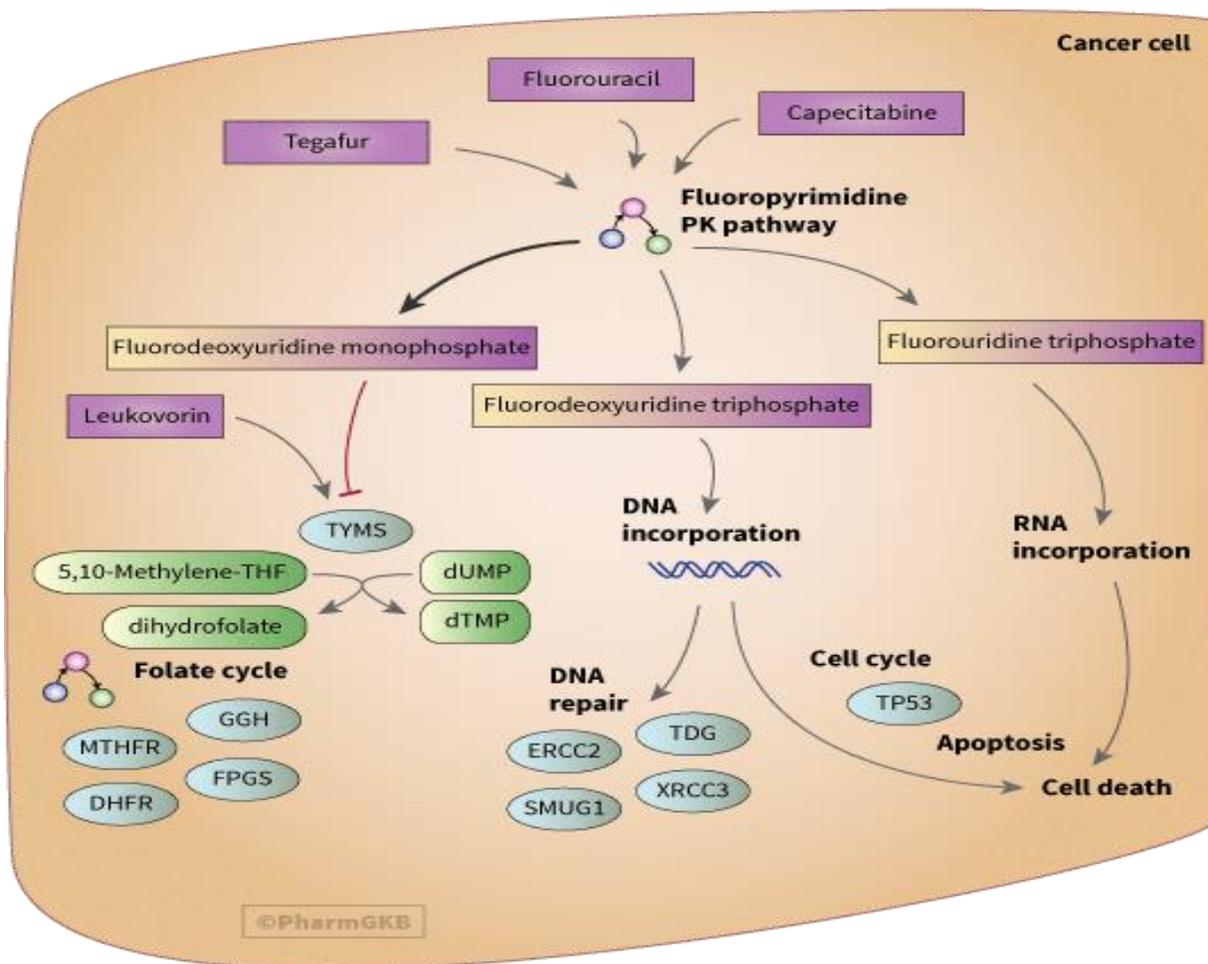
La elección de la posición 5 de la molécula de uracilo para la sustitución del átomo de hidrógeno por el de flúor, se basó en estudios bioquímicos en células de mamíferos. Dichas células requieren para la síntesis de ADN el nucleótido desoxi-timidina-5'-trifosfato (dTTP), precursor que se obtiene a partir de la 2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (dUMP) por sustitución del hidrógeno en posición '5' por un grupo metilo para formar timidina-5'-monofosfato (dTMP) y dos fosforilaciones consecutivas (figura 20). De este modo, se planteó que el enlace carbono-flúor sería más estable y tendría menor reactividad química,

lo que evitaría la sustitución del átomo de flúor por un grupo metilo en la posición '5' del análogo del uracilo, evitando la formación de dTMP y dando lugar a 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP) (161).

1.8.2. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de las fluoropirimidinas es complejo y está formado por una larga lista de reacciones encadenadas que interfieren, principalmente en la síntesis del ADN, pero también en el ARN. Brevemente, su actividad antitumoral es debida por una parte a la inhibición de la enzima timidilato sintasa (TYMS), impidiendo la correcta síntesis de los desoxinucleótidos necesarios para el proceso de replicación del ADN. Por otra parte, la actividad del 5-FU también se debería a la incorporación de sus metabolitos directamente en las moléculas de ADN y ARN produciendo un aumento de la inestabilidad de estas moléculas y a su vez un incremento en la actuación de los mecanismos de reparación de las hebras por escisión de bases, que provocaría la fragmentación del ADN y finalmente la muerte celular (Figuras 21 y 22) (162).

Figura 21. Farmacodinámica de las fluoropirimidinas, Fuente: Adaptado de Thorn, Caroline F et al. 2011 (162)



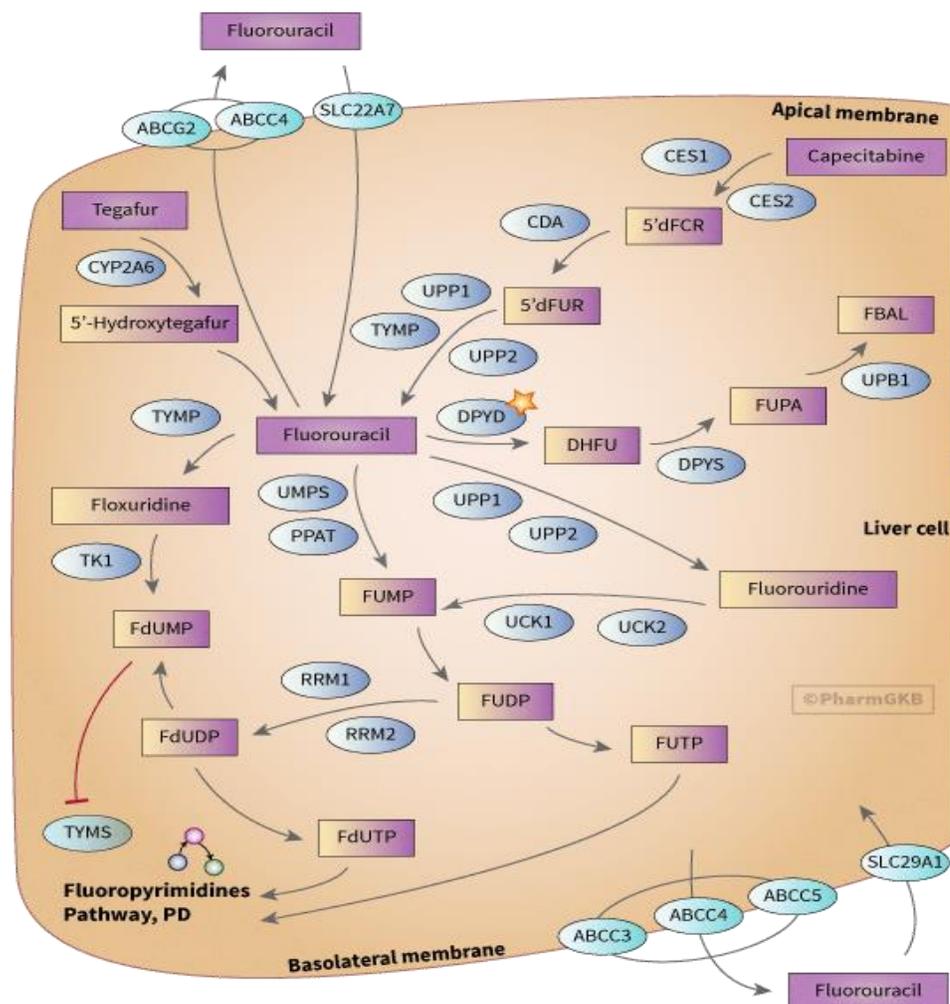
Abreviaturas: dTMP, desoxitimidina monofosfato; dUMP, desoxiuridina monofosfato; ERCC, complementación cruzada de reparación por escisión; FdUMP, monofosfato de fluorodesoxiuridina;; FPGS, folilpoliglutamato sintasa; GGH, Gammaglutamil hidrolasa; MTHFR, metilentetrahidrofolato reductasa; PK, farmacocinética; SMUG1, ADN glicosilasa monofuncional uracilo selectiva de cadena sencilla 1; TDG, timidina ADN glicosilasa; TYMS, timidilato sintasa; Tp53, proteína tumoral proteína tumoral p53; XRCC3, proteína de reparación de ADN XRCC3.

Tras la administración intravenosa de 5-FU, éste se incorpora al tejido tumoral utilizando diversos transportadores donde las enzimas TYMS y timidina quinasa (TK) sintetizan el principal metabolito activo, la fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP). Este sustrato es el que lleva a cabo la inhibición de la TYMS que es un enzima crucial en la síntesis de las bases nitrogenadas y del ciclo del folato. Otros metabolitos en los que puede transformarse son 5-fluorouridina monofosfato (FUMP) que mediante dos fosforilaciones consecutivas puede dar lugar a otro compuesto activo derivado, la fluorouridina trifosfato (FUTP) o fluorodeoxiuridina difosfato (FdUDP) tras ser reducido por el ribonucleótido reductasas (RRM1 y RRM2). Tanto FUTP como FdUDP se pueden incorporar a las hebras de ARN y ADN respectivamente, esta interferencia da lugar, en última instancia, a la muerte celular (Figura 21) (162,163).

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, estudios clínicos como el de *Hill et al*, y *Wadler et al*. (164,165) emplearon combinaciones de 5-FU en bolo (administración intravenosa de corta duración) y perfusión continua con resultados muy superiores en comparación a la administración de un único de estos dos métodos de administración. Este sinergismo llevó a describir el 5-FU como un fármaco con naturaleza dual, de tal manera que la forma de administración influía en la formación de uno u otro metabolito activo y finalmente en el mecanismo de acción del fármaco.

Estudios posteriores mostraron que la toxicidad de cada modo de administración era distinta, la administración intravenosa de corta duración daba lugar a una mayor incidencia de leucopenia, mucositis y diarrea, mientras que los esquemas administrados en infusión continúan mayor estomatitis y dermatitis (166). Tampoco existía resistencia cruzada, así en estudios con cultivos celulares de adenocarcinoma de colon humano se vio que aquellas células resistentes a 5-FU en bolo eran sensibles a la exposición prolongada de esta fluoropirimidina (167).

Figura 22. Farmacocinética de las fluoropirimidinas, Fuente: Adaptado de Thorn, Caroline F et al. 2011 (162)



Abreviaturas: 5'-dFCR, 5'-desoxi-5-fluorocitidina; 5'-dFUR, 5'-desoxi-5-fluorouridina; 5-FU, 5-fluorouracilo; ABCC, casete de unión a ATP, subfamilia C; CDA, citidina desaminasa; CES, carboxilesterasa; DHFU, dihidrofluorouracilo; DPYD, dihidropirimidina deshidrogenasa; DPYS, dihidropirimidinasa; FBAL, fluoro-β-alanina; FdUDP, fluorodesoxiuridina difosfato de fluorodesoxiuridina; FdUMP, monofosfato de fluorodesoxiuridina; FdUTP, trifosfato de fluorodesoxiuridinatrifosfato; FUDP, difosfato de fluorouridina; FUDR, fluorodesoxiuridina; FUMP, monofosfato de fluorouridina; FUPA, fluoro-β-ureidopropionato; FUR, fluoruridina; FUTP, fluorouridina trifosfato; PD, farmacodinámica; PPAT, fosforibosil pirofosfato amidotransferasa; RRM, ribonucleótido reductasa M; TK1, timidina cinasa 1; Tp53, proteína tumoral proteína tumoral p53; TYMP, timidilato fosforilasa; TYMS, timidilato sintasa; UCK, uridina-citidina cinasa; UMPS, uridina monofosfato sintasa; UPB1, β-ureidopropionasa 1; UPP, uridina fosforilasa.

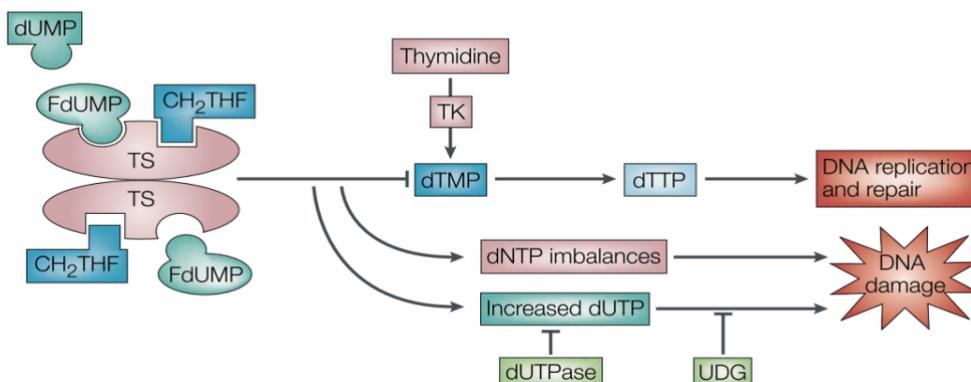
Los estudios de *Sobrero et al (1997)* mostraron que se requieren niveles plasmáticos elevados, alcanzados tras la administración intravenosa directa, pero no durante la perfusión continua, para que se manifiesten los efectos de la incorporación de la fluouridina trifosfato (FUTP) al ARN; mientras que la inhibición de la TYMS prevalece cuando 5-FU se administra como perfusión continua al formarse en mayor medida FdUMP (166).

1.8.3. INHIBICIÓN DE LA TIMIDILATO SINTASA Y PAPEL DEL LEUCOVORIN

El FdUMP forma un complejo covalente con la TYMS (168) e impide la unión y conversión del dUMP en dTMP, necesario para la síntesis de pirimidina y ADN, y bloquea la conversión simultánea de 5,10-metilentetrahidrofolato (CH_2THF) en dihidrofolato, un componente clave de la vía del folato que recicla los grupos metilo y sintetiza la metionina (Figura 23).

El complejo de FdUMP y TYMS se estabiliza con la coadministración de análogos del folato como el leucovorin. El papel del leucovorin (5'-formiltetrahidrofolato) en los esquemas que incluyen 5-FU es ampliar la concentración intracelular de CH_2THF , es decir, el depósito intracelular de folatos, lo que se ha visto que aumenta tanto *in vitro* como *in vivo* la actividad del 5-FU. Un metaanálisis de cáncer colorrectal avanzado demostró que el 5-FU asociado a leucovorin generaba tasas de respuesta significativamente superiores en comparación con el 5-FU en bolo como agente único (23% frente al 11%); sin embargo, esto no se tradujo en una mejora de la SG (168).

Figura 23. Inhibición de la TYMS (en el esquema TS), Fuente: Adaptado de Longley, Daniel B et al. 2003 (163)



Abreviaturas: TS (o TYMS), timidilato sintetasa; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; dTMP; monofosfato de desoxitimidina; CH₂THF, 5,10-metileno tetrahidrofolato; FdUMP; monofosfato de fluorodesoxiuridina; dNTP, desoxinucleótidos; dUTP, desoxiuridina trifosfato; dUTPase, pirofosfatasa dUTPasa; UDG, uracil-ADN glicosilasa; TK, timidina quinasa.

1.8.4. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Otros aspectos que intervienen a la actividad de 5-FU son la expresión de la gamma-glutamyl hidrolasa (GGH) y de la sintasa de folilpoliglutamato (FPGS). Se ha demostrado que ambas predicen la potenciación de la toxicidad del 5-FU por el leucovorin en células humanas de cáncer de colon in vitro puesto que afectan a los niveles de folato reducido (169). Estos hallazgos en cáncer colorrectal se confirmaron posteriormente en cáncer gástrico avanzado.

La disponibilidad del folato también puede estar afectada por la expresión del dihidrofolato reductasa (DHFR), se ha visto que su expresión está alterada en las células tumorales en comparación con las células normales (170) y aunque no es una diana directa para las fluoropirimidinas como lo es para el metotrexato, puede afectar a su farmacodinámica.

El fenotipo del tumor también puede ser importante con respecto al folato y a la metilación de esta vía. Las islas CpG suponen el 40% de los promotores de los genes de los

mamíferos y se denominan así por la gran cantidad de pares citosina y guanosina enlazados por fosfatos, de ahí que se simbolicen con una “p”. Estas regiones están desmetiladas si los genes se expresan y metilados si su expresión está inhibida o inactivada (171). Así, el fenotipo metilador de la isla CpG del cáncer colorrectal, en el que los promotores de los genes están hipermetilados, se ha asociado con resultados positivos para los tratamientos basados en el 5-fluorouracilo (172).

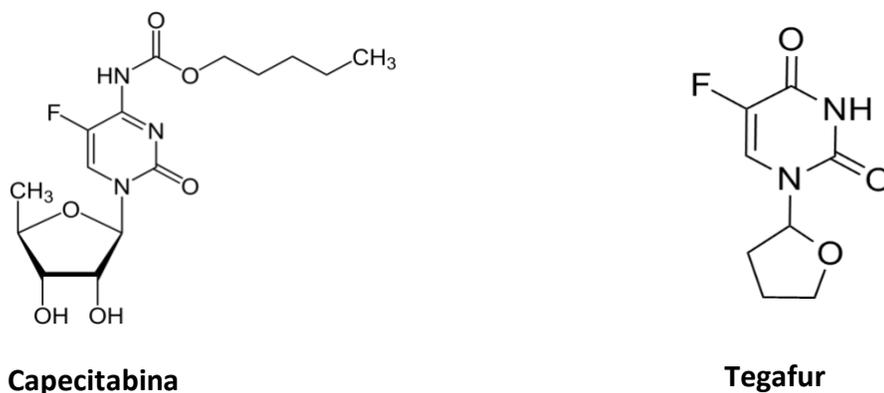
Por último, hay cierto debate sobre si el daño al ADN causado por la incorporación de dUTP o FdUTP a éste, es la causa de la citotoxicidad de las fluoropirimidinas. Tanto si se trata de la incorporación de uracilo como de 5-FU en el ADN, el daño resultante se produce debido al aumento de la reparación de la escisión de bases que provoca la fragmentación del ADN y, en última instancia, la muerte celular (173).

1.8.5. DERIVADOS DEL 5-FU DE ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL

Tanto tegafur como capecitabina, derivados vía oral del 5-FU, requieren de una biotransformación previa, son los denominados profármacos (Figura 24). Ambos están comercializados en España, aunque sólo la capecitabina puede ser equiparable al 5-FU en términos de uso frecuente. El S-1 es un medicamento no comercializado en España, pero sí en Asia donde su uso es habitual. S-1 combina tegafur con gimeracilo, un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa para evitar la degradación del 5-FU por el organismo, y con oteracilo, un inhibidor de la orotato fosforribosiltransferasa que reduce la actividad del 5-FU en la mucosa gastrointestinal normal (174).

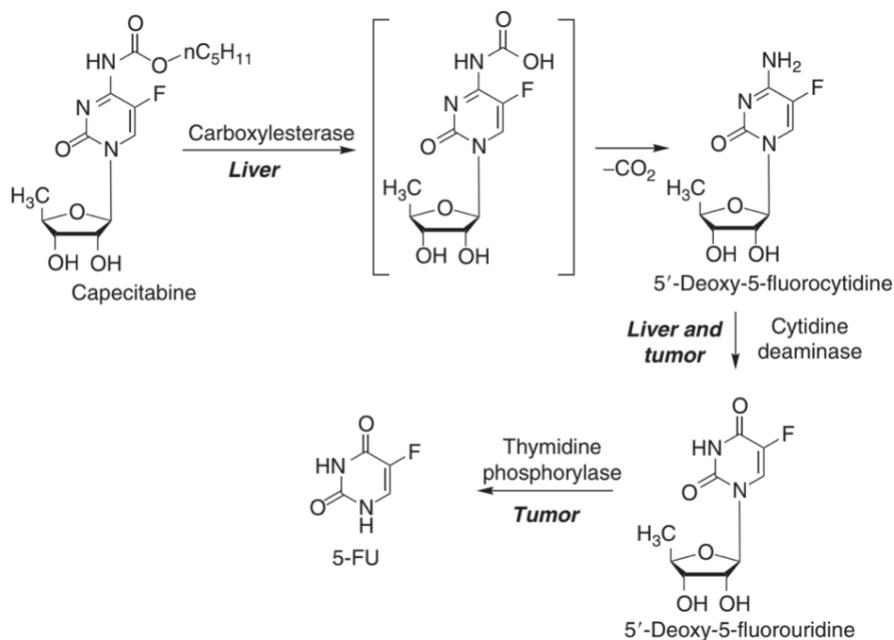
La capecitabina es una forma carbamato de fluoropirimidina que se administra por vía oral y se activa tras una triple reacción enzimática (figura 25) que se inicia en las células hepáticas y termina en las células tumorales.

Figura 24. Estructura química de capecitabina y tegafur



La enzima que cataliza la conversión final a 5-FU, la TYMP (timidina fosforilasa), está presente tanto en tejidos tumorales como en tejidos sanos, aunque habitualmente a niveles más bajos en estos últimos (175). El tegafur se activa a nivel hepático por acción del CYP2A6 formando 5-hidroxitegafur que espontáneamente da lugar a 5-FU (176).

Figura 25. Bioactivación de capecitabina. Fuente: Adaptado de Avendaño et al. 2015 (177)



1.8.6. INDICACIONES DE USO APROBADAS EN ESPAÑA

5-FU y capecitabina tienen indicación según ficha técnica para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, en el caso de capecitabina se recoge que será en régimen combinado con platino, sin especificar cuál (175,178).

1.8.7. PERFIL DE TOXICIDAD

En la tabla 5 se recogen las reacciones adversas clasificadas como muy frecuentes, aquellas que aparecen en más de 1 de cada 10 pacientes, mencionadas en las respectivas fichas técnicas de capecitabina (175) y 5-FU (178)

En general, la capecitabina es considerada un derivado con mejor perfil de seguridad que 5-FU, con menor incidencia de vómitos, estomatitis y neutropenia, pero con mayores tasas de síndrome mano-pie (62).

Por otro lado, y al igual que ocurre con el mecanismo de acción, el perfil de toxicidades del 5-FU puede variar según el tipo de administración. Un metaanálisis que comparó 5-FU en bolo frente a infusión mostró que la toxicidad hematológica grado 3 y 4, especialmente neutropenia, era hasta siete veces más habitual en pacientes que recibieron bolo. El riesgo de desarrollar diarrea grave, náuseas, vómitos y estomatitis fue el mismo en ambos grupos y el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fue menor con la infusión continua (179).

Tabla 5. Perfil de toxicidad comparado de 5-FU y capecitabina.

	5-Fluorouracilo	Capecitabina
Infecciones e infestaciones	Infecciones	---
Trastornos del sistema inmunológico	Broncoespasmo, inmunodepresión con un mayor riesgo de infección,	---
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia	Anorexia
Trastornos cardíacos	Anomalías isquémicas en el ECG	---
Trastornos gastrointestinales	Mucositis (estomatitis, esofagitis, faringitis, proctitis), anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos,	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Retraso en la cicatrización de heridas, epistaxis, malestar, debilidad, fatiga	Fatiga, Astenia

1.8.8. FLUOROPIRIMIDINAS Y FARMACOGENÉTICA

En los últimos años se ha puesto en conocimiento de la comunidad científica que algunos polimorfismos de los genes implicados en el metabolismo de las fluoropirimidinas están fuertemente asociados con el riesgo de toxicidad severa, especialmente en el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) que codifica para la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de este enzima es la fase limitante de la velocidad del catabolismo de 5-FU y análogos ya mencionados. Su actividad enzimática da lugar al 80-85 % del aclaramiento catabólico del fármaco.

La importancia de este enzima se pone de manifiesto en la interacción con brivudina, un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes (180). El uso concomitante de 5-FU y sus análogos, incluyendo los de administración tópica, está contraindicado debido a que el bromovinil uracilo, principal metabolito de la brivudina, inhibe irreversiblemente la DPD provocando aumento en la toxicidad del 5-FU y potencialmente la muerte. Es por ello que la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) emitió alertas y recordatorios de esta interacción farmacológica, conocida, pero que todavía sigue siendo motivo de notificación a el sistema de Farmacovigilancia (181).

La deficiencia completa de la actividad de DPYD es muy rara, estimada del 0,01% al 0,5% de individuos caucásicos; la deficiencia parcial se ha estimado entre el 3% y el 8% de la población caucásica (182).

A consecuencia de ello, la AEMPS publicó en 2020 una nota de seguridad recomendando la realización de pruebas de genotipo y/o fenotipo antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas. Además, añade que en el caso de 5-fluorouracilo, la monitorización de los niveles plasmáticos cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos y reducir su toxicidad (183).

2. JUSTIFICACIÓN

Los ensayos clínicos gozan de una elevada validez interna, es decir, en gran medida las diferencias encontradas entre los grupos aleatorizados son resultado de la intervención evaluada. Por el contrario, en más ocasiones de lo deseable, la validez externa es limitada y en consecuencia la capacidad de extrapolar los resultados obtenidos en estos estudios a la práctica clínica está condicionada por factores de confusión que pudieron no considerarse en el ensayo clínico.

Por este motivo uno de los mayores retos a los que se enfrentan los clínicos a diario es aplicar las novedades terapéuticas desarrolladas a sus propios pacientes. Se plantea la posibilidad de que el beneficio y la tolerancia obtenidos en ensayos clínicos sea distinto al que obtendremos en práctica clínica real. Las discrepancias pueden deberse a los propios pacientes: los ensayos clínicos utilizan numerosos criterios de inclusión y exclusión estrictos seleccionando así a pacientes ideales, es decir, con buen estado general, de edad media y sin comorbilidades importantes como puede ser insuficiencia hepática o renal que distan de los pacientes habituales en práctica clínica.

A modo de ejemplo, en práctica clínica real es habitual que existan variaciones en la intensidad de dosis acumulada empleada debido a reducciones de dosis o interrupciones del tratamiento por toxicidad que son más comunes que las descritas en ensayos clínicos. Es el caso de la toxicidad neurológica por platinos que habitualmente obliga a disminuir e incluso a detener el tratamiento. En los ensayos clínicos también se pueden presentar estas situaciones, aunque la inclusión de pacientes seleccionados puede justificar la mejor tolerancia de estos al esquema terapéutico.

Por todo lo anterior, los datos de vida real se posicionan como un método de validación externa de los ensayos clínicos realizados en población seleccionada (184).

Los estudios en vida real son útiles también para *llenar* ciertos vacíos de evidencia, algunas preguntas que surgen en el momento de tratar a los pacientes que no han sido planteadas en ensayos clínicos. Es el caso de la falta de comparaciones directas entre

esquemas habituales en primera línea de cáncer gástrico avanzado, lo que impide posicionarlos en base a criterios de toxicidad y efectividad (55).

En los últimos años se han publicados varios ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer esofagogástrico avanzado HER2 negativo con inmunoterapia asociada a quimioterapia, ninguno de ellos ha podido establecer con qué esquema se debería asociar nivolumab y pembrolizumab (94–96). Es necesario conocer las diferencias entre cisplatino y oxaliplatino y entre 5-FU y capecitabina para poder individualizar el esquema según el perfil del paciente y cáncer.

3. HIPÓTESIS

La hipótesis que justifica este estudio es el hecho de que los esquemas utilizados en práctica clínica real pueden conducirnos a resultados en efectividad y toxicidad distintos a los obtenidos en ensayos clínicos.

Se espera hacer un análisis comparativo de efectividad entre esquemas de quimioterapia no enfrentados previamente en ensayos clínicos y obtener SLP y SG similares.

Se espera analizar exhaustivamente la toxicidad de cada esquema y describir las diferencias encontradas en base al platino y fluoropirimidina empleado. Este perfil de toxicidades podría ayudar en la elección de uno u otro esquema en el contexto de una patología sin un claro régimen de quimioterapia estándar.

La relevancia de las conclusiones que obtengamos en este estudio se debe a la amplia muestra obtenida de pacientes con una patología muy concreta (cáncer esofagogástrico avanzado HER2 negativo) pertenecientes a diferentes hospitales de la geografía española; y a que son aplicables en la actividad asistencial ya que son datos de pacientes no seleccionados de práctica clínica real.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la efectividad y toxicidad del tratamiento en primera línea en pacientes con adenocarcinoma de esófago distal, unión gastroesofágica y estómago HER2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico atendiendo al tipo de platino (oxaliplatino o cisplatino) y la fluoropirimidina (capecitabina o 5-FU) recibido.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Realizar un análisis descriptivo de las características basales de los pacientes con adenocarcinoma de esófago distal, unión gastroesofágica y estómago HER2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico tratados con una primera línea terapéutica basada en platino y fluoropirimidina.
2. Estudiar las preferencias en el uso de esquema de tratamiento en primera línea en la práctica clínica habitual, la intensidad, duración y motivo de suspensión del tratamiento.
3. Analizar y comparar la toxicidad de los esquemas de tratamiento quimioterápico según el platino y la fluoropirimidina usados.
4. Determinar la presencia de variables pronóstico y predictivas que permiten clasificar a los pacientes en función de su SLP y SG.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1.1. TIPO DE ESTUDIO

Los datos para la elaboración de esta tesis doctoral se han obtenido del registro de cáncer gastroesofágico AGAMENON-SEOM, estudio promovido por el Grupo de Evaluación de Resultados y Práctica Clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Se trata de un estudio observacional, sin intervención, multicéntrico y ambispectivo. Patrocinado por los propios investigadores.

La inclusión de casos se inició en 2014 de manera retrospectiva, casos de 2008 a 2013, y prospectiva, de 2014 en adelante.

El estudio ha sido clasificado como posautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP), código de estudio: SP-EPA: EFG-AGA-2014-01. El documento de clasificación y aprobación se encuentra en el anexo 1.

Se ha obtenido la aprobación en los comités éticos de investigación de los centros participantes en el registro (anexo 2).

5.1.2. CENTROS PARTICIPANTES

El registro cuenta con casos de 40 hospitales españoles, un trabajo en equipo de los servicios de oncología médica y farmacia hospitalaria. Están representadas casi todas las Comunidades Autónomas de España, el listado completo de centros participantes está en el anexo 3.

5.1.3. PERIODO DE OBSERVACIÓN

El período de observación fue hasta la fecha de último seguimiento, que coincide con el deceso en caso de haberse producido, y que en todo caso deberá tener una duración de seguimiento mínima de 3 meses o hasta el fallecimiento en caso de haberse producido antes. Los pacientes incluidos fueron tratados entre los años 2008 y 2021.

5.1.4. FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO

La información es extraída de manera retrospectiva de los registros en la historia clínica y las exploraciones y pruebas complementarias disponibles en cada centro.

5.1.5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

La participación del paciente en el estudio es voluntaria tras firmar consentimiento informado por escrito y no afecta a la decisión sobre su manejo. El formulario de consentimiento informado se encuentra en el anexo 4 y la exención de consentimiento informado en el anexo 5.

5.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población general registrada en la base de datos de AGAMENON-SEOM incluye pacientes con adenocarcinoma de esófago distal, unión gastroesofágica y estómago metastásico confirmado histológicamente, que hayan recibido al menos un ciclo de poliquimioterapia.

5.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente adulto (18 años o más), diagnosticado de adenocarcinoma de esófago distal, unión gastroesofágica o estómago metastásico incluyendo todos los subtipos histológicos, sin sobreexpresión de HER2.
- El paciente debe haber recibido al menos 1 ciclo de quimioterapia en primera línea de tratamiento.
- Debe haber recibido quimioterapia con un esquema basado en la combinación de un fármaco de la familia de los platinos (cisplatino u oxaliplatino) y un fármaco de la familia de las fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina).
- Seguimiento de al menos 3 meses con información clínica, respuesta tumoral objetiva con TC y analítica disponible en el centro durante dicho período, quedando eximidos los pacientes con muerte precoz por cualquier causa que sí son incluíbles.

5.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente incluido en un ensayo clínico en primera línea.
- Paciente del que, por cualquier motivo, no se pueda conocer u obtener la información necesaria para cumplimentar la base de recogida de datos.
- Paciente en el que, por cualquier causa distinta al fallecimiento, se haya finalizado el seguimiento antes de 3 meses desde el primer ciclo de poliquimioterapia.
- Paciente que no otorgue su consentimiento informado por escrito o adquiera su derecho de rectificación y revocación.
- Paciente tratado con un esquema basado en tres fármacos o basado en dos fármacos distintos a los mencionados en los criterios de inclusión.

5.3. TRATAMIENTO

Todos los pacientes recibieron poliquimioterapia en primera línea. Los esquemas de quimioterapia fueron aquellos administrados en cada centro a criterio del investigador. El esquema de quimioterapia, la intensidad de dosis y el número de ciclos fueron elegidos a discreción del oncólogo médico. Se incluyeron en este estudio pacientes tratados con las siguientes combinaciones de platino y fluoropirimidina:

- **FOLFOX6** (5-FU bolo, 5-FU perfusión continua, leucovorin, oxaliplatino): Oxaliplatino 85 mg/m² día 1, leucovorin 400 mg/m² día 1, 5-FU en bolo 400 mg/m² día 1, 5-FU 2400 mg/m² en perfusión continua durante 46 horas cada 2 semanas.
- **FP** (5-FU y cisplatino cada 3 o 4 semanas):
 - i. **FP3w** (5-FU, cisplatino cada 3 semanas): Cisplatino 75 mg/m² día 1, 5-fluorouracilo 750 mg/m² en perfusión continua durante 24 horas de los días 1 a 5 del ciclo cada 3 semanas.
 - ii. **FP4w** (5-FU, cisplatino cada 4 semanas FU): Cisplatino 100 mg/m² día 1, 5-fluorouracilo 1000 mg/m² en perfusión continua durante 24 horas de los días 1 a 5 del ciclo cada 4 semanas.
- **CAPOX** (capecitabina y oxaliplatino): Oxaliplatino 130 mg/m² día 1, capecitabina 1000 mg/m²/12h del día 1 al 14 del ciclo cada 3 semanas.
- **CP** (capecitabina y cisplatino): Cisplatino 85 mg/m² el día 1, capecitabina 1000 mg/m²/12h los días 1 a 24 del ciclo cada 3 semanas.

FP3w y FP4w fueron considerados como una única entidad (FP) para facilitar la evaluación y exposición de resultados. Los esquemas FUOX modificado, FLO y CAPOX bisemanal modificado, se excluyeron del análisis por ser esquemas no estándar, minoritarios y actualmente no vigentes.

5.3.1. INTENSIDAD DE DOSIS RECIBIDA

En nuestro estudio se definió la intensidad de dosis de cada quimioterápico como el cociente entre la dosis recibida (mg) de cada fármaco en los primeros 6 meses de tratamiento entre la dosis planificada (mg) según el esquema correspondiente en ese mismo periodo. La intensidad de dosis relativa (RDI, por sus siglas en inglés) se cuantificó en porcentajes, definida como la intensidad de la dosis administrada (cantidad de fármaco por unidad de tiempo, expresada en mg/m² por semana) en relación con la dosis planificada para cada régimen.

5.4. VARIABLES

Los patrones diagnósticos y terapéuticos fueron los implementados según la práctica clínica de cada centro. Las variables basales están recogidas en el anexo 6.

5.4.1. VARIABLES DESCRIPTIVAS

Se recogieron **variables descriptivas** incluyendo:

- Características basales como sexo, edad, estado general de acuerdo a la escala ECOG-PS (18).
- Características del tumor como la localización, datos patológicos, moleculares, extensión y localización de las metástasis. La clasificación según la ubicación del tumor primario se evaluó localmente como se realiza de forma rutinaria en cada centro, y no se realizó ninguna revisión centralizada.
- Datos analíticos del hemograma, bioquímica y marcadores tumorales.
- Tratamiento en primera línea, esquema, dosis, fechas.
- Motivo del oncólogo para la elección del esquema de tratamiento seleccionado y motivo de suspensión.

5.4.2. VARIABLES RESULTADO

- Tasa de respuesta tumoral por criterios RECIST 1.1 (185). La definición de la evaluación radiológica está recogida en el anexo 7. Los criterios de respuesta aplicados son los siguientes:
 - **Respuesta de las lesiones diana:**
 - Respuesta Completa (RC): Desaparición de todas las lesiones diana. Los ganglios linfáticos deben mostrar una reducción en el eje corto de <10 mm.
 - Respuesta Parcial (RP): Descenso del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana respecto a la suma inicial.
 - Enfermedad Progresiva (EP): Aumento del 20% en la suma de diámetros de lesiones diana. Además, la suma debe aumentar ≥ 5 mm, y una nueva lesión es progresión.
 - Enfermedad Estable (EE): Ni RP ni EP, tomando como referencia la suma de diámetros más pequeña durante el estudio.
 - **Respuesta de las lesiones no diana:**
 - Respuesta Completa (RC): Desaparición de todas las lesiones no diana. Los ganglios deben ser no patológicos, tamaño <10 mm en el eje corto.
 - Sin RC/Sin EP: Persistencia de ≥ 1 o varias lesiones no diana que no alcancen el punto de 'progresión inequívoca'.
 - Enfermedad Progresiva (EP): Progresión inequívoca de lesiones no diana existentes.

En este contexto, se define la tasa de respuesta objetiva (a partir de ahora, ORR, por sus siglas en inglés) como la proporción de pacientes que presentan una respuesta parcial o completa al tratamiento; no incluye la enfermedad estable.

Por otro lado, se define la tasa de control de la enfermedad (a partir de ahora, DCR, por sus siglas en inglés) como el porcentaje de pacientes que han logrado una respuesta completa, una respuesta parcial o enfermedad estable al tratamiento.

- SLP, definida como el intervalo de tiempo desde el inicio de primera línea hasta la progresión por criterios RECIST 1.1(185), la muerte o el último seguimiento; censurando a los sujetos sin ningún evento en el último seguimiento.
- SG, se definió como el tiempo desde el inicio de la primera línea hasta el fallecimiento por cualquier causa; censurando a los sujetos vivos en el último seguimiento.
- Toxicidad de acuerdo a los Criterios de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE) v4.0.

5.4.3. FACTORES PRONÓSTICOS

Las covariables para nuestro modelo multivariante de riesgo proporcionales de Cox fueron seleccionadas basándose en factores considerados previamente en estudios del registro AGAMENON-SEOM (186,187). Incluimos de todas las variables basales recogidas en nuestro registro las siguientes:

- Edad
- Sexo
- ECOG-PS
- Localización del tumor primario
- Subtipo de Lauren
- Grado histológico
- Número de localizaciones metastásicas
- Presencia de ascitis
- Presencia de metástasis óseas
- Albúmina basal
- Ratio neutrófilo-linfocito (NLR)
- Cardiopatía crónica previa
- Comorbilidades de Charlson
- Esquema de quimioterapia empleado

5.5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó de acuerdo con las guías de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de todas las Comunidades Autónomas y hospitales participantes, siendo el comité del Principado de Asturias el de referencia con número de aprobación 2020,342, 22/09/2020 (anexo 2).

Fue clasificado como un estudio observacional no postautorización (no-EPA) por la AEMPS el 10 junio de 2022 (anexo 1).

5.5.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Toda la información relativa al paciente fue tratada de forma estrictamente confidencial. El paciente sólo era identificado por un número. 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).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Principado de Asturias que actuó como comité de referencia nacional y por cada uno de los comités locales de cada centro participante.

5.5.2. EVALUACIÓN RIESGO-BENEFICIO

Puesto que se trata de un estudio epidemiológico y observacional, el presente estudio no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados al no suponer ningún cambio en el enfoque y manejo al que se someterían siguiendo la práctica clínica habitual.

5.5.3. HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

Todos los participantes aún vivos en el momento de la recopilación de datos proporcionaron el consentimiento informado por escrito hasta el 21 de marzo de 2021 (modelo de formulario de consentimiento en anexo 4). A partir del 22 de marzo de 2021, el consentimiento se eximió al tratarse de un registro poblacional con casos retrospectivos de una patología en la que muchos pacientes habrán fallecido en el momento de su inclusión (anexo 5).

5.5.4. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio estos se recogieron, explotaron y publicaron anonimizados y agregados. Sólo tienen acceso a los mismos, el equipo coordinador, comité de ética de la investigación y las autoridades sanitarias pertinentes. A los datos de los pacientes de cada centro puede acceder el investigador del centro y su equipo de colaboradores.

5.5.5. INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO

El proyecto aquí planteado no interfiere en ningún caso con el manejo clínico habitual, los hábitos de tratamiento, ni el seguimiento, ya que se limita a una recogida de datos de pacientes que son tratados según la práctica clínica habitual del centro.

5.5.6. ALMACENAMIENTO DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se gestiona mediante una plataforma online segura y con control de acceso (<http://www.agamenonstudy.com/>) que dispone de múltiples herramientas y filtros para garantizar la fiabilidad y consistencia de los datos, así como minimizar datos perdidos, realizándose también monitorización telefónica y online periódica.

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se realizó acorde a los estadísticos habitualmente empleados en el ámbito de la oncología.

- Se evaluó la distribución de múltiples variables en los grupos comparados a fin de comprobar si éstas están balanceadas en la muestra analizada.
- Se realizó un análisis descriptivo, expresando las variables cuantitativas con la media y la desviación típica o mediana y percentiles. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de χ^2 .

Para el análisis de supervivencia se considera lo siguiente:

- Tiempo de supervivencia: tiempo de vida transcurrido desde que el sujeto inicia tratamiento de primera línea hasta la ocurrencia del evento de interés (muerte) o el tiempo en que se detiene el estudio.
- Censura: aquella observación en que el evento de interés no ha ocurrido al momento de terminar el periodo de observación. La censura puede ocurrir por término del estudio, pérdida de seguimiento, salida del estudio por muerte por causa ajena al estudio, o por otra razón.
- El seguimiento o periodo de observación es definido por fecha de inicio y por fecha de cierre; las fechas son diferentes para cada individuo, pues los pacientes se incorporan en momentos diferentes.

– La efectividad se midió como supervivencia calculada como el intervalo desde el inicio de la primera línea de quimioterapia hasta la muerte por cualquier causa (global, SG) o hasta la progresión o la muerte (libre de progresión, SLP). La SLP y SG se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante el estadístico de Log-Rank para evaluar diferencias en las estimaciones.

Para analizar la supervivencia, se empleó el estimador de Kaplan–Meier, método no paramétrico que considera la censura y permite visualizar la probabilidad de supervivencia a través de una curva escalonada. Se compararon distintas curvas de Kaplan–Meier utilizando el test Log-Rank (110). El test Log-Rank es un estadístico que permite comparar las distribuciones de supervivencia de dos poblaciones. Es una prueba no paramétrica que puede usarse en presencia de datos censurados. Compara las estimaciones de la función de riesgo de dos grupos en cada unidad de tiempo en que ocurre un evento. Se construye comparando el número observado y esperado de sucesos en los grupos en cada uno de esos momentos y agrupando los resultados para obtener un valor global. Es importante tener en cuenta que este método da a todos los cálculos el mismo peso, independientemente del momento en que se produce un evento.

Este test se basa en las mismas suposiciones que la curva de supervivencia de Kaplan-Meier, es decir, que la censura no está relacionada con el pronóstico, las probabilidades de supervivencia son las mismas para los sujetos reclutados al principio y al final del estudio, y los eventos ocurrieron en los momentos especificados. Las desviaciones de estas suposiciones son más importantes si se satisfacen de manera diferente en los grupos que se comparan, por ejemplo, si la censura es más probable en un grupo que en otro.

– Se hizo un análisis de intensidad de dosis de los fármacos empleados en cada esquema. Consideramos una intensidad de dosis menor al 80% en uno o ambos medicamentos como una desviación relevante de la dosis estándar planificada. Para el análisis del tiempo de tratamiento hemos considerado un periodo menor a 180 días (6 meses aproximadamente) como una reducción relevante en la administración

del esquema. Así mismo se han analizado las causas de suspensión de los esquemas evaluados en este proyecto.

– Para estudiar los factores pronósticos se utilizó el modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox cuyo objetivo es cuantificar los riesgos que afectan a la supervivencia de una población de sujetos. El modelo de Cox expresa la función de riesgo instantáneo de muerte (evento) en función del tiempo y de las diferentes variables planteadas. El modelo busca estimar la relación entre los riesgos de muerte entre grupos de individuos expuestos a factores distintos. Para ello parte de una hipótesis fundamental: que los riesgos son proporcionales. El cociente que se obtiene es independiente del tiempo. Al utilizar la regresión de Cox es necesario verificar que se cumple dicha hipótesis. Para ello es necesario comprobar que el efecto de cada factor es constante en el tiempo(188)

– Para el análisis de subgrupos se realizaron pruebas de interacción entre tratamiento y subgrupo con el objetivo de determinar formalmente si el efecto relativo del tratamiento, expresado como HR, varía entre subgrupos.

Los efectos de subgrupo se evaluaron mediante el método propuesto por *Hahn et al* (189). Este método surge en el contexto de directrices que desaconsejan la presentación de valores p en gráficos de bosque donde se representan interacciones, debido al riesgo de interpretación incorrecta e inflación del error tipo I (se produce cuando se rechaza incorrectamente una hipótesis nula verdadera) debido a comparaciones múltiples.

Asimismo, en este artículo sugieren que representar visualmente las estimaciones puntuales y sus intervalos de confianza (IC) de subgrupos mediante gráficos de bosque facilitaría una interpretación más precisa. Por lo tanto, en nuestro estudio representaremos la estimación en cada subgrupo con una región de indiferencia. La línea vertical de puntos rojos resaltaré el punto de efecto global del tratamiento (o efecto principal) para cada esquema en comparación con la referencia (en nuestro caso el esquema CP). El área sombreada en gris representará la "zona de indiferencia" para el efecto global del

tratamiento, asumiendo que los efectos del tratamiento entre el 80% y el 125% del IC del 95% para el efecto principal no representan diferencias clínicamente significativas entre cada subgrupo y el efecto principal. Todos los subgrupos con IC del 95% que sólo son compatibles con valores dentro de la zona de indiferencia muestran homogeneidad del efecto del tratamiento. Los subgrupos con IC del 95% que no se solapan con la línea vertical roja punteada (efecto principal) muestran evidencia de heterogeneidad del efecto del tratamiento. Todos los demás subgrupos no son concluyentes.

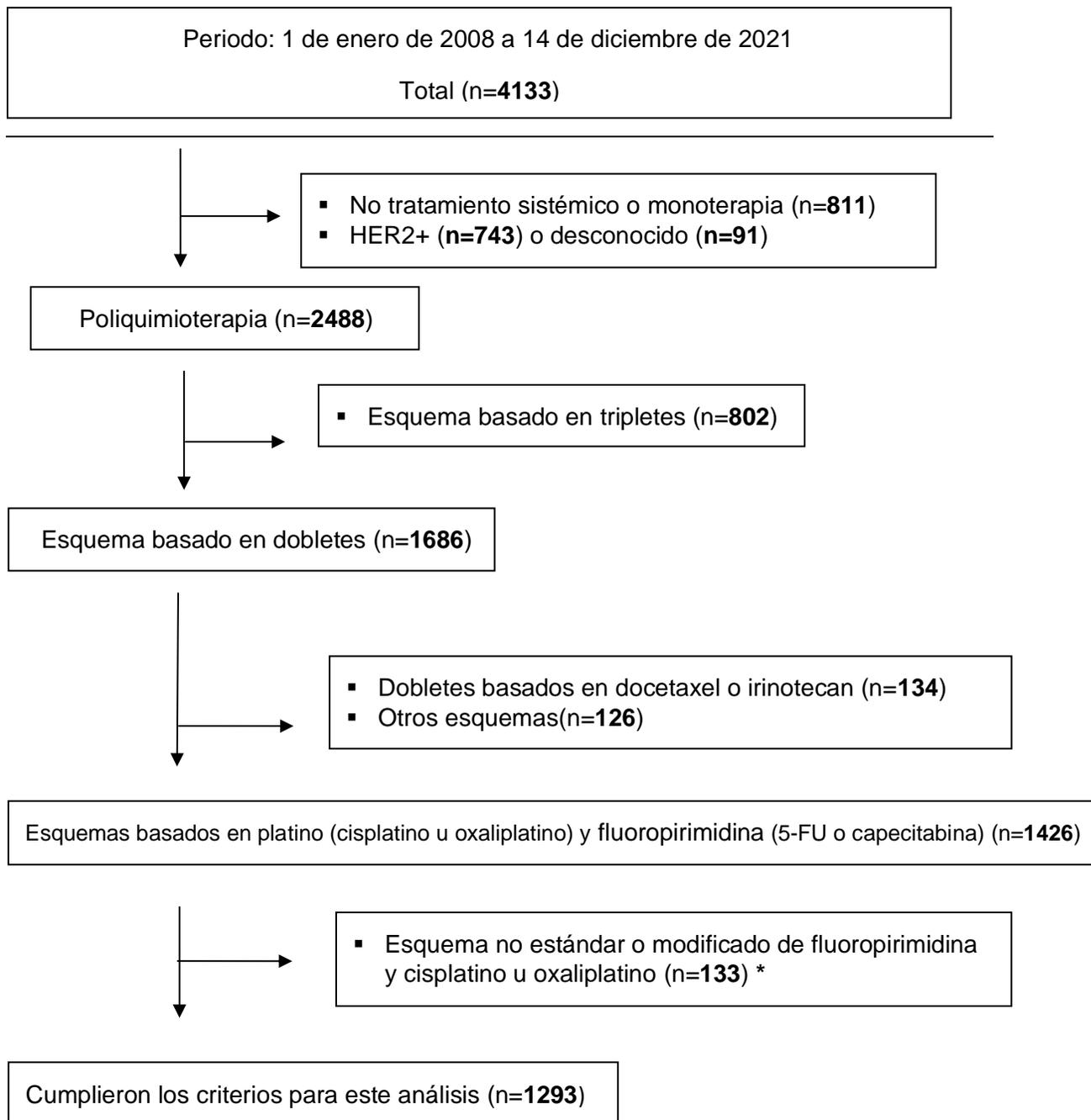
– Para el estudio de la toxicidad se llevó a cabo un análisis descriptivo de su distribución según los esquemas de quimioterapia utilizados y un análisis de las subpoblaciones mediante test de χ^2 . La toxicidad comparada entre platinos y fluoropirimidinas se evaluó mediante gráficos de Amit, que incluye el porcentaje de incidencia en cada grupo, los riesgos relativos y sus intervalos de confianza del 95%.

Se empleó un enfoque de tamaño muestral fijo, condicionado al número de pacientes disponibles.

Para el análisis estadístico se utilizó un nivel de significación del 5% (pruebas de dos colas). El análisis estadístico se realizó con Stata (versión 14.2).

6. RESULTADOS

Figura 26. Diagrama de flujo de selección de pacientes



* FUOX modificado, FLO y CAPOX bisemanal modificado

6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la fecha de corte del 14 de diciembre de 2021, la base de datos contabilizaba un total de 4133 pacientes registrados. Después de llevar a cabo la selección de la muestra para el presente análisis, conforme al flujo delineado en la Figura 26, todos los casos habían sido sometidos a tratamientos que empleaban esquemas basados en una combinación de platino y fluoropirimidina. La población objeto de estudio se compone de 1293 casos, y en la tabla 6 se detallan las características basales de estos pacientes, organizados según el régimen específico de quimioterapia que les fue administrado.

En esta muestra, FOLFOX y CAPOX se administraron a un número casi igual de pacientes, representando juntos el 72% (n =468 y n= 466, respectivamente) del conjunto total. Entre los regímenes de cisplatino, la combinación con capecitabina fue más frecuente que con 5-FU, representando el 19,49% (n= 252) en comparación con el 8,28% (n=107) del total, respectivamente.

La mediana de edad al diagnóstico en toda la población fue de 66 años, siendo el grupo CAPOX el más envejecido con 69 años; el 62,88% tenía 65 años o más. El grupo FP es, por el contrario, el más joven con 62 años; tan solo el 42,06% de su población tenía 65 años o más. En cuanto a los valores atípicos, encontramos tres pacientes por debajo de 30 años y tres mayores de 85 años. Los dos pacientes más jóvenes (20 y 21 años) fueron tratados con CP y FP respectivamente; el caso de 29 años fue tratado con FOLFOX. En los tres pacientes mayores de 85 años se usó CAPOX. Con respecto a la distribución por sexo, se observó que la población presentaba el doble de hombres que mujeres (864 frente a 429) con una distribución muy similar entre esquemas.

El estado funcional basal varió significativamente entre grupos. El 64,35% (n= 832) de los casos presentaban un ECOG-PS de 1, siendo el grupo FP el que registró el mayor porcentaje con un 73,83% (n=79). Sin embargo, entre los pacientes tratados con FOLFOX, se presenta una condición funcional más deteriorada, ya que el 22,01% (n=114) presentó un ECOG-PS ≥ 2 , en comparación con solo el 7,48% (n=8) en el grupo FP. En contraste, el

grupo con el mejor estado funcional al inicio del tratamiento, con un ECOG de 0, fue CP, representando el 21,83% (n=55) dentro de esta categoría. Cabe destacar que FOLFOX también mostró el menor porcentaje de pacientes con el mejor estado funcional, alcanzando tan solo el 17,95% (n= 84).

En nuestra población el 14,46% (n=187) de los pacientes tenían dos o más comorbilidades del índice de comorbilidad de Charlson, siendo FOLFOX y CAPOX los esquemas más empleados en estos paciente con cifras similares dentro de cada grupo (15,38%, n= 72 y 15,67%, n = 73, respectivamente). El grupo FP alcanzó el menor porcentaje con un 11,21% (n=12) de su población con dos o más comorbilidades diagnosticadas del índice.

La mayoría de los tumores se encontraban en el estómago (78,42%, n= 1014), seguidos, con un porcentaje mucho menor, por aquellos localizados en la unión gastroesofágica (11,45%, n= 148) y el esófago (8,82%, n= 114); en el 1,31% restante de los casos la localización no estaba disponible. El 82,62% (n= 385) de los pacientes tratados con CAPOX tenía localizado su tumor primario en el estómago, siendo el grupo con mayor proporción. Dentro del grupo de pacientes tratados con el esquema FP, el porcentaje de casos con tumores de esófago y de UGE (14,95%, n= 16 y 15,89%, n=17, respectivamente), fue significativamente más alto en comparación con las otras terapias.

El 40,14% de los pacientes (n=519) presentaba un grado histológico 3, en general, de peor pronóstico. Además, se observó que casi la mitad de la población tratada con FOLFOX exhibía este grado histológico, alcanzando el 48,72% (n=228), CP es el grupo con menor número de pacientes con grado histológico 3 (30,16%, n=76) y más población con grado histológico 1 (16,27%, n= 41).

Los subtipos de Lauren mixto y difuso suman el 41,38% (n=535) de todos los casos y ascienden al 48,72% (n=228) de los pacientes tratados con FOLFOX. El subtipo intestinal que representa el 37,90% (n= 490) de toda la población supone el 48,41% (n= 122) de los pacientes tratados con CP.

El estadio de la enfermedad al diagnóstico fue metastásico, en oposición a localmente avanzado, en el 78,11% (n=1010) de los casos y el grupo que tiene el mayor porcentaje de pacientes en esta fase de la enfermedad fue CP con 80,16% (n=202).

En general, el 46,95% (n=607) de los pacientes presentaba metástasis peritoneales, el 35,11% (n=454) metástasis hepáticas, el 24,42% (n=328) tenía ascitis, el 13,46% (n=174) tenía metástasis pulmonares y el 10,52% (n=136) metástasis óseas. En el 25,06% (n=324) de los casos el paciente tenía más de 2 localizaciones metastásicas, este porcentaje asciende al 36,90% (n=93) en el grupo de pacientes tratados con CP. En el 20,79% (n=95) de los pacientes evaluados la extensión de la enfermedad a nivel hepático superada el 50%; el 26,67% (n= 8) de los pacientes tratados con FP estaban en esta situación.

El análisis de los valores basales de la bioquímica muestra que un 24,28% (n=314) de los pacientes tenían un valor por debajo del límite de normalidad de albúmina, y el esquema que en mayor medida se empleó para los casos con el valor alterado fue FOLFOX (30,13%, n=141). El NLR fue menor a 4 en aproximadamente la mitad de la población (53,54%, n=681), en el grupo de CP el porcentaje ascendió a 59,92% (n= 145).

En términos generales, los pacientes tratados con FOLFOX mostraron un perfil clínico más desafiante, caracterizado por una mayor prevalencia de tumores difusos y de alto grado o grado histológico 3, un estado funcional más pobre y parámetros nutricionales inferiores.

Tabla 6. Características basales de la muestra

Características basales	Total N= 1293 (100%)	FOLFOX N=468 (36,19%)	FP N= 107 (8,28%)	CAPOX N=466 (36,04%)	CP N=252 (19,49%)
Edad , mediana (rango)	66 (20-89)	65 (30-85)	62 (22-82)	69 (31-89)	64 (20-84)
< 65 años	574 (44,46)	208 (44,64)	62 (57,94)	173 (37,12)	139 (55,16)
Sexo , mujer	429 (33,18)	163 (34,83)	32 (29,91)	160 (34,33)	74 (29,37)
ECOG-PS					
0	248 (19,18)	84 (17,95)	20 (18,69)	89 (19,1)	55 (21,83)
1	832 (64,35)	281 (60,04)	79 (73,83)	318 (68,24)	154 (61,11)
≥2	213 (16,47)	103 (22,01)	8 (7,48)	59 (12,66)	43 (17,06)
Índice comorbilidades de Charlson,					
≥ 2	187 (14,46)	72 (15,38)	12 (11,21)	73 (15,67)	30 (11,90)
Complicación aguda severa al diagnóstico¹					
	98 (7,58)	44 (9,40)	9 (8,41)	25 (5,36)	20 (7,94)
Localización tumor primario					
Esófago	114 (8,82)	40 (8,55)	16 (14,95)	30 (6,44)	28 (11,11)
UGE	148 (11,45)	62 (13,25)	17 (15,89)	43 (9,23)	26 (10,32)
Estómago	1014 (78,42)	361 (77,14)	74 (69,16)	385 (82,62)	194 (76,98)
No disponible	17 (1,31)	5 (1,07)	0	8 (1,72)	4 (1,59)
Grado histológico					
1	129 (9,98)	38 (8,12)	5 (4,67)	45 (9,66)	41 (16,27)
2	334 (25,83)	94 (20,09)	34 (31,78)	134 (28,76)	72 (28,57)
3	519 (40,14)	228 (48,72)	43 (40,19)	172 (36,91)	76 (30,16)
No disponible	311 (24,05)	108 (23,08)	25 (23,36)	115 (24,68)	63 (25)
Clasificación de Lauren					
Difuso y mixto	535 (41,38)	228 (48,72)	44 (41,12)	176 (37,77)	87 (34,53)
Intestinal	490 (37,90)	143 (30,56)	34 (31,78)	191 (40,99)	122 (48,41)
No disponible	268 (20,73)	97 (20,73)	29 (27,1)	99 (21,24)	43 (17,06)
Células en anillo de sello	428 (33,10)	171 (36,54)	38 (35,51)	146 (31,33)	73 (28,97)

Estadio, metastásico	1010 (78,11)	361 (77,14)	83 (77,57)	364 (78,11)	202 (80,16)
Localizaciones metastásicas					
Peritoneal	607 (46,95)	252 (53,85)	50 (46,73)	213 (45,71)	92 (36,51)
Hígado	454 (35,11)	145 (30,98)	30 (28,04)	172 (36,91)	107 (42,46)
Carga enfermedad hepática >50% ²	95 (20,79)	22 (14,86)	8 (26,67)	40 (23,26)	25 (23,36)
Ascitis	328 (24,42)	157 (30,31)	35 (32,71)	97 (20,82)	39 (15,48)
Pulmón	174 (13,46)	57 (12,18)	12 (11,21)	65 (13,95)	40 (15,87)
Hueso	136 (10,52)	72 (15,38)	8 (7,48)	40 (8,58)	16 (6,35)
Numero de localizaciones metastásicas, > 2	324 (25,06)	104 (22,22)	22 (20,56)	105 (22,53)	93 (36,90)
Resección tumor primario	356 (27,53)	130 (27,78)	31 (28,97)	137 (29,4)	58 (23,02)
Datos de laboratorio					
Albumina <LLN	314 (24,28)	141 (30,13)	31 (28,97)	93 (19,96)	49 (19,44)
Bilirrubina >ULN	72 (5,57)	34 (7,26)	5 (4,67)	20 (4,29)	13 (5,16)
FA >ULN	370 (28,62)	151 (32,26)	23 (21,50)	136 (29,18)	60 (23,81)
LDH >ULN	292 (22,58)	111 (23,72)	17 (15,89)	100 (21,46)	64 (25,40)
Hemoglobina <12 g/dl	616 (47,64)	224 (47,86)	49 (45,79)	226 (48,50)	117 (46,43)
NLR < 4	681 (53,54)	237 (50,97)	51 (48,57)	248 (53,91)	145 (59,92)
Marcador tumoral, CEA >10 ng/mL	316 (24,44)	112 (23,93)	21 (19,63)	106 (22,75)	77 (30,56)

Abreviaturas: ECOG, calidad de vida según la escala Eastern Cooperative Oncology Group; UGE, Unión gastroesofágica; LLN, límite inferior normal; ULN, límite superior normal; FA, fosfatasa alcalina; LDH, lactato deshidrogenasa; NLR, ratio neutrófilos-linfocitos,

¹ Las complicaciones graves relacionadas con el cáncer en el momento del diagnóstico incluyen disfunción hepática, respiratoria o renal aguda, estenosis biliar, obstrucción o pseudoobstrucción intestinal, ascitis masiva, hemorragia grave, enfermedad tromboembólica no controlada o cualquier otra complicación médica aguda considerada suficientemente grave por el médico tratante,

² La subcategoría de carga hepática se basa en datos disponibles de 476 pacientes.

6.2. TRATAMIENTO: MOTIVO DE SELECCIÓN DEL ESQUEMA

Casi tres cuartas partes de nuestra población fue tratada con oxaliplatino, 934 (72,25%) pacientes frente a 359 con cisplatino. Al comparar el uso de una u otra fluoropirimidina el reparto es más equilibrado siendo de 718 (55,53%) pacientes tratados con capecitabina frente a 575 con 5-FU.

Por esquemas, el 72% recibió FOLFOX (n=468) o CAPOX (n=466), el 20% CP (n=252) y el 8% FP (n=107).

En el momento de iniciar un tratamiento con quimioterapia son muchos los factores que llevan a la elección de uno u otro esquema. Como ya comentamos en la introducción, no hay un posicionamiento claro en la elección del platino y fluoropirimidina más adecuada y por lo tanto la decisión recae finalmente en el médico oncólogo. Por ello, fue interesante analizar qué factores pudieron estar implicados en el empleo de uno u otro esquema.

Sólo el 4,82% (n=62) de nuestra población recibió un esquema seleccionado por un oncólogo no especialista en cáncer gástrico. En este grupo se observó que una mayor tendencia a seleccionar CAPOX con un 50% (n=31) en comparación al porcentaje de población en población general (36,04%); seguido por el 33,87% (n=21) tratados con FOLFOX. En el subgrupo de pacientes tratados por especialistas en cáncer gástrico, la tendencia se mantiene similar a la observada en la población completa (35,34%, n=435 tratados con CAPOX y 36,31%, n= 447, tratados con FOLFOX).

El motivo que justifico cada una de las elecciones se muestra en la tabla 7. La motivación principal para la población general fue el protocolo establecido en cada centro (n= 760), seguido de la experiencia del oncólogo (n=229). Si analizamos qué esquema fue seleccionado dentro de cada uno de los motivos, vemos que en el 35,26% (n=268) de los casos el esquema elegido por ser el que incluía el protocolo establecido del centro era CAPOX seguido muy de cerca por FOLFOX (32,50%, n=247).

La experiencia del oncólogo fue el motivo que dio lugar a elegir CAPOX y FOLFOX (39,30% y 37,55%, respectivamente). Las comorbilidades del paciente obligaron en un 45,45% de los casos a elegir FOLFOX y en un 41,82% a CAPOX. Esta tendencia se mantiene en el resto de las categorías a excepción de aquella elección de esquemas condicionada por la incapacidad de deglutir del paciente y donde se iniciaron los esquemas FOLFOX (83,33%) y FP (16,67%) por combinar platino con 5-FU, fármaco de administración intravenosa.

Tabla 7. Motivo de selección del esquema y elección del tratamiento por subespecialista en cáncer gástrico

	FOLFOX	FP	CAPOX	CP
Oncólogo que selecciono el esquema				
No especialista en CG (n=62)	21 (33,87%)	6 (9,68%)	31 (50,00%)	4 (6,45%)
Especialista en CG (n= 1231)	447 (36,31%)	101 (8,20%)	435 (35,34%)	248 (20,15%)
Motivo de elección del esquema				
Protocolo local (n= 760)	247 (32,50%)	54 (7,11%)	268 (35,26%)	191 (25,13%)
Experiencia del oncólogo (n= 229)	86 (37,55%)	24 (10,48%)	90 (39,30%)	29 (12,66%)
Comorbilidades previas (n= 55)	25 (45,45%)	4 (7,27%)	23 (41,82%)	3 (5,45%)
Calidad de vida (n=96)	38 (39,58%)	3 (3,12%)	48 (50%)	7 (7,29%)
OR en sintomáticos(n=43)	24 (55,81%)	4 (9,30%)	14 (32,56%)	1 (2,33%)
Incapacidad de deglutir (n=12)	10 (83,33%)	2 (16,67%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Otros (n= 98)	38 (38,76%)	16 (16,34%)	23 (23,47%)	21 (21,43%)

Abreviaturas: CG; cáncer gástrico, OR; optimización de respuesta.

**Nota: Los porcentajes hacen referencia al total 100% que corresponde con la N indicada en cada fila y no a los grupos por esquemas.*

6.3. INTENSIDAD DE TRATAMIENTO, DURACIÓN Y MOTIVO DE SUSPENSIÓN

La duración mediana del tratamiento con cisplatino fue de 4,14 y 4,17 meses para los regímenes FP y CP, respectivamente, mientras que para el oxaliplatino fue de 4,50 y 4,12 meses para FOLFOX y CAPOX, respectivamente (Tabla 8). En cuanto a la capecitabina, se administró durante 4,62 meses en CP y 4,60 meses en CAPOX; por el contrario, el 5-FU se administró durante 4,27 meses en FP y 5,40 meses en FOLFOX.

Un 64% de los pacientes (n=827) recibieron al menos el 80% de la RDI de fluoropirimidina, siendo el 55% y el 72% para los regímenes de capecitabina (CP y CAPOX, respectivamente), y el 60% y el 73% para los regímenes de 5-FU (FOLFOX y FP, respectivamente). En cuanto a las terapias basadas en platino, el 60% (n=780) alcanzó el 80% de la RDI, con un 48% y un 66% para el cisplatino (CP y FP, respectivamente) y un 56% y un 71% para el oxaliplatino (FOLFOX y CAPOX, respectivamente).

Solo el 20% de los pacientes (n=253) recibió tratamiento con platino durante más de 180 días, distribuido en un 5% para cisplatino (FP), un 5% para cisplatino (CP), un 9% para oxaliplatino (CAPOX) y un 26% para oxaliplatino (FOLFOX). Por otro lado, el 35% (n=451) superó los 180 días de tratamiento con fluoropirimidinas, siendo el 16% y el 41% con 5-FU (FP y FOLFOX, respectivamente), y el 31% y el 35% con capecitabina (CP y CAPOX, respectivamente).

La razón principal para discontinuar el platino fue la progresión del cáncer, representando el 43% y el 49% para el cisplatino (FP y CP, respectivamente), y el 42% y el 43% para el oxaliplatino (CAPOX y FOLFOX, respectivamente). La finalización del plan de tratamiento fue la siguiente causa más común para discontinuar el cisplatino (28% para CP y 39% para FP), mientras que para el oxaliplatino fue la toxicidad (27% para CAPOX y 29% para FOLFOX). En cuanto a las fluoropirimidinas, la progresión del cáncer fue la principal razón para la interrupción tanto de la capecitabina (66% y 71%, CAPOX y CP,

respectivamente) como del 5-FU (56% y 60%, FP y FOLFOX, respectivamente). Estos datos se detallan para cada fármaco según el régimen utilizado en la tabla 8.

Tabla 8. Duración de tratamiento, RDI y motivo de elección y suspensión del tratamiento quimioterápico

	FOLFOX		FP		CAPOX		CP	
	Oxalip	5-FU	Cispl	5-FU	Oxalip	Capec	Cispl	Capec
Duración el tratamiento (mediana, meses)	4,50	5,40	4,14	4,27	4,12	4,60	4,17	4,62
Tiempo de tratamiento mayor a 180 días (%)	25,95	40,77	4,67	16,82	19,40	35,34	14,68	31,35
RDI > 80% (%)	56,22	59,66	66,36	72,90	70,47	71,55	47,62	55,16
Motivo de suspensión de tratamiento (%)								
<i>Toxicidad</i>	29,00	9,22	9,52	6,93	26,97	12,64	16,33	10,48
<i>Progresión</i>	42,69	60,05	43,81	56,44	42,32	65,75	49,40	71,37
<i>Plan de tratamiento completado</i>	15,98	14,66	39,05	28,71	21,05	10,57	28,29	10,89

Abreviaturas: RDI; Intensidad de dosis relativa, por sus siglas en inglés; Oxalip, Oxaliplatino; Cispl, Cisplatino; Capec, Capecitabina

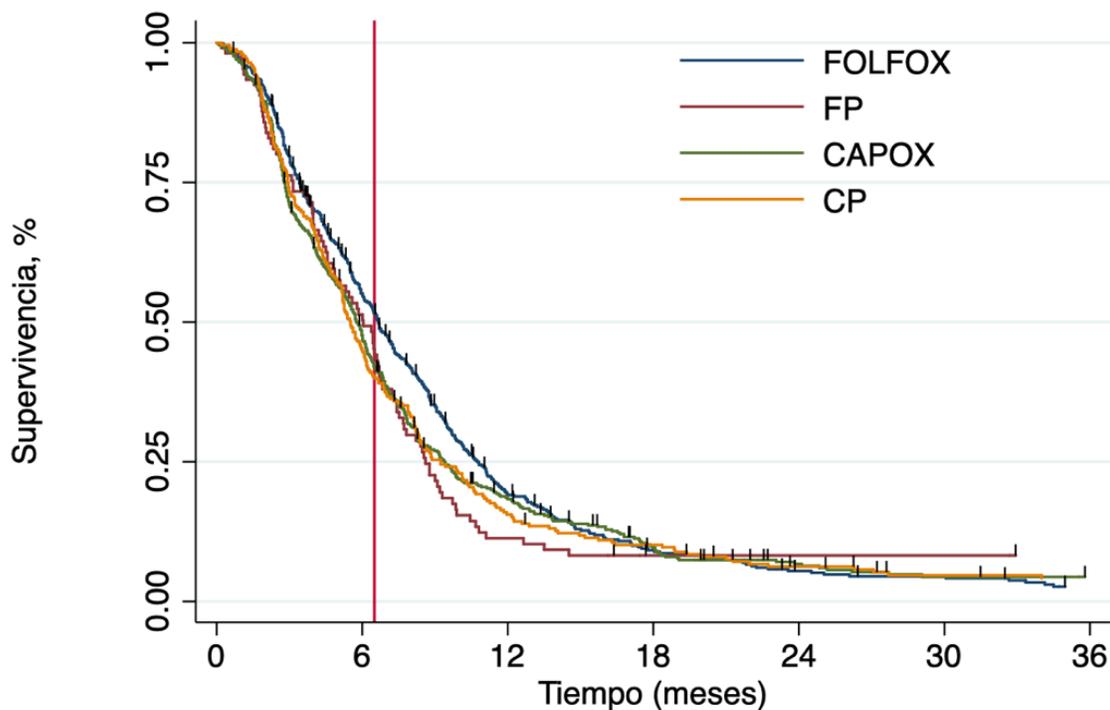
6.4. EFECTIVIDAD

En el momento del análisis, se registraron un total de 1,167 eventos de progresión de la enfermedad, lo que representó aproximadamente el 90% de todos los casos examinados. Este conjunto de datos reveló una mediana de SLP de 6,01 meses, con un intervalo de confianza del 95% que osciló entre 5,72 y 6,31 meses (Tabla 9). Esta medida crucial proporciona una estimación central que refleja el tiempo mediano en el cual ocurrió la progresión de la enfermedad en la población estudiada, ofreciendo así información valiosa sobre la dinámica temporal del desarrollo de la enfermedad.

Por otro lado, se documentaron 1,075 eventos de fallecimiento, abarcando aproximadamente el 83% de todos los casos en consideración. La mediana de SG asociada con estos eventos fue de 10,68 meses, con un intervalo de confianza del 95% que varió entre 10,19 y 11,27 meses. Este dato es esencial para comprender la duración mediana de la vida de los pacientes desde el inicio del estudio hasta el fallecimiento, proporcionando una perspectiva integral sobre el impacto temporal de la enfermedad en la mortalidad.

Para visualizar de manera efectiva la distribución temporal de estos eventos, se emplearon las curvas de Kaplan-Meier, estratificadas según el régimen de tratamiento aplicado. Estas curvas, presentadas de manera clara en las Figuras 27 y 28 (SLP y SG, respectivamente), ofrecen una representación gráfica intuitiva de cómo la incidencia de eventos de progresión y fallecimiento evoluciona a lo largo del tiempo en cada grupo de tratamiento específico. En cada periodo de tiempo marcado en la gráfica se especifica el número de pacientes en riesgo de evento al inicio del periodo. Este enfoque estratificado permite una comparación visual entre los diferentes regímenes de tratamiento, destacando las posibles divergencias en los perfiles de supervivencia.

Figura 27. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión

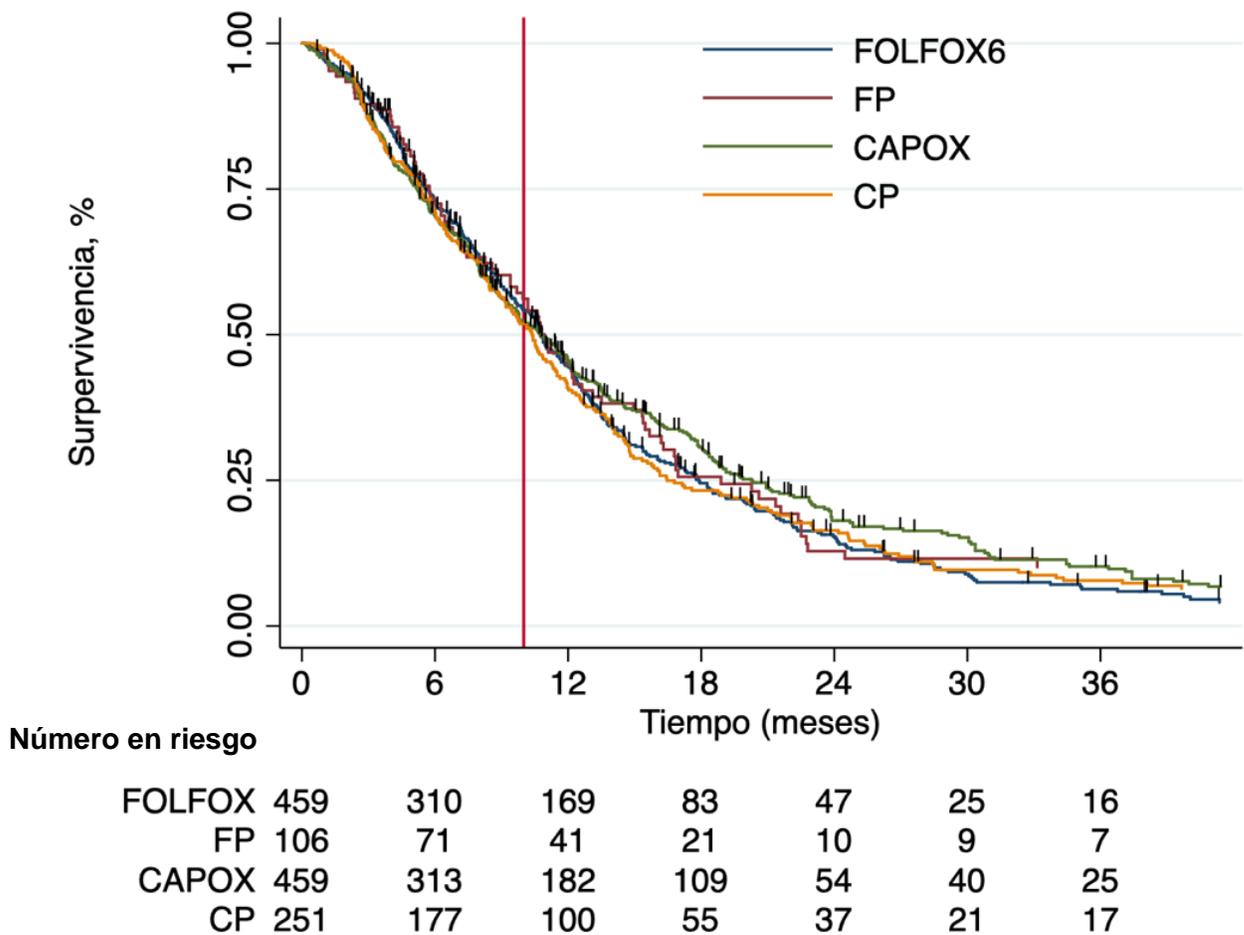


Número en riesgo

FOLFOX	459	237	74	33	17	13	6
FP	106	50	11	6	6	6	5
CAPOX	459	215	76	35	19	10	8
CP	251	113	38	24	13	9	8

Las medianas de SLP y SG figuran en la tabla 9, y aunque existen variaciones entre esquemas en ambos estadísticos, al aplicar la prueba de log-rank a estos datos estratificados, no se obtuvo evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los regímenes de tratamiento. Los valores p resultantes fueron de 0,23 para SLP y 0,51 para SG, lo que indica que, hasta el momento del análisis, no hay pruebas concluyentes de variaciones sustanciales en la SLP o en la SG entre los distintos grupos de tratamiento considerados en el estudio.

Figura 28. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global



En cuanto a la respuesta tumoral al tratamiento según criterios RECIST 1.1 mediante la evaluación radiológica en cada centro, la ORR en toda la muestra fue del 31,56% y la DCR fue del 79,82%. Estas tasas se mantuvieron consistentes en los diversos regímenes de quimioterapia ($p=0,181$ para ORR y $p=0,127$ para DCR, respectivamente, como se detalla en la tabla 10).

Tabla 9. SLP y SG según esquema de tratamiento

	N	SLP, mediana (IC 95%)	SG, mediana (IC 95%)
FOLFOX	468	6,67 (6,01 – 7,26)	10,74 (9,89 - 11,70)
FP	107	6,05 (4,80 - 6,70)	10,94 (8,80 – 12,62)
CAPOX	466	5,78 (5,29 - 6,14)	10,78 (9,50 – 12,06)
CP	252	5,52 (5,16-6,07)	10,38 (8,94-11,43)
Total	1293	6,01 (5,72 – 6,31)	10,68 (10,19 – 11,27)
Log-rank	-	0,2257	0,5068

Abreviaturas: SLP, Supervivencia libre de progresión; SG, supervivencia global; IC, intervalo de confianza.

Nuestros resultados indican que, en el conjunto de pacientes evaluados, aproximadamente el 31,56% experimentó una reducción en el tamaño o la extensión de la enfermedad, es decir, respuesta completa o parcial al tratamiento. Por otro lado, la DCR fue sustancialmente más alta, alcanzando el 79,82%, lo que sugiere que un porcentaje significativo de pacientes experimentaron al menos cierto grado de control sobre la progresión de la enfermedad, es decir, respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable.

Es interesante notar que estas tasas de respuesta y control se mantuvieron constantes a lo largo de los diferentes regímenes de quimioterapia administrados a los pacientes (Tabla 10). Los análisis estadísticos realizados ($p=0,181$ para ORR y $p=0,127$ para DCR) respaldan la consistencia de estos resultados, indicando que las diferencias observadas entre los regímenes no son estadísticamente significativas.

Estos hallazgos sugieren que, independientemente del régimen de quimioterapia utilizado, la ORR y la DCR se mantuvieron en niveles comparables en este conjunto de pacientes.

Tabla 10. Respuesta tumoral según los criterios RECIST 1.1 mediante evaluación local

	Total N= 1293 (100%)	FOLFOX N=468 (36%)	FP N= 107 (8%)	CAPOX N=466 (36%)	CP N=252 (19%)	P (χ² test)
ORR,	31,56	31,19	37,11	29,15	34,07	0,181
95% IC	(28,85 – 34,36)	(26,70 – 35,96)	(27,52 – 47,52)	(24,73 – 33,88)	(27,92 – 40,65)	
DCR,	79,82	83,17	83,51	77,14	76,99	0,127
95% IC	(77,36 – 82,13)	(79,16 – 86,69)	(74,60 – 90,27)	(72,69 – 81,17)	(70,95 – 82,31)	

Abreviaturas: ORR, tasa de respuesta objetiva; DCR, tasa de control de la enfermedad, por sus siglas en inglés; IC, intervalo de confianza

6.5. FACTORES PRONÓSTICOS

Con el objetivo de esclarecer la eficacia terapéutica comparativa, ajustamos un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SLP y la SG, teniendo en cuenta los regímenes de tratamiento e incluyendo 12 variables identificadas previamente como predictivas.

El modelo para la SLP identificó diversos factores asociados con un pronóstico desfavorable, como un índice ECOG-PS de 1 o 2 o mayor ($p = 0,026$ y $< 0,000$, respectivamente), la presencia de más de dos localizaciones metastásicas con un HR 1,23 (IC del 95%, 1,04 - 1,45, $p= 0,015$), la presencia de metástasis óseas al diagnóstico con un HR 1,46 (IC del 95%, 1,13 - 1,89, $p=0,004$), la detección de albumina por debajo de 35 g/dL en bioquímicas previas al inicio de la quimioterapia (HR 1,28; IC del 95%, 1,06 - 1,55, $p=0,012$) y por último el aumento en el ratio neutrófilos-linfocitos (HR 1,02, IC del 95%, 1,01 – 1,04, $p=0,012$).

De manera notable, destacaremos que el uso de FOLFOX se asoció en nuestra población con una mejora en la SLP con respecto a CP (HR 0,73; IC del 95%, 0,58-0,92, $p=0,009$). Los resultados completos del análisis se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SLP

Variable	HR	95% IC HR	p-valor
Edad	0,9986	0,9912 – 1,0061	0,713
Sexo, hombre	Ref.	Ref.	-
Mujer	1,0187	0,8550- 1,2137	0,836
ECOG-PS, 0	Ref.	Ref.	-
1	1,2664	1,0285 – 1,5594	0,026
≥2	1,8492	1,4012 – 2,4404	0,000
Localización tumor primario, estómago	Ref.	Ref.	-
Esófago	0,9395	0,6832 - 1,2920	0,701
UGE	1,2751	0,9897 - 1,6430	0,060
Subtipo de Lauren, intestinal	Ref.	Ref.	-
Difuso	1,0780	0,8782 – 1,3232	0,473
Mixto	0,9521	0,6530 – 1,3882	0,799
Grado histológico, 1	Ref.	Ref.	-
2	1,2330	0,9519 – 1,5971	0,113
3	1,2770	0,9683 - 1,6841	0,083
Localizaciones metastásicas, < 2	Ref.	Ref.	-
≥ 2	1,2292	1,0410 - 1,4514	0,015
Ascitis, no	Ref.	Ref.	-
Yes	1,1797	0,9580 – 1,4528	0,120
Metástasis en hueso, no	Ref.	Ref.	-
Yes	1,4600	1,1285 – 1,8887	0,004
Albumina, normal	Ref.	Ref.	-
< 35 g/dL	1,2811	1,0554 - 1,5549	0,012
NLR	1,0234	1,0051 – 1,0420	0,012
Cardiopatía crónica, no	Ref.	Ref.	-
Sí	1,0277	0,7123 – 1,4827	0,884
Comorbilidades de Charlson, <2	Ref.	Ref.	-
≥ 2	0,9227	0,6594 - 1,2910	0,639
Esquema de quimioterapia, CP	Ref.	Ref.	-
FOLFOX	0,7324	0,5803 - 0,9243	0,009
CAPOX	0,8583	0,6875 - 1,0715	0,177
FP	0,8051	0,5792 - 1,1191	0,197

Abreviaturas: HR, razón de riesgos, por sus siglas en inglés; IC, intervalo de confianza; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR, ratio neutrófilos-linfocitos. Nota: los p-valores en negrita indican significancia estadística ($p < 0,05$).

En el análisis de SG el impacto de FOLFOX en comparación a CP fue más limitado y no significativo, no permitiendo el rechazo de la hipótesis nula de ningún efecto (HR 0,90; IC del 95%, 0,71-1,15, p=0,402). Las demás variables mantuvieron su efecto negativo sobre el pronóstico, y la ascitis emergió como un factor de mal pronóstico (HR 1,25, IC del 95%, 1,00 - 1,56, p=0,045). Los datos completos del análisis se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Regresión de riesgos proporcionales de Cox para la SG

Variable	HR	95% IC HR	p-valor
Edad	1,0016	0,9937 - 1,0096	0,691
Sexo, hombre	Ref.	Ref.	-
Mujer	0,9588	0,7970 - 1,1534	0,655
ECOG-PS, 0	Ref.	Ref.	-
1	1,2674	1,0168 - 1,5796	0,035
≥2	2,2119	1,6492 - 2,9668	0,000
Localización tumor primario, estómago	Ref.	Ref.	-
Esófago	1,1529	0,8307 - 1,6000	0,395
UGE	1,1733	0,8929 - 1,5417	0,251
Subtipo de Lauren, intestinal	Ref.	Ref.	-
Difuso	1,2596	1,0113 - 1,5689	0,039
Mixto	0,9593	0,6458 - 1,4250	0,837
Grado histológico, 1	Ref.	Ref.	-
2	1,2207	0,9305 - 1,6014	0,150
3	1,1618	0,8665 - 1,5577	0,316
Localizaciones metastásicas, < 2	Ref.	Ref.	-
≥ 2	1,3378	1,1227 - 1,5942	0,001
Ascitis, no	Ref.	Ref.	-
Yes	1,2502	1,0048 - 1,5556	0,045
Metástasis en hueso, no	Ref.	Ref.	-
Yes	1,3062	0,9929 - 1,7185	0,056
Albumina, normal	Ref.	Ref.	-
< 35 g/dL	1,4193	1,1573 - 1,7407	0,001
NLR	1,0225	1,0042 - 1,0411	0,016
Cardiopatía crónica, no	Ref.	Ref.	-
Sí	0,9642	0,6712 - 1,3849	0,843
Comorbilidades de Charlson, < 2	Ref.	Ref.	-
≥ 2	0,9476	0,6778 - 1,3249	0,753
Esquema de quimioterapia, CP	Ref.	Ref.	-
FOLFOX	0,9031	0,7114 - 1,1464	0,402
CAPOX	0,8453	0,6715 - 1,0640	0,152
FP	0,7861	0,5581 - 1,1071	0,168

Abreviaturas: HR, razón de riesgos, por sus siglas en inglés; IC, intervalo de confianza; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR, ratio neutrófilos-linfocitos

Nota: los p-valores en negrita indican significancia estadística ($p < 0,05$).

Para evaluar si el efecto de FOLFOX frente a CP reflejaba una diferencia entre tratamientos con oxaliplatino y aquellos con cisplatino, se compararon agrupando por platino. La hipótesis de equivalencia entre regímenes con oxaliplatino y cisplatino, en SLP, no pudo ser rechazada, sugiriendo un efecto modesto de CAPOX. La HR de para oxaliplatino contra cisplatino fue de 0,85 (IC 95%, 0,71- 1,02, p= 0,077) (Tabla 13).

Tabla 13. Regresión Cox para SLP, esquema de cisplatino vs oxaliplatino

Variable	HR	95% IC, HR	p-valor
Edad	0,9990	0,9917 – 1,0064	0,799
Sexo, hombre	Ref.	Ref.	-
Mujer	1,0365	0,8710 – 1,2335	0,686
ECOG-PS, 0	Ref.	Ref.	-
1	1,2499	1,0154- 1,5386	0,035
≥2	1,8465	1,4004 – 2,4347	0,000
Localización tumor primario, estómago	Ref.	Ref.	-
Esófago	0,9115	0,6638 - 1,2516	0,567
UGE	1,2351	0,9600 - 1,5891	0,100
Subtipo de Lauren, intestinal	Ref.	Ref.	-
Difuso	1,0703	0,8712 – 1,3149	0,518
Mixto	0,9219	0,6335 – 1,3415	0,671
Grado histológico, 1	Ref.	Ref.	-
2	1,2180	0,9446 – 1,5704	0,128
3	1,2293	0,9347 - 1,6167	0,140
Localizaciones metastásicas, <2	Ref.	Ref.	-
≥ 2	1,2396	1,0504 - 1,4629	0,011
Ascitis, no	Ref.	Ref.	-
Yes	1,1382	0,9275 - 1,3968	0,215
Metástasis en hueso, no	Ref.	Ref.	-
Yes	1,4383	1,1122 – 1,8599	0,006
Albumina, normal	Ref.	Ref.	-
< 35 g/dL	1,2341	1,0207 - 1,4921	0,030
NLR	1,0227	1,0046 – 1,0412	0,014
Cardiopatía crónica, no	Ref.	Ref.	-
Sí	1,0781	0,7491 - 1,5517	0,685
Comorbilidades de Charlson, <2	Ref.	Ref.	-
≥ 2	0,9016	0,6446 - 1,2611	0,545
Esquema de quimioterapia,			
Basado en cisplatino	Ref.	Ref.	-
Basado en oxaliplatino	0,8508	0,7113 – 1,018	0,077

Abreviaturas: HR, razón de riesgos, por sus siglas en inglés; IC, intervalo de confianza; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR, ratio neutrófilos-linfocitos

Nota: los p-valores en negrita indican significancia estadística ($p < 0,05$).

Con la intención de identificar si el efecto beneficioso observado en pacientes tratados con FOLFOX es heterogéneo entre los diferentes subgrupos según las covariables evaluadas, se realizó un análisis exploratorio de las interacciones entre el efecto terapéutico en términos de SLP de los diferentes esquemas y las variables que resultaron en pronóstico desfavorable en nuestro modelo de regresión. Así se evaluó la interacción entre las categorías de las variables ECOG-PS, número de localizaciones metastásicas, metástasis en hueso al diagnóstico, alteración de la albúmina y NLR; y los cuatro esquemas terapéuticos.

También se realizó la misma prueba de interacción agrupando los cuatro esquemas según el platino empleado. No se observaron interacciones al agrupar por régimen de quimioterapia (tabla 14), ni entre los regímenes basados en platino (tabla 15), es decir, no se encontraron diferencias significativas en los efectos terapéuticos de los diferentes esquemas de quimioterapia en función de las variables mencionadas.

Tabla 14. Análisis exploratorio de la interacción entre el régimen de quimioterapia y las covariables estadísticamente significativas del modelo COX para la SLP

Variable	HR	95% IC HR
ECOG-PS		
CP	Ref.	Ref.
FOLFOX # 0	0,9286	0,5639 - 1,5290
FOLFOX # 1	0,6849	0,5104 - 0,9191
FOLFOX # ≥ 2	0,6725	0,4107 - 1,1012
CAPOX # 0	1,0437	0,6504 - 1,6748
CAPOX # 1	0,8140	0,6161 - 1,0753
CAPOX # ≥ 2	0,7783	0,4559 - 1,3288
FP # 0	1,9502	0,9334 - 4,0746
FP # 1	0,6461	0,4388 - 0,9512
FP # ≥ 2	1,6578	0,4898 - 5,6110
Localizaciones metastásicas		
CP	Ref.	Ref.
FOLFOX # < 2	0,7972	0,5495 - 1,1566
FOLFOX # ≥ 2	0,7062	0,5320 - 0,9375
CAPOX # < 2	1,0002	0,7008 - 1,4275
CAPOX # ≥ 2	0,7768	0,5863 - 1,0293
FP # < 2	0,9144	0,5375 - 1,5556
FP # ≥ 2	0,7588	0,5013 - 1,1484
Metástasis en hueso		
CP	Ref.	Ref.
FOLFOX # No	0,7357	0,5755 - 0,9406
FOLFOX # Yes	0,6161	0,3131 - 1,2124
CAPOX # No	0,9089	0,7216 - 1,1448
CAPOX # Yes	0,4840	0,2297 - 1,0198
FP # No	0,7901	0,5614 - 1,1119
FP # Yes	1,1034	0,3453 - 3,5259
Albumina		
CP	Ref.	Ref.
FOLFOX # Normal	0,7882	0,6085 - 1,0211
FOLFOX # < 35 g/dl	0,6259	0,3875 - 1,0109
CAPOX # Normal	0,8403	0,6601 - 1,0697
CAPOX # < 35 g/dl	0,9222	0,5532 - 1,5375
FP # Normal	0,7737	0,5262 - 1,1378
FP # < 35 g/dl	0,8525	0,4482 - 1,6213
NLR		
CP	Ref.	Ref.
FOLFOX	0,6762	0,5029 - 0,9093
CAPOX	0,7844	0,5731 - 1,0736
FP	0,7973	0,5336 - 1,1912

Abreviaturas: HR, razón de riesgos, por sus siglas en inglés; IC, intervalo de confianza; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR, ratio neutrófilos-linfocitos.

Nota: el símbolo # hace referencia a la interacción entre cada categoría de la variable frente al esquema que corresponde.

Tabla 15. Análisis exploratorio de la interacción entre el régimen según platino empleado y las variables estadísticamente significativas del modelo COX para SLP

VARIABLES	HR	95% IC HR
ECOG-PS		
Cisplatino	Ref.	Ref.
Oxaliplatino # 0	0.8700	0.5890 - 1.2759
Oxaliplatino # 1	0.8848	0.7095 – 1.1034
Oxaliplatino # ≥2	0.6997	0.4533 – 1.0801
Localizaciones metastásicas		
Cisplatino	Ref.	Ref.
Oxaliplatino # < 2	0.9361	0.7051 – 1.2426
Oxaliplatino # ≥ 2	0.7996	0.6374 – 1.0031
Metástasis en hueso		
Cisplatino	Ref.	Ref.
Oxaliplatino # No	0.8849	0.7339 – 1.0670
Oxaliplatino # Sí	0.5559	0.3138 - 0.9848
Albumina		
Cisplatino	Ref.	Ref.
Oxaliplatino # Normal	0.8734	0.7159 - 1.0655
Oxaliplatino # < 35 g/dL	0.7696	0.5322 - 1.1129
NLR		
Cisplatino	Ref.	Ref.
Oxaliplatino	0.7800	0.6191 – 0.9828

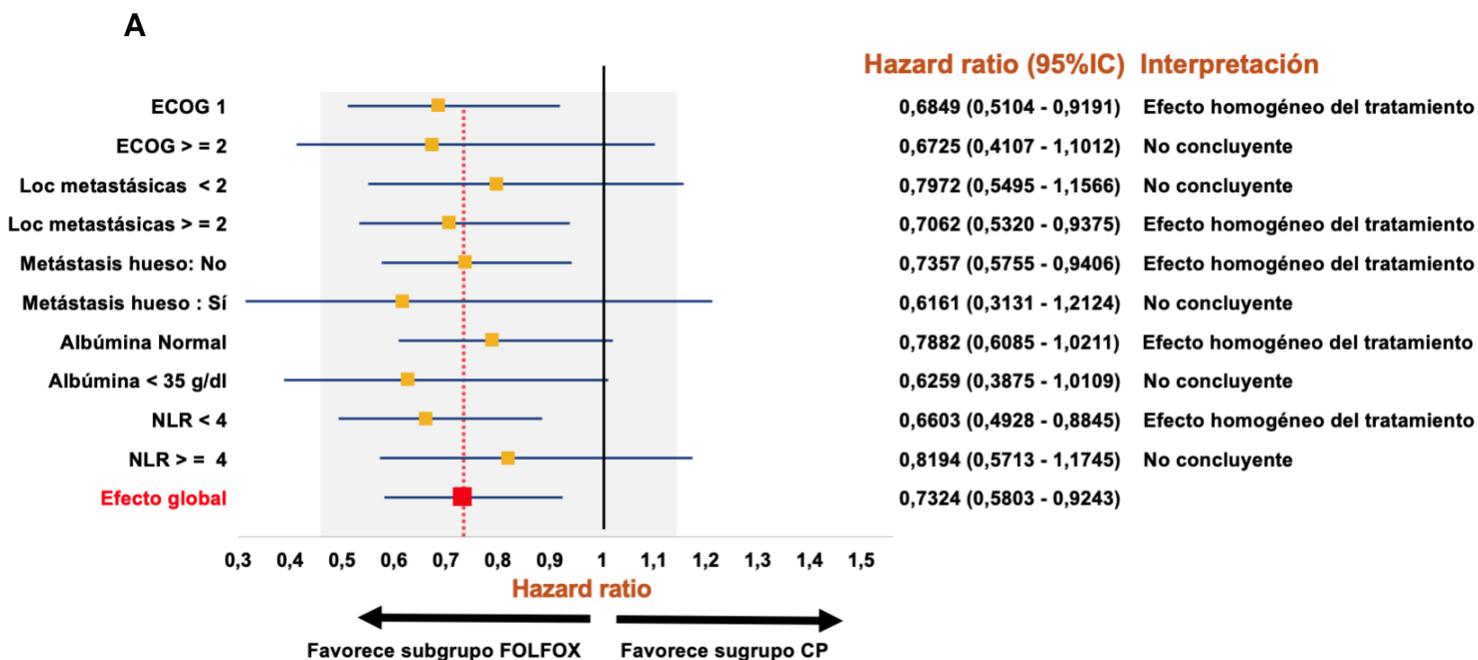
Abreviaturas: HR, razón de riesgos, por sus siglas en inglés; IC, intervalo de confianza; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR, ratio neutrófilos-linfocitos

Con el fin de facilitar la interpretación de los resultados del análisis de interacción anterior, se usó el método propuesto por *Hahn et al* (189)

La estimación se representa como un *forest plot* o diagrama de bosque, figura 29, para cada esquema que comparamos con CP, es decir, FOLFOX (29.A), CAPOX (29.B) o FP (29.C). La línea vertical de puntos rojos resalta el punto de efecto global del tratamiento (o

efecto principal) para cada esquema en comparación con el CP (referencia) tal y como se muestra en la tabla 14. El área sombreada en gris representa la "zona de indiferencia" para el efecto global del tratamiento, asumiendo que los efectos del tratamiento entre el 80% y el 125% del IC del 95% para el efecto principal no representan diferencias clínicamente significativas entre cada subgrupo y el efecto principal. Todos los subgrupos con IC del 95% que sólo son compatibles con valores dentro de la zona de indiferencia muestran homogeneidad del efecto del tratamiento. Los subgrupos con IC del 95% que no se solapan con la línea vertical roja punteada (efecto principal) muestran evidencia de heterogeneidad del efecto del tratamiento. Todos los demás subgrupos no son concluyentes.

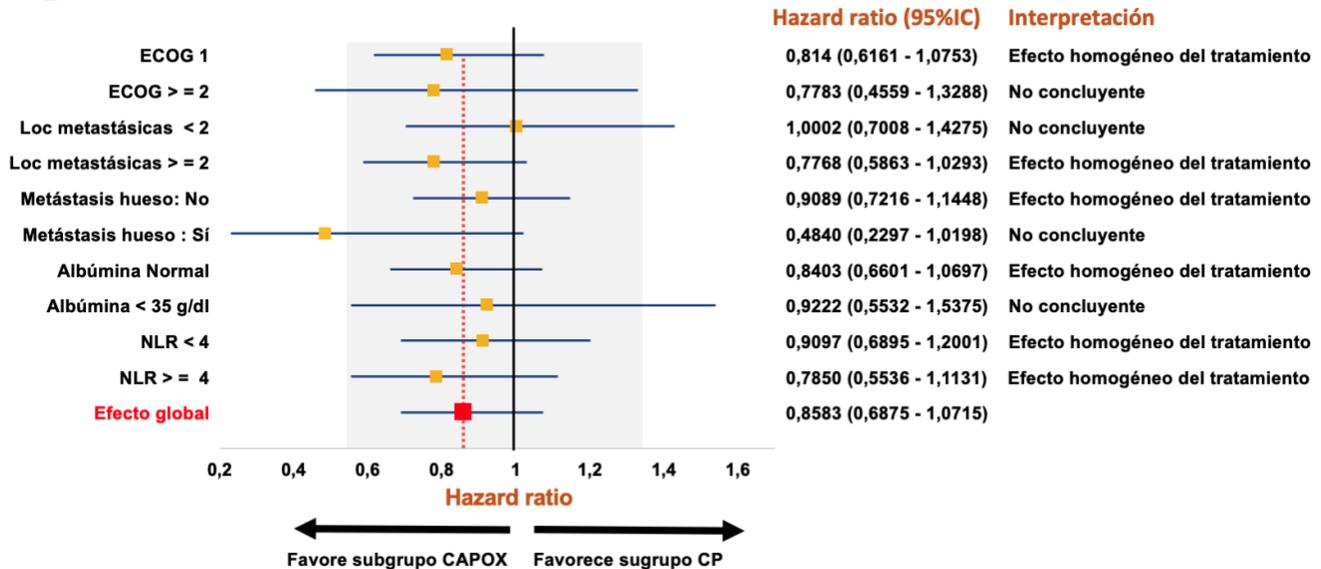
Figura 29. Diagrama de bosque o forest plot de las estimaciones del Hazard ratio (HR) para la SLP en las interacciones de subgrupos según el esquema FOLFOX (A), CAPOX (B) y FP (C).



El IC del 95% para el efecto global del tratamiento es de 0,5803 - 0,9243, lo que corresponde a una zona de indiferencia (sombreada en gris) de 0,4642-1,1554. Abreviaturas: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR: ratio neutrófilos-linfocitos; IC: intervalo de confianza.

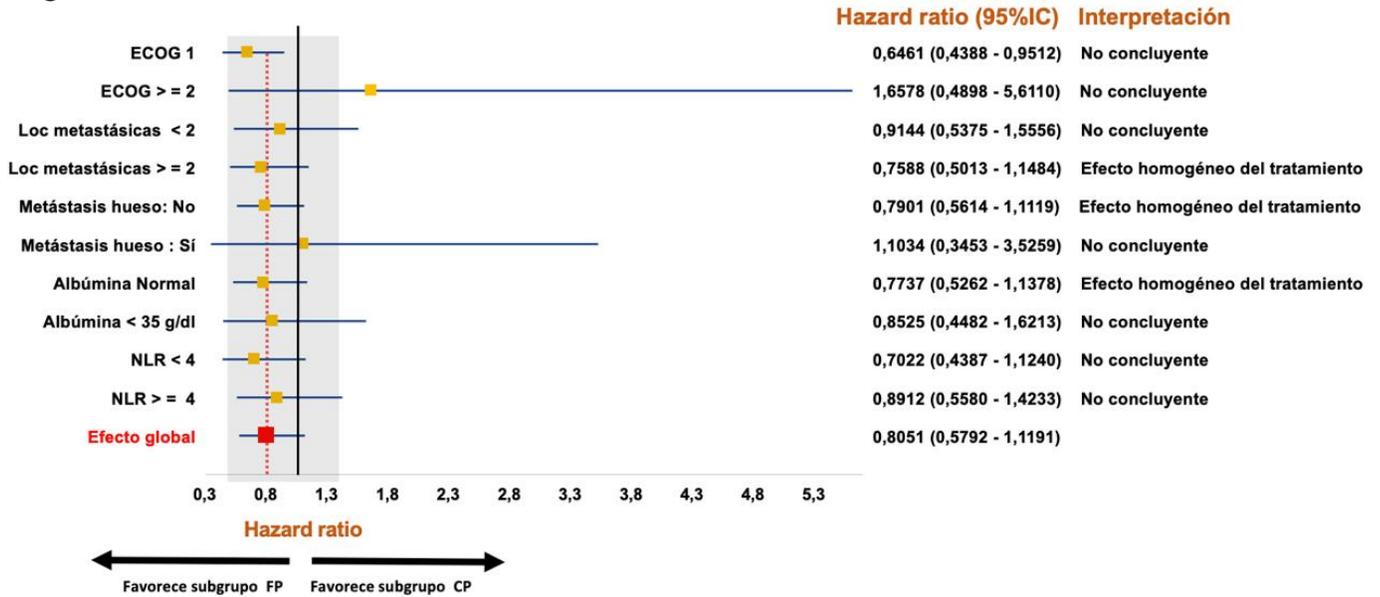
El análisis de subgrupos no reveló evidencia estadística de efectos heterogéneos, indicando un beneficio homogéneo con FOLFOX en los pacientes con ECOG-PS 1, con dos o más localizaciones metastásicas, aquellos sin metas en hueso, albúmina normal y NLR menor a 4, tal y como se muestra en la figura 29.A. La interpretación no fue concluyente en el resto de los subgrupos.

B



El IC del 95% para el efecto global del tratamiento es de 0,6875 - 1,0715, lo que corresponde a una zona de indiferencia (sombreada en gris) de 0,55-1,3394. Abreviaturas ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR: ratio neutrófilos-linfocitos; IC: intervalo de confianza

C



El IC del 95% para el efecto global del tratamiento es de 0,5792 - 1,1191, lo que corresponde a una zona de indiferencia (sombreada en gris) de 0,4634-1,3989. Abreviaturas: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NLR: ratio neutrófilos-linfocitos; IC: intervalo de confianza.

Para CAPOX (Figura 29.B) vemos un comportamiento similar a FOLFOX, en cuanto a su beneficio en SLP con respecto a CP. Además, en el grupo de pacientes tratados con CAPOX también podemos afirmar que obtuvieron un beneficio homogéneo en el caso de tener un ratio mayor o igual a 4.

En relación con los regímenes de cisplatino, los datos no permiten el rechazo de la hipótesis nula de que CP y FP son similares en términos de SLP (Figura 29.C). Aunque hubo indicios de que FP podría ser superior a CP en pacientes con un índice ECOG-PS de 0, la evidencia fue inconclusa. También se mostraron indicios de que CP podría ser superior a FP en pacientes con ECOG-PS de 2 o mayor y con metástasis óseas, pero de nuevo la evidencia fue inconclusa.

Por último, y con el objeto de asegurar que el efecto fue constante en el tiempo según la fecha de inicio de la quimioterapia de cada paciente (entre 2008 y 2021), se realizó una

prueba de interacción con el efecto terapéutico. No se encontró evidencia de que el año de inicio de la terapia de primera línea alterara el efecto comparativo de FOLFOX (HR 1,06, IC del 95%, 0,97- 1,15, $p= 0,189$).

Estos resultados ofrecen una visión detallada de la eficacia terapéutica en función de diferentes regímenes de tratamiento, destacando la complejidad de los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes.

6.6. TOXICIDAD

Para el análisis de toxicidad se evaluaron datos de 1280 pacientes de los cuales teníamos registro de eventos adversos completo. Se realizó un análisis detallado de eventos adversos comunes en todos los grados y regímenes plasmados en la tabla 16. A modo global, hemos detectado una serie de efectos secundarios consistentes a lo largo de todos los esquemas evaluados, entre ellos la fatiga, emesis, anemia y neutropenia, con especial mención de la neuropatía en los regímenes basados en oxaliplatino.

Un análisis más detallado de la toxicidad proporciona una visión específica de los efectos adversos asociados con cada régimen de tratamiento. En términos de toxicidad de grado 3-4, la neutropenia destacó como la complicación más común, presentando tasas del 28,04% para FP, 27,11% para FOLFOX, 16,27% para CP y 7,39% para CAPOX. Hay que destacar que la aparición de neutropenia febril, una toxicidad considerada emergencia médica, sólo apareció en aproximadamente un 5% de los casos en el subgrupo de FOLFOX y CP, un 3,74% en FP y un 2,17% en CAPOX.

En el lado opuesto, la insuficiencia cardiaca destacó por las tasas más bajas de toxicidad grado 3-4, siendo 0,65% para FOLFOX, 0,43% para CAPOX, 1,19% para CP y 0,00% para FP.

Se observaron incidencias más elevadas de toxicidad renal de grado 3-4 en los regímenes que incluían cisplatino, con FP registrando un 2,80% y CP un 1,59%, en comparación con las tasas más bajas de 0,43% para CAPOX y ningún caso (0,00%) para FOLFOX.

En contraste, la neuropatía de grado 3-4 mostró una menor prevalencia en CP (0,00%) y FP (0,93%), en comparación con las tasas más elevadas de 4,13% para CAPOX y 7,16% para FOLFOX. La incidencia del síndrome mano-pie en cualquier grado, fue más pronunciada en los regímenes que contenían capecitabina, con CP alcanzando el 45,63% y CAPOX registrando el 32,26%, en comparación con las tasas más bajas de 11,28% para 5-FU en FOLFOX y 7,48% para FP. Cabe destacar que la aparición del síndrome mano-pie de

grado 3-4 se mantuvo por debajo del 2% en todos los regímenes, indicando una prevalencia generalmente baja de esta toxicidad.

En términos de efectos adversos específicos, FP exhibió una tasa más elevada de mucositis de grado 3-4, alcanzando el 4,67%, mientras que CP presentó una mayor incidencia de trombosis y emesis de grado 3-4, registrando un 5,95% y 6,35%, respectivamente, en comparación con otros regímenes

Tabla 16. Toxicidad según régimen de quimioterapia.

Toxicidad (N = 1280)	FOLFOX (n=461)		FP (n=107)		CAPOX (n=460)		CP (n=252)	
	Total (%)	Grado 3-4 (%)	Total (%)	Grade 3-4 (%)	Total (%)	Grade 3-4 (%)	Total (%)	Grade 3-4 (%)
Anemia	65,73	5,64	57,94	4,67	59,78	4,57	60,71	5,56
Neutropenia	52,06	27,11	55,14	28,04	30,65	7,39	45,63	16,27
NF		5,21		3,74		2,17		5,16
Trombocitopenia	31,45	1,30	22,43	0,93	23,70	3,48	13,89	1,98
Emesis	60,52	2,60	57,01	0,93	55,43	3,91	59,13	6,35
Diarrea	39,48	3,90	38,32	2,80	40,00	5,65	28,57	4,37
Estomatitis	33,41	1,52	42,99	4,67	27,17	1,52	22,22	0,79
Fatiga	76,57	8,03	71,96	4,67	67,83	8,70	59,52	6,75
HFS	11,28	0,65	7,48	0,93	32,26	1,96	45,63	1,59
Neuropatía	68,76	7,16	16,82	0,93	62,61	4,13	28,17	0,00
Alopecia	5,42	1,74 ¹	23,36	2,80 ¹	3,91	1,30 ¹	7,54	0,79 ¹
Hiperbilirrubinemia	7,38	1,74	2,80	0,00	6,74	1,09	3,97	1,19
Elevación AST	17,14	1,74	11,21	0,93	13,07	0,22	6,75	0,79
Toxicidad renal	4,99	0,00	9,35	2,80	6,52	0,43	9,52	1,59
VTE	7,59	3,47	12,15	3,74	7,17	3,70	11,11	5,95
Insuficiencia cardíaca	1,52	0,65	0,93	0,00	0,65	0,43	1,19	1,19
Ingresos hospitalarios por toxicidad		20,14		24,04		19,81		17,48

¹ Grado 3 (Grado 4 no aplicable para alopecia según CTCAE v 4.0).

Abreviaturas: NF, neutropenia febril; HFS, síndrome mano-pie, por sus siglas en inglés, AST, enzima aspartato aminotransferasa; VTE, enfermedad tromboembólica venosa, por sus siglas en inglés.

El subgrupo de pacientes tratados con CAPOX mostró las mayores tasas de trombocitopenia, diarrea y fatiga grado 3-4 (3,48%, 5,65% y 8,70%, respectivamente). Por otro lado, FOLFOX generó en nuestra población las mayores tasas de toxicidad grado 3-4 de alopecia, incremento de la bilirrubina y la AST en todos los casos con 1,74%.

Las tasas de hospitalización debido a toxicidad mostraron variaciones leves entre los esquemas, destacando FP con la mayor tasa (24,04%) y CP con la menor (17,48%). Para FOLFOX, la tasa de hospitalización fue del 20,14%, y para CAPOX, fue del 19,81%.

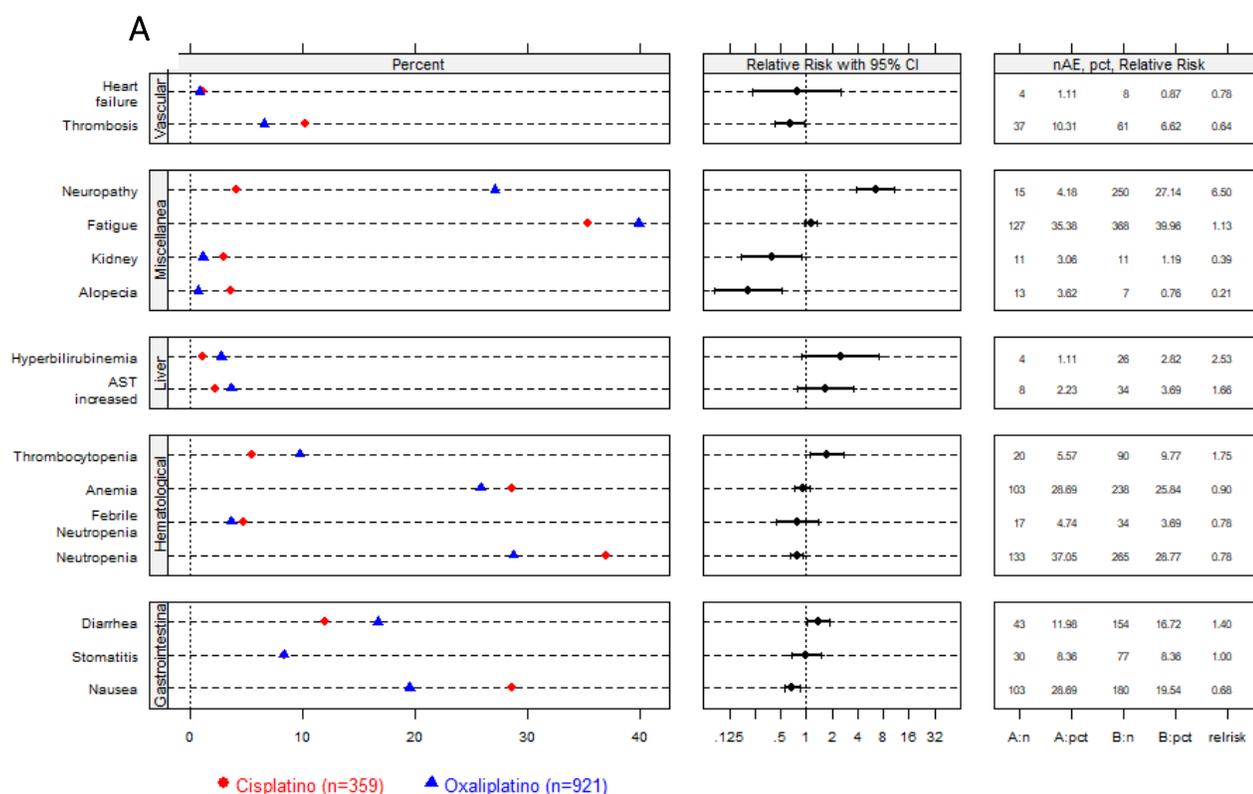
Al evaluar el número de toxicidades severas acumuladas en nuestra población por esquemas encontramos que un 27% (n= 359) desarrolló alguna toxicidad en grado severo, siendo los esquemas que asocian cisplatino con 5-FU los que mayor número de casos suma (n=38, 35% del total). Un 15% (n= 202) de la población desarrolló durante el tratamiento 2 o más toxicidades de grado severo y en este caso el mayor porcentaje se asocia a esquemas que asocian oxaliplatino con 5-FU (n =96, 19%).

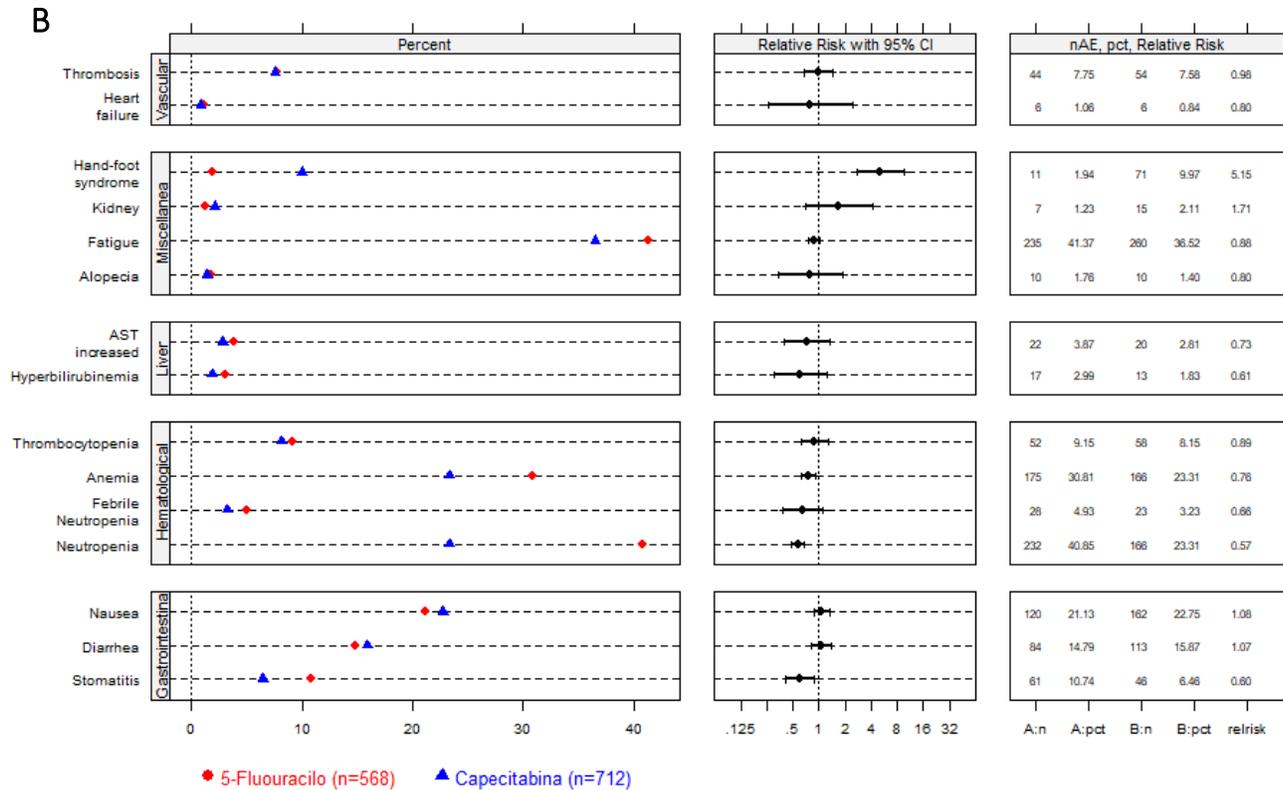
Considerando la posibilidad de que las diferencias entre esquemas pudieran estar fuertemente condicionadas por los perfiles de toxicidad de los fármacos que componen cada régimen, se llevó a cabo una comparación directa entre platinos (cisplatino frente a oxaliplatino) y fluoropirimidinas (5-FU frente a capecitabina).

En la figura 30 (amat plot) se presentan, agrupadas por órganos y tipos, el porcentaje de pacientes que padeció las toxicidades en grados 2 a 4 más relevantes. Se asumió que desde el grado 2 son toxicidades significativas en el estado del paciente, aunque no puedan ser consideradas graves, comúnmente llamadas así las de grado 3 a 4. El análisis se realizó según el platino (Figura 30.A) y la fluoropirimidina empleada (Figura 30.B). Se representó también el RR y su intervalo de confianza del 95%, en cuanto a la probabilidad de desarrollar cada una de las toxicidades en cada grupo tomando como referencia cisplatino y 5-FU, respectivamente. En la última columna se representan el número de pacientes que padecieron dicha toxicidad, el porcentaje y finalmente el RR con respecto al fármaco de referencia.

Los pacientes tratados con cisplatino desarrollaron más eventos trombóticos grado 2-4 (10,31% vs 6,80%, $p=0,034$) y más náuseas grado 2-3 (28,69% vs 19,28%, $p < 0,001$) lo que supone que en nuestra población aquellos pacientes tratados con cisplatino tienen aproximadamente 1,5 veces más probabilidad de desarrollar un evento trombótico y sufrir náuseas significativas que los tratados con oxaliplatino [$RR_{\text{trombosis}}=0,64$, IC 95% (0,44-0,95) y $RR_{\text{náuseas}}=0,68$, IC 95% (0,55-0,84)]. También desarrollaron mayor toxicidad renal grado 2-4 (3,06% vs 1,13%, $p=0,014$) y neutropenia grado 2-4 (37,05% vs 28,77%, $p=0,004$) con 2,5 veces más riesgo de elevar la creatinina en plasma [$RR=0,39$, IC 95%, 0,17-0,89] y 1,3 veces mayor riesgo de presentar un recuento de neutrófilos menor a $1500/\mu\text{L}$ [$RR=0,78$, IC 95% (0,66-0,92)].

Figura 30. Gráfico “amit” de toxicidades grado 2-4 según platino (A) y fluoropirimidina (B) empleados.





También cabe destacar la aparición de alopecia, en nuestra población ser tratado con cisplatino casi quintuplica el riesgo de desarrollarla [RR=0,21, IC 95% (0,08-0,52)]. Un 3,62% de los pacientes tratados con cisplatino desarrolló alopecia frente a un 0,76% de los tratados con oxaliplatino (p-valor=0,001).

La toxicidad más relevante para los esquemas con oxaliplatino fue la neuropatía, con un 27,14% frente a un 4,18% de los pacientes tratados con cisplatino (p < 0,001) lo que supone aumentar más de 6 veces el riesgo de desarrollarla con el platino de tercera generación [RR =6,50, IC 95% (3,91-10,78)]

Importante también la aparición de trombocitopenia grado 2-4 con oxaliplatino, 9,77% vs 5,57% (p-valor=0,016) y diarrea grado 2-4, 16,72% vs 11,96% (p-valor= 0,035) lo que supone, en ambos casos, aproximadamente un 1,5 veces más riesgo de desarrollar dichas toxicidades frente a pacientes tratados con cisplatino [RR_{trombocitopenia} =1,75, IC 95% (1,10-2,80); RR_{diarrea} =1,40, IC 95% (1,02-1,91)].

Al hacer el análisis de la toxicidad atendiendo a la fluoropirimidina empleada, encontramos que los pacientes tratados con 5-FU desarrollaron más estomatitis grado 2-4 (10,74% vs 6,46%, p-valor=0,016). Si lo expresamos con respecto al riesgo de su aparición, los casos tratados con 5-fluorouracilo en nuestra población tienen 1,7 veces más de probabilidad de desarrollar estomatitis [RR=0,61, IC 95% (0,43-0,88)].

En cuanto a la toxicidad hematológica grado 2-4, la presencia de anemia en tratados con 5-FU fue del 30,81% frente al 23,31% en los tratados con capecitabina (p-valor = 0,003) traduciéndose en términos de probabilidad como un riesgo un 1,3 veces mayor de un recuento por debajo de 8,0 g/dl de hemoglobina con 5-FU [(RR=0,76, IC 95% (0,63-0,91)]. Para la neutropenia grado 2-4 la diferencia aumenta entre los grupos, siendo 40,85% para 5-FU y 23,31% para capecitabina (p < 0,001) lo que supone un aumento del riesgo de presentar un recuento de neutrófilos menor a 1500/ μ L un 1,7 veces mayor con 5-FU [(RR=0,57, IC 95% (0,48-0,77)].

La toxicidad más destacada para capecitabina es el síndrome mano pie con un aumento de más de 5 veces del riesgo de desarrollarla con respecto a 5-FU [RR=5,15, IC 95% (2,75-9,62)], así un 9,97% de los pacientes con la fluoropirimidina oral la desarrollaron frente a un 1,94% de los tratados con la alternativa intravenosa (p < 0,001).

Tal y como vimos en el análisis por esquemas algunas toxicidades presentaban una incidencia similar entre esquemas, lo mismo ocurrió en el análisis según fármaco. Así la fatiga, la toxicidad cardiológica, la elevación de bilirrubina y AST y la neutropenia febril presentaron incidencias similares para esquemas basados en oxaliplatino y cisplatino. En el caso del análisis por fluoropirimidina empleada el daño renal y de nuevo la fatiga y la neutropenia febril obtuvieron porcentualmente una incidencia similar entre 5-FU y capecitabina.

Estos datos detallados proporcionan una comprensión más completa de la toxicidad asociada con cada régimen, permitiendo una evaluación más precisa de los riesgos y beneficios en la selección de opciones de tratamiento.

7. DISCUSIÓN

El régimen que combina cisplatino y 5-FU, establecido inicialmente en la década de 1980 (58) y posteriormente refinado con el tiempo, ha evolucionado para convertirse en el punto de referencia para el tratamiento del adenocarcinoma esofagogástrico avanzado, respaldado por numerosos ensayos clínicos aleatorizados (79,85,190–194)

En nuestro estudio, hemos evaluado la efectividad y los perfiles de toxicidad de cuatro regímenes de quimioterapia basados en dobletes de platino y fluoropirimidina en el tratamiento de primera línea para el adenocarcinoma esofagogástrico avanzado HER2-negativo, utilizando datos del registro nacional de cáncer esofagogástrico AGAMENON-SEOM.

La población analizada fue de 1293 pacientes, una muestra muy superior a la reclutada en ensayos clínicos fase III relevantes en esta patología y que compararon esquemas de tratamiento basados en distintos platinos o fluoropirimidinas como REAL-2 o FLAGS (61,78).

La distribución de la población en cuanto a sexos en nuestro estudio concuerda con los datos de *GLOBOCAN 2020* en los que la incidencia por cada 100,000 habitantes en España sería de 3,9 en mujeres frente 8,1 en varones (1). La mediana de edad al diagnóstico de nuestra población (65 años) ajusta a los datos de actualizados de la *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program del National Cancer Institute* (68 años) (195)

Los esquemas fueron seleccionados en base a las recomendaciones de las guías actuales (41). El 72% de nuestra población recibió FOLFOX (n=468) o CAPOX (n=466), el 20% CP (n=252) y el 8% FP (n=107) y el motivo de elección imperante fue el protocolo establecido de cada centro en el 59% de los casos (n=760) seguido por la experiencia del oncólogo (n= 229, 18%).

En general la elección de esquemas basados en oxaliplatino responde a una mejor tolerancia en pacientes de edad avanzada no candidatos a tripletes ni esquemas con cisplatino (77); una descripción alineada con nuestra población en la que el más de la mitad (64,35%) presentaba un ECOG-PS de 1, un 40,14% presentaba tumores de alto grado, un

41,38% tumores de tipo de difuso y un 24,28% hipoalbuminemia al inicio de la quimioterapia.

La duración de tratamiento, el porcentaje de pacientes que superan los 180 días de tratamiento y el RDI mayor a 80% fue siempre superior para la fluoropirimidina de cada esquema frente al platino, lo que se explica con el cambio a monoterapia de mantenimiento tras completar plan de tratamiento o toxicidad intolerable asociada al platino.

El motivo principal de suspensión de tratamiento fue la progresión de la enfermedad tanto para platinos (43% y el 49% para el cisplatino en FP y CP, respectivamente; y el 42% y el 43% para el oxaliplatino para CAPOX y FOLFOX, respectivamente) como a fluoropirimidinas (capecitabina 66% y 71% para CAPOX y CP, respectivamente y 56% y 60% en FP y FOLFOX, respectivamente, para 5-FU) que componen cada esquema. El segundo motivo de suspensión de cisplatino fue la finalización del plan de tratamiento (28% para CP y 39% para FP) frente a la toxicidad para oxaliplatino (27% para CAPOX y 29% para FOLFOX). El motivo podría ser un perfil pacientes tratados con FOLFOX con un perfil clínico más desafiante con el mayor porcentaje de pacientes ECOG-PS 2 o mayor (22,01%), de tumores difusos y de alto grado (48,72% en ambos casos).

En cuanto a los resultados de efectividad, la actividad de los cuatro esquemas es comparable en términos de ORR y DCR ($p=0,181$ y $p=0,127$, respectivamente). El análisis de supervivencia mostró que en términos de SLP y SG la mediana era muy similar y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (test de long-rank, p de 0,23 para SLP y 0,51 para SG). Por otro lado, al realizar un análisis esquema a esquema, si se asoció FOLFOX con una mejora en la mediana de SLP con 6,67 meses (HR 0,73; IC del 95%, 0,58-0,92, $p=0,009$) en comparación con CP, que tuvo una SLP de 5,52 meses. No se pudo concluir que el beneficio también se trasladara a la SG con una mediana de 10,61 meses frente a 10,38 meses para CP (HR 0,90; IC del 95%, 0,71-1,15, $p=0,402$). No se hallaron diferencias entre los dos regímenes basados en oxaliplatino, FOLFOX y CAPOX, frente a los dos regímenes basados en cisplatino, FP y CP ($p=0,077$).

Cada régimen se asoció con perfiles de toxicidad específicos: FOLFOX tuvo tasas más altas de astenia (77%) y neuropatía (69%); la neutropenia fue significativa en FOLFOX y FP (52% y 55%, respectivamente); el síndrome mano-pie fue prominente en CP (46%); y se observaron más eventos tromboembólicos en los esquemas basados en cisplatino, FP y CP (12% y 11%, respectivamente). La incidencia de diarrea en nuestra población fue ligeramente menor con CP.

En el análisis por fármaco encontramos que en nuestra población aquellos pacientes tratados con cisplatino tienen aproximadamente 2,5 veces más probabilidad de elevar la creatinina en plasma (RR=0,39, IC 95%, 0,17-0,89) que los tratados con oxaliplatino. El oxaliplatino aumentó en más de 6 veces el riesgo de desarrollarla neuropatía con respecto al cisplatino (RR =6,50, IC 95%, 3,91-10,78) y la capecitabina aumentó en más de 5 veces del riesgo de desarrolla síndrome mano-pie con respecto a 5-fluorouracilo (RR=5,15, IC 95% (2,75-9,62).

Estos hallazgos sugieren que la elección de un régimen de quimioterapia debe considerar su perfil de toxicidad para mejorar la tolerancia al tratamiento, la continuidad y la calidad de vida del paciente.

Nuestros datos concuerdan con la literatura previa al indicar que los regímenes que contienen oxaliplatino, especialmente FOLFOX, superan a aquellos con cisplatino, contribuyendo a reforzar esta hipótesis en evolución (196)

De manera consistente, el ensayo clínico del Instituto de Oncología y Radiología de Serbia comparando FOLFOX con FP favoreció el régimen de oxaliplatino en términos de ORR y SG, con un tiempo más largo hasta la progresión. Sin embargo, el resultado estuvo al límite de la significancia estadística ($p=0,073$) (197)

Un análisis anterior del registro AGAMENON-SEOM, centrado en tumores HER2-positivos, encontró resultados comparables con los regímenes ToGA y CAPOX-trastuzumab, sugiriendo un posible beneficio de FOLFOX-trastuzumab, especialmente para los subtipos que suelen mostrar menos sensibilidad a trastuzumab. Sin embargo, este

beneficio potencial requiere una validación adicional a través de ensayos clínicos aleatorizados (198)

Desde 2010 hasta 2019, varios ensayos clínicos intentaron mejorar la efectividad de los dobletes de platino-fluoropirimidina mediante la incorporación de fármacos dirigidos, pero estos esfuerzos no arrojaron resultados favorables (191–193,199)

Como resultado, la selección de un régimen de quimioterapia se basa comúnmente en la toxicidad, considerando el perfil del fármaco experimental, la interacción potencial con el sistema inmunológico o los horarios de dosificación (bisemanal o trisemanal) para mejorar la eficacia y tolerancia al combinarse con nuevos fármacos.

En el ensayo clínico de fase 3 CHECKMATE-649, los regímenes basados en oxaliplatino, FOLFOX y CAPOX, se probaron junto con nivolumab administrado ya sea bisemanal o trisemanal (79). Se prefirió el oxaliplatino sobre el cisplatino debido a su potencial perfil de toxicidad mejorado. Entre los pacientes con PD-L1 ≥ 5 , no hubo diferencia significativa en la SG al comparar diferentes combinaciones de quimioterapia. Específicamente, la SG fue de 14,3 meses para FOLFOX con nivolumab versus 11,3 meses para FOLFOX solo (HR 0,71, 0,57-0,88), y 15 meses para CAPOX con nivolumab versus 11 meses para CAPOX solo (HR 0,69, 0,55-0,85, $p=0,9$).

El ensayo clínico de fase 3 KEYNOTE-859 comparó regímenes de quimioterapia trisemanales, CAPOX (86% de la muestra) o FP, cada uno combinado con pembrolizumab, y no encontró diferencias en la actividad entre ambos en el análisis de subgrupos (80).

Finalmente, un metaanálisis de red que involucra ocho ensayos clínicos de fase 3 examinó la eficacia y seguridad de los inhibidores de PD-1 combinados con quimioterapia basada en oxaliplatino o cisplatino como tratamiento de primera línea para el cáncer gástrico avanzado (200)

Los ensayos clínicos de fase 3 SPOTLIGHT y GLOW combinaron regímenes basados en oxaliplatino, FOLFOX y CAPOX, con zolbetuximab (anti-CLDN18.2+) (194,201)

Las tendencias mostradas en este nuestro estudio han sido controladas para múltiples covariables con efectos pronósticos ya dilucidados. Un ECOG-PS >1, más de dos ubicaciones metastásicas, la presencia de ascitis, metástasis óseas, hipoalbuminemia y un NLR elevado se identificaron como factores pronósticos desfavorables, sin efectos de subgrupos distintos vinculados a ninguna covariable entre los regímenes de quimioterapia estudiados. Estos factores se han descrito previamente en trabajos de este registro (186)

Otros factores relevantes para futuras investigaciones son los tiempos de infusión y los costos directos e indirectos de los diferentes regímenes. Los protocolos que incluyen capecitabina no requieren tiempo de hospitalización debido a la administración oral, y el oxaliplatino tiene un tiempo de administración más corto que el cisplatino, evitando la hidratación previa y posterior necesaria para prevenir la tubulopatía. Además, el impacto económico de la toxicidad, como los costos de hospitalización o visitas de emergencia debido a eventos adversos, puede influir en el costo total de cada régimen. En nuestro análisis, alrededor del 20% de los pacientes en cada grupo fueron hospitalizados debido a la toxicidad, siendo la tasa más alta en el régimen FP (24%) y la más baja en el CP (17%).

Hay que tener en cuenta que nuestro estudio contó con las siguientes **limitaciones**:

- En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo. Por ello, la recopilación de datos retrospectiva puede haber limitado la disponibilidad y la calidad de ciertos datos, ya que la información podría no haberse registrado de manera sistemática.
- En segundo lugar, la progresión y la mortalidad son puntos finales a menudo registrados de manera confiable en los expedientes médicos, mientras que la toxicidad es un punto final más matizado y está sujeto a una mayor incertidumbre en estudios retrospectivos, pudiendo estar influenciado por la variabilidad en la recopilación de datos entre diferentes investigadores y centros.

- En tercer lugar, la elección del tratamiento con quimioterapia y el momento de las tomografías computarizadas se basaron en criterios individuales de cada centro.
- En cuarto lugar, en la evaluación de toxicidad entre platinos (cisplatino frente a oxaliplatino) y entre fluoropirimidinas (5-FU frente a capecitabina) se tuvieron en cuenta las toxicidades grado 2 a 4, aunque habitualmente se evalúa la incidencia en cualquier grado (presencia) o en grado severo (3 a 5). El motivo fue que consideramos que es una toxicidad significativa y que podrían afectar a la duración del tratamiento y al ajuste de dosis del régimen de quimioterapia, a efectos prácticos la de mayor interés para la práctica clínica real, bajo nuestro criterio. Esta elección nos limita para comparar nuestro descriptivo y análisis de toxicidades con respecto a estudios previos. A pesar de ello, la validez externa de los resultados está apoyada por una muestra de gran tamaño de 40 hospitales repartidos por la geografía española.
- Finalmente, es crucial señalar que nuestra serie no incluye casos HER2-positivos ni combinaciones de quimioterapia con otros agentes. Por lo tanto, no podemos evaluar cómo nuestros hallazgos podrían compararse con regímenes combinados con trastuzumab, inmunoterapia o un agente biológico.

Con respecto a las **fortalezas** de esta investigación, destacaremos las siguientes

- En primer lugar, la relevancia del estudio, puesto que aborda una pregunta interesante y relevante actualmente, contribuyendo a la literatura existente.
- En segundo lugar, se ha realizado con metodología, variables y estadísticas empleados habitualmente en oncología facilitando la comparación de resultados.
- En tercer lugar, hemos analizado una extensa muestra de pacientes (1293 casos) de 40 hospitales españoles durante un período de 13 años (entre 2008 y 2021). Se trata por lo tanto de una población sustancial y representativa.

- En cuarto lugar, se ha realizado un análisis estadístico avanzado con el objetivo de ofrecer una visión detallada de la eficacia terapéutica y toxicidad en función de diferentes regímenes de tratamiento.
- Por último, este trabajo responde de manera efectiva a los resultados y a la pregunta de investigación.

8. CONCLUSIONES

8.1. CONCLUSIÓN PRINCIPAL

Los datos de la serie AGAMENON-SEOM, que abarca a 1293 pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado HER2-negativo, revelan que FOLFOX es superior en SLP en comparación con CP. No se pudo concluir que existiese una superioridad en SG de FOLFOX frente a CP. Tampoco existen diferencias en SLP ni en SG entre esquemas basados en cisplatino (FP y CP) y esquemas basados en oxaliplatino (FOLFOX y CAPOX).

8.2. CONCLUSIONES SECUNDARIAS

La muestra evaluada de pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado HER2 negativos proviene de 40 centros españoles. La mediana de edad fue de 66 años siendo más de la mitad de ellos hombres (67%). Un 64% de la población tenía un ECOG-PS de 1 al inicio de la quimioterapia, el 78% había sido diagnosticado de un tumor primario de estómago, en el 40% de los casos grado 3 y en el 41% era de tipo difuso o mixto.

Los perfiles de efectos adversos de los regímenes basados en platino difieren, con neuropatía más prevalente en oxaliplatino y eventos tromboembólicos más comunes en cisplatino. La incidencia del síndrome mano-pie fue más pronunciada en los regímenes que contenían capecitabina. Por esquemas, FP exhibió una tasa más elevada de mucositis, CP presentó una mayor incidencia de trombosis y emesis severa, CAPOX mostró las mayores tasas de trombocitopenia diarrea severa y, por último, FOLFOX generó la mayor incidencia de fatiga.

El motivo de elección del esquema en primera línea mayoritario fue el protocolo establecido de cada centro en el 59% de los casos, seguido por la experiencia del oncólogo (18%). La duración de tratamiento, el porcentaje de pacientes que superan los 180 días de tratamiento y el RDI mayor a 80% fue siempre superior para la fluoropirimidina de cada esquema frente al platino. El motivo principal de suspensión de tratamiento fue la progresión de la enfermedad tanto para platinos (43% y el 49% para el cisplatino en FP y

CP, respectivamente; y el 42% y el 43% para el oxaliplatino para CAPOX y FOLFOX, respectivamente) como a fluoropirimidinas (capecitabina 66% y 71% para CAPOX y CP, respectivamente y 56% y 60% en FP y FOLFOX, respectivamente, para 5-FU) que componen cada esquema.

Un ECOG-PS >1, más de dos localizaciones metastásicas, la presencia de ascitis, metástasis óseas, hipoalbuminemia y un NLR elevado se identificaron como factores de mal pronóstico en términos de SLP y SG, sin efectos de subgrupos distintos entre los regímenes de quimioterapia estudiados.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Vol. 419, Globocan 2020. 2020 [cited 2022 Dec 4]. p. 3–4 Source: Globocan 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
2. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239–48.
3. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 2022 May;47:101404.
4. Probabilidad M, Estimaci H. Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2019. Available from: www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-am-
5. Ajani JA, D’Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Dec 11];20(2):167–92. Available from: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/2/article-p167.xml>
6. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Mar 27;19(3):591–603.
7. Stolte M. Clinical Consequences of the Endoscopic Diagnosis of Gastric Polyps. *Endoscopy*. 1995 Jan 17;27(01):32–7.
8. Werner M, Becker KF, Keller G, Höfler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Mar 19;127(4):207–16.
9. Kurtz RC, Sherlock P. The diagnosis of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1985 Mar;12(1):11–8.
10. Scheiman JM, Cutler AF. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Am J Med*. 1999 Feb;106(2):222–6.
11. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, Stemmermann GN. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996 Jun;23(3):292–306.
12. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016 Jan 1;25(1):16–27.

13. SEOM. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGIA MÉDICA. 2021 [cited 2022 Dec 7]. Las cifras del cáncer 2021. Available from: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
14. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2017 Nov;24(12):3683–91.
15. Campos Cervera JMCEE. Unidad 7. Cáncer de esófago. Cáncer de estómago. In: Máster Propio de Oncología Farmacéutica . 8th ed. Universidad de Valencia; 2019.
16. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AnaB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clinical and Translational Oncology*. 2020 Feb 27;22(2):236–44.
17. Jiménez-Fonseca P, Bayona Carmona A. Curso Cáncer Gástrico y UGE. Aula Virtual. In p. 1–41.
18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
19. Carrillo Lozano E, Osés Zárata V, Campos del Portillo R. Nutritional management of gastric cancer. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2021 Jun;68(6):428–38.
20. Joharatnam-Hogan N, Shiu KK, Khan K. Challenges in the treatment of gastric cancer in the older patient. *Cancer Treat Rev [Internet]*. 2020 Apr;85:101980. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737220300189>
21. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13842–62.
22. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, et al. CT and PET in Stomach Cancer: Preoperative Staging and Monitoring of Response to Therapy. *RadioGraphics*. 2006 Jan;26(1):143–56.
23. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultsides GA, Fields RC, et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative. *J Am Coll Surg*. 2015 Jan;220(1):48–56.

24. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *The American Journal of Surgery*. 2006 Jan;191(1):134–8.
25. Ji X, Bu ZD, Yan Y, Li ZY, Wu AW, Zhang LH, et al. The 8th edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system for gastric cancer is superior to the 7th edition: results from a Chinese mono-institutional study of 1663 patients. *Gastric Cancer*. 2018 Jul 22;21(4):643–52.
26. Mranda GM, Xue Y, Zhou XG, Yu W, Wei T, Xiang ZP, et al. Revisiting the 8th AJCC system for gastric cancer: A review on validations, nomograms, lymph nodes impact, and proposed modifications. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022 Mar;75:103411.
27. Tratamiento del cáncer de estómago (PDQ®)—Versión para profesionales de salud - NCI [Internet]. [cited 2022 Dec 5]. Available from: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/pro/tratamiento-estomago-pdq#_81
28. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echavarria I, Sánchez Cánovas M, Aguado G, Gallego J, et al. Surgery for metastases for esophageal-gastric cancer in the real world: Data from the AGAMENON national registry. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018 Aug;44(8):1191–8.
29. Amin, Mahul B., Edge, Stephen, Greene, Frederick, Byrd, David R., Brookland, Robert K., Washington, Mary K., Gershenwald JE. AJCC Cancer Staging Form Supplement. *Ajcc Cancer Staging Manual, Eighth Edition*. 2018;(June):303–10.
30. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett*. 2016 May;11(5):2959–64.
31. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014;513(7517):202–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13480>
32. Jiménez Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Hernández R, Custodio A, Cano JM, Lacalle A, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: Real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry. *Br J Cancer*. 2017;117(6):775–82.
33. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015 May 20;21(5):449–56.

34. 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.
35. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2005 Jan;241(1):27–39.
36. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan 13;76(2):182–8.
37. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology*. 2008 Sep;19(9):1523–9.
38. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Modern Pathology*. 2012 May 6;25(5):637–50.
39. 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 Jun 15;130(12):2845–56.
40. Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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. *The Lancet*. 2010 Aug;376(9742):687–97.
41. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Oct;33(10):1005–20.
42. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–9.
43. Buza N, Ziai J, Hui P. Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(5):591–604.
44. Lin JT, Wu MS, Shun CT, Lee WJ, Wang JT, Wang TH, et al. Microsatellite instability in gastric carcinoma with special references to histopathology and cancer stages. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31(11):1879–82.
45. Bevilacqua RAU, Simpson AJG. Methylation of the MLH1 promoter but not MLH1 mutations in sporadic gastric carcinomas with high-level microsatellite instability. *Int J Cancer*. 2000 Jul 15;87(2):200–3.

46. Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD, Goding-Sauer A, Pinheiro PS, Martinez-Tyson D, et al. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Nov;65(6):457–80.
47. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021 Apr;95:102175.
48. Kim H, An JY, Noh SH, Shin SK, Lee YC, Kim H. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;26(3):585–92.
49. Polom K, Marano L, Marrelli D, de Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *British Journal of Surgery*. 2018 Feb 5;105(3):159–67.
50. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 May 1;29(13):1715–21.
51. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jul 6;355(1):11–20.
52. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019 May;393(10184):1948–57.
53. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010 May 5;303(17):1729–37.
54. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Oct;33(10):1005–20.
55. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2903–9.

56. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Annals of Oncology*. 1997 Feb;8(2):163–8.
57. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epirubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995;71(3):587–91.
58. Lacave AJ, Barón FJ, Antón LM, Estrada E, De Sande LM, Palacio I, Esteban E, Gracia JM, Buesa JM, Fernández OA et al. Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. - PubMed - NCBI. *Annals of Oncology [Internet]*. 1991 [cited 2020 Jan 12];2(10):751–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1801881>
59. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(1):261–7.
60. Vanhoefler U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the europe. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(14):2648–57.
61. Cunningham D, Okines AFC, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):858–9.
62. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology [Internet]*. 2009 Apr [cited 2020 Jan 10];20(4):666–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419407205>
63. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2010 Jan;21(1):71–7.
64. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with

advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2008 Aug;19(8):1450–7.

65. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized Multicenter Phase II Trial of a Biweekly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 Plus Cisplatin, or LV5FU2 Plus Irinotecan in Patients With Previously Untreated Metastatic Gastric Cancer: A Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 Nov 1;22(21):4319–28. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.01.140>
66. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Quality of Life With Docetaxel Plus Cisplatin and Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil From a Phase III Trial for Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma: The V-325 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Aug 1;25(22):3210–6.
67. ter Veer E, Creemers A, de Waal L, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced oesophagogastric cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2018 Jul 15;143(2):438–48.
68. Zhu X, Huang M, Wang Y, Feng W, Chen Z, He Y, et al. XELOX doublet regimen versus EOX triplet regimen as first-line treatment for advanced gastric cancer: An open-labeled, multicenter, randomized, prospective phase III trial (EXELOX). *Cancer Commun*. 2022 Apr 25;42(4):314–26.
69. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Aug 29;2017(8).
70. Zaanan A, Bouche O, de la Fouchardiere C, Samalin-Scalzi E, Le Malicot K, Pernet S, 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 phase III trial sponsored by the FFCD. *Annals of Oncology*. 2023 Oct;34:S1318.
71. Petrelli F, Zaniboni A, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, SgROI G, et al. Cisplatin or Not in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013 Dec 27;8(12):e83022.
72. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric

cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2011 Mar 23;14(1):50–5.

73. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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. *The Lancet* [Internet]. 2010;376(9742):687–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
74. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized Trial Comparing Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil versus Fluorouracil, Doxorubicin, and Methotrexate in Advanced Esophagogastric Cancer. Vol. 15, *J Clin Oncol*. 1997.
75. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V25 study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4991–7.
76. Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, et al. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Annals of Oncology* [Internet]. 2010 May 29;21(5):1001–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419392191>
77. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: A study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(9):1435–42.
78. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 With Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: The FLAGS Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Mar 20;28(9):1547–53.
79. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, 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. *The Lancet*. 2021 Jul;398(10294):27–40.
80. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, 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 Nov;24(11):1181–95.

81. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun;52(7):797–805.
82. Satoh T, Bang YJ, Gotovkin EA, Hamamoto Y, Kang YK, Moiseyenko VM, et al. Quality of Life in the Trastuzumab for Gastric Cancer Trial. *Oncologist*. 2014;19(7):712–9.
83. Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Sánchez Lorenzo ML, Plazas JG, Custodio A, Hernández R, et al. Prognostic significance of performing universal HER2 testing in cases of advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2017;20(3):465–74.
84. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, 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;383(11):1224–35.
85. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;383(9911):31–9.
86. FICHA TÉCNICA CYRAMZA 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2022 Dec 11]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114957001/FT_114957001.html
87. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):420–35.
88. Zeng Z, Yang B, Liao Z. Biomarkers in Immunotherapy-Based Precision Treatments of Digestive System Tumors. *Front Oncol*. 2021;11:650481.
89. Bonotto M, Garattini SK, Basile D, Ongaro E, Fanotto V, Cattaneo M, et al. Immunotherapy for gastric cancers: emerging role and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017 Jun 3;10(6):609–19.
90. Kamimura N, Wolf AM, Iwai Y. Development of Cancer Immunotherapy Targeting the PD-1 Pathway. *Journal of Nippon Medical School*. 2019 Jan 15;86(1):10–4.
91. AEMPS. FICHA TÉCNICA OPDIVO 10 MG/ML [Internet]. [cited 2022 Dec 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014002/FT_1151014002.pdf

92. AEMPS. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2022 Dec 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
93. Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2019 May 14;9.
94. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncology*. 2019 Apr;15(10):1057–66.
95. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Feb;23(2):234–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204521006926>
96. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2):234–47.
97. Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, Tan BKJ, Chan YH, Tay RYK, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer*. 2022 Jul 4;25(4):741–50.
98. Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, Fleitas T. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Mar 1];32(5):590–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421001216>
99. de Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-Induced Antitumor Immunomodulation: A Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Clinical Cancer Research*. 2014 Nov 1;20(21):5384–91.
100. Okita R, Yukawa T, Nojima Y, Maeda A, Saisho S, Shimizu K, et al. MHC class I chain-related molecule A and B expression is upregulated by cisplatin and associated with good prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2016 May 3;65(5):499–509.

101. Wang XJ, Lin JZ, Yu SH, Wu SX, Luo HS, Du Z sen, et al. First-line checkpoint inhibitors for wild-type advanced non-small-cell cancer: A pair-wise and network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2019;11(4):311–20.
102. Zhang L, Zhang B, Li L, Ye Y, Wu Y, Yuan Q, et al. Novel targets for immunotherapy associated with exhausted CD8+T cells in cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Sep 15;
103. Rébé C, Demontoux L, Pilot T, Ghiringhelli F. Platinum Derivatives Effects on Anticancer Immune Response. *Biomolecules*. 2019 Dec 20;10(1):13.
104. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Lorenzo MLS, Ramchandani A, Martínez EA, Custodio A, et al. On the Effect of Triplet or Doublet Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: Results From a National Cancer Registry. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 Nov;14(11):1379–88.
105. Peyrone M. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Platinchlorür. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1844;10(1):432–4.
106. Kauffman GB, Pentimalli R, Doldi S, Hall MD. Michele Peyrone (1813-1883), discoverer of Cisplatin. *Platin Met Rev*. 2010;54(4):250–6.
107. Werner A. Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen. *Zeitschrift für anorganische Chemie*. 1893;3(1):267–330.
108. Muggia FM, Bonetti A, Hoeschele JD, Rozenzweig M, Howell SB. Platinum antitumor complexes: 50 Years since Barnett Rosenberg's discovery. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4219–26.
109. Rosenberg B, van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode [17] [Internet]. Vol. 205, *Nature*. 1965 [cited 2020 Dec 14]. p. 698–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/205698a0>
110. Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum(IV) complexes. *Journal of Biological Chemistry*. 1967;242(6):1347–52.
111. Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents [24]. *Nature*. 1969;222(5191):385–6.
112. Collier WA, Krauss F. Zur experimentellen Therapie der Tumoren. *Z Krebsforsch*. 1931 Jan;34(1):526–30.

113. Cleare MJ. Transition metal complexes in cancer chemotherapy. *Coord Chem Rev.* 1974 Jun;12(4):349–405.
114. ROSENBERG B. Some biological effects of platinum compounds. *Metalurgija/Metallurgy.* 1971;15(2):42–51.
115. Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP. Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP). *Cancer [Internet].* 1972 Dec;30(6):1451–6. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(197212\)30:6<1451::AID-CNCR2820300606>3.0.CO;2-Q](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(197212)30:6<1451::AID-CNCR2820300606>3.0.CO;2-Q)
116. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill NO, Khan A, King JJ. Clinical studies of Platinum Coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep [Internet].* 1975;59(3):647–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1203889>
117. Rosenberg B. Noble metal complexes in cancer chemotherapy. [Internet]. Vol. 91, *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 1977 [cited 2020 Dec 15]. p. 129–50. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-0796-9_10
118. Higby DJ, Higby DJ, Wallace HJ, Albert DJ, Holland JF. Diaminodichloroplatinum: A phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer [Internet].* 1974 May [cited 2020 Dec 16];33(5):1219–25. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(197405\)33:5%3C1219::AID-CNCR2820330505%3E3.0.CO;2-U](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(197405)33:5%3C1219::AID-CNCR2820330505%3E3.0.CO;2-U)
119. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Whitmore WF. Improvement of Cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic index in an animal model. *Cancer [Internet].* 1977 [cited 2020 Dec 16];39(4):1357–61. Available from: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142\(197704\)39:4%3C1357::AID-CNCR2820390402%3E3.0.CO;2-C?src=getfr](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142(197704)39:4%3C1357::AID-CNCR2820390402%3E3.0.CO;2-C?src=getfr)
120. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer [Internet].* 1977 Apr [cited 2021 Jul 14];39(4):1372–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/856437>
121. Devita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970 Dec;73(6):881–95.
122. Woodman RJ, Sirica AE, Gang M, Kline I, Venditti JM. The Enhanced Therapeutic Effect of <i>cis</i>-Platinum (II) Diamminodichloride against L1210 Leukemia when Combined with Cyclophosphamide or 1,2-bis(3,5-Dioxopiperazine-

- 1-yl)propane or Several other Antitumor Agents. *Chemotherapy* [Internet]. 1973;18(3):169–83. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/221259>
123. Einhorn LH, Furnas B. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J Clin Hematol Oncol*. 1977;7(2):662–71.
124. Wiltshaw E, Subramarian S, Alexopoulos C, Barker GH. Cancer of the ovary: a summary of experience with cis-dichlorodiammineplatinum(II) at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat Rep* [Internet]. 1979;63(9–10):1545–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/387225>
125. Bruckner HW, Cohen CJ, Wallach RC, Kabakow B, Deppe G, Greenspan EM, et al. Treatment of advanced ovarian cancer with cis=dichlorodiammineplatinum(II): poor-risk patients with intensive prior therapy. *Cancer Treat Rep* [Internet]. 1978 Apr [cited 2021 Jul 14];62(4):555–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/350392>
126. Wittes R, Heller K, Randolph V, Howard J, Vallejo A, Farr H, et al. cis-Dichlorodiammineplatinum(II)-based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. *Cancer Treat Rep* [Internet]. 1979 [cited 2021 Jul 14];63(9–10):1533–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/498153>
127. Yagoda A, Watson RC, Gonzalez-Vitale JC, Grabstald H, Whitmore WF. Cis-dichlorodiammineplatinum(II) in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* [Internet]. 1976 Jul [cited 2021 Jul 14];60(7):917–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009522>
128. ROZENCWEIG M. *Cis* -diamminedichloro platinum (II). *Ann Intern Med* [Internet]. 1977 Jun 1;86(6):803. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-86-6-803>
129. Lacave AJ, Izarzugaza I, Antón Aparicio LM, Valle Pereda M, Gracia Marco JM, Buesa JM. Phase II clinical trial of cis-dichlorodiammineplatinum in gastric cancer. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 1983 Feb [cited 2021 Sep 13];6(1):35–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6682284>
130. Wils JA. Perspectives in chemotherapy of advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* [Internet]. 1991 Apr;2(2):133–8. Available from: <http://journals.lww.com/00001813-199104000-00002>
131. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Transactions* [Internet]. 2010;39(35):8113. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c0dt00292e>

132. Teng C, Cohen J, Egger S, Blinman PL, Vardy JL. Systematic review of long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) following adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2022 Jan 19;30(1):33–47.
133. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol*. 1998 Apr;25(2 Suppl 5):4–12.
134. Völz K, Brezniceanu ML, Bösser S, Brabletz T, Kirchner T, Göttel D, et al. Increased expression of high mobility group box 1 (HMGB1) is associated with an elevated level of the antiapoptotic c-IAP2 protein in human colon carcinomas. *Gut* [Internet]. 2006 Feb [cited 2021 Sep 13];55(2):234–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118352>
135. Vaisman A, Varchenko M, Umar A, Kunkel TA, Risinger JJ, Barrett JC, et al. The role of hMLH1, hMSH3, and hMSH6 defects in cisplatin and oxaliplatin resistance: correlation with replicative bypass of platinum-DNA adducts. *Cancer Res*. 1998 Aug 15;58(16):3579–85.
136. Park SJ, Ye W, Xiao R, Silvin C, Padgett M, Hodge JW, et al. Cisplatin and oxaliplatin induce similar immunogenic changes in preclinical models of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2019 Aug;95:127–35.
137. FICHA TECNICA CISPLATINO PHARMACIA 1 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2022 Dec 5]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html
138. Ramón-López A, Escudero-Ortiz V, Carbonell V, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de cisplatino aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos. *Farmacia Hospitalaria*. 2012 Sep;36(5):392–402.
139. FICHA TECNICA OXALIPLATINO ACCORD 5 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2022 Dec 5]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72386/FT_72386.html
140. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int*. 1984 May;25(5):753–8.
141. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: State of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Vol. 61, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2008. p. 903–9.
142. Schierl AGR. Urinary Excretion of Platinum in Chemotherapy-treated Long-term Survivors of Testicular Cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2000 Jan 8;39(4):519–22.

143. Delord JP, Umlil A, Guimbaud R, Grégoire N, Lafont T, Canal P, et al. Population pharmacokinetics of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003 Feb 4;51(2):127–31.
144. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res*. 2000 Apr;6(4):1205–18.
145. Litterst CL. Alterations in the toxicity of cis-Dichlorodiammineplatinum-II and in tissue localization of platinum as a function of NaCl concentration in the vehicle of administration. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 1981 Oct;61(1):99–108. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0041008X81900119>
146. Grunberg SM, Stevenson LL, Russell CA, McDermed JE. Dose ranging phase I study of the serotonin antagonist GR38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1989 Aug;7(8):1137–41. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1989.7.8.1137>
147. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, Kris MG, Hesketh PJ, Khojasteh A, et al. Reduction of Cisplatin-Induced Emesis by a Selective Neurokinin-1–Receptor Antagonist. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1999 Jan 21 [cited 2021 Jul 14];340(3):190–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199901213400304>
148. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2461–70.
149. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Oct 1;38(28):3325–48.
150. Rodwin RL, Siddiq NZ, Ehrlich BE, Lustberg MB. Biomarkers of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Current Status and Future Directions. *Frontiers in Pain Research*. 2022 Mar 14;3.
151. Astrid Sigel, Nicholas P. Farrell, Helmut Sigel, Eva Freisinger, Roland K. O. Sigel, Imogen Riddell, et al. *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*. Walter de Gruyter. Vol. 18. 2018. 1–42 p.
152. Ciarimboli G. Membrane Transporters as Mediators of Cisplatin Effects and Side Effects. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:1–18.

153. Harrach S, Ciarimboli G. Role of transporters in the distribution of platinum-based drugs. *Front Pharmacol*. 2015 Apr 24;6.
154. Gründemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, Veyhl M, Koepsell H. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature*. 1994 Dec;372(6506):549–52.
155. Eljack ND, Ma HYM, Drucker J, Shen C, Hambley TW, New EJ, et al. Mechanisms of cell uptake and toxicity of the anticancer drug cisplatin. *Metallomics*. 2014;6(11):2126–33.
156. Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, et al. Organic Cation Transporter 2 Mediates Cisplatin-Induced Oto- and Nephrotoxicity and Is a Target for Protective Interventions. *Am J Pathol*. 2010 Mar;176(3):1169–80.
157. Yaman S, Ramachandramoorthy H, Iyer P, Chintapula U, Nguyen T, Sabnani M, et al. Targeted chemotherapy via HER2-based chimeric antigen receptor (CAR) engineered T-cell membrane coated polymeric nanoparticles. *Bioact Mater*. 2024 Apr;34:422–35.
158. RUTMAN RJ, CANTAROW A, PASCHKIS KE. Studies in 2-acetylaminofluorene carcinogenesis. III. The utilization of uracil-2-C14 by preneoplastic rat liver and rat hepatoma. *Cancer Res*. 1954 Feb;14(2):119–23.
159. Heidelberger C. ON THE MOLECULAR MECHANISM OF THE ANTIVIRAL ACTIVITY OF TRIFLUOROTHYMININE. *Ann N Y Acad Sci*. 1975 Aug;255(1 Chemistry, Bi):317–25.
160. LIEBECQ C, PETERS RA. The inhibitory effect of fluoroacetate and the tricarboxylic cycle. *J Physiol*. 1949 Mar 1;108(1):Proc., 11.
161. Diasio RB, Harris BE. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1989 Apr;16(4):215–37. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-198916040-00002>
162. Thorn CF, Marsh S, Carrillo MW, McLeod HL, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Apr;21(4):237–42.
163. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2003 May;3(5):330–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrc1074>
164. Hill M, Norman A, Cunningham D, Findlay M, Nicolson V, Hill A, et al. Royal Marsden phase III trial of fluorouracil with or without interferon alfa-2b in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Jun;13(6):1297–302.

165. Wadler S, Schwartz EL, Goldman M, Lyver A, Rader M, Zimmerman M, et al. Fluorouracil and recombinant alfa-2a-interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989 Dec;7(12):1769–75.
166. Sobrero AF, Aschele C, Bertino JR. Fluorouracil in colorectal cancer--a tale of two drugs: implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):368–81.
167. Sobrero AF, Aschele C, Guglielmi AP, Mori AM, Melioli GG, Rosso R, et al. Synergism and lack of cross-resistance between short-term and continuous exposure to fluorouracil in human colon adenocarcinoma cells. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Dec 1;85(23):1937–44.
168. Gmeiner W. Novel Chemical Strategies for Thymidylate Synthase Inhibition. *Curr Med Chem* [Internet]. 2005 Jan 1;12(2):191–202. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=12&issue=2&spage=191>
169. Sakamoto E, Tsukioka S, Oie S, Kobunai T, Tsujimoto H, Sakamoto K, et al. Foly|polyglutamate synthase and γ -glutamyl hydrolase regulate leucovorin-enhanced 5-fluorouracil anticancer activity. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2008 Jan;365(4):801–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X07024576>
170. Kidd EA, Yu J, Li X, Shannon WD, Watson MA, McLeod HL. Variance in the expression of 5-Fluorouracil pathway genes in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Apr 1;11(7):2612–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814641>
171. Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev*. 2011 May 15;25(10):1010–22.
172. Iacopetta B, Kawakami K, Watanabe T. Predicting clinical outcome of 5-fluorouracil-based chemotherapy for colon cancer patients: is the CpG island methylator phenotype the 5-fluorouracil responsive subgroup? *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Dec 18;13(6):498–503. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10147-008-0854-3>
173. Kunz C, Focke F, Saito Y, Schuermann D, Lettieri T, Selfridge J, et al. Base excision by thymine DNA glycosylase mediates DNA-directed cytotoxicity of 5-fluorouracil. *PLoS Biol*. 2009 Apr 28;7(4):e91.
174. Kobayakawa M, Kojima Y. Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) approved for the treatment of advanced gastric cancer in adults when given in combination with cisplatin: a review comparing it with other fluoropyrimidine-based therapies. *Onco*

Targets Ther [Internet]. 2011 Nov;4:193. Available from:
<http://www.dovepress.com/tegafurgimeraciloteracil-s-1-approved-for-the-treatment-of-advanced-ga-peer-reviewed-article-OTT>

175. FICHA TECNICA CAPECITABINA NORMON 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/80071/FT_80071.html
176. Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? Clin Cancer Res [Internet]. 2008 Jan 1;14(1):8–13. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172246>
177. Carmen Avendaño, J. Carlos Menéndez. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. 2nd Edition. Elsevier Science; 2015. 21–26 p.
178. FICHA TECNICA FLUOROURACILO ACCORD 50 mg/ml SOLUCION INYECTABLE O PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from:
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71868/FT_71868.html
179. Meta-Analysis Group In Cancer, Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. J Clin Oncol. 1998 Nov;16(11):3537–41.
180. Keizer HJ, de Bruijn EA, Tjaden UR, de Clercq E. Inhibition of fluorouracil catabolism in cancer patients by the antiviral agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. J Cancer Res Clin Oncol. 1994 Sep;120(9):545–9.
181. Brivudina (Nervinex): se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos, especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2017/ni-muh_fv_09-2017-brivudina-nervinex/
182. Paulsen NH, Vojdeman F, Andersen SE, Bergmann TK, Ewertz M, Plomgaard P, et al. DPYD genotyping and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping in clinical oncology. A clinically focused minireview. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022 Nov 8;131(5):325–46.
183. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from:

<https://www.aemps.gob.es/informa/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>

184. Petracci F, Ghai C, Pangilinan A, Suarez LA, Uehara R, Ghosn M. Use of real-world evidence for oncology clinical decision making in emerging economies. *Future Oncol*. 2021 Aug;17(22):2951–60.
185. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
186. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez ML, Viudez A, Hernández R, 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 Jun 2;116(12):1526–35.
187. Alvarez-Manceñido F, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Arrazubi V, Hernandez R, Cano JM, et al. Is advanced esophageal adenocarcinoma a distinct entity from intestinal subtype gastric cancer? Data from the AGAMENON-SEOM Registry. *Gastric Cancer*. 2021 Jul 1;24(4):926–36.
188. Breslow NE. Analysis of Survival Data under the Proportional Hazards Model. *Int Stat Rev*. 1975 Apr;43(1):45.
189. Hahn AW, Dizman N, Msaouel P. Missing the trees for the forest: most subgroup analyses using forest plots at the ASCO annual meeting are inconclusive. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Jan 1;14:175883592211031.
190. Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jun 1;41(16_suppl):4014–4014.
191. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Oct 20;29(30):3968–76.
192. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):490–9.

193. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, Alsina M, Chen M, Hack SP, et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma. *JAMA Oncol.* 2017 May 1;3(5):620.
194. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, 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. *The Lancet.* 2023 May;401(10389):1655–68.
195. Stomach Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Dec 9]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
196. Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, Niedzwiecki D, Ilson D, Benson AB, et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 May 20;28(15_suppl):4006–4006.
197. Popov I, Radosevic-Jelic L, Jezdic S, Milovic M, Borojevic N, Stojanovic S, et al. Biweekly oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus cisplatin, fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology .* 2008 Oct;13(4):505–11.
198. Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martinez-Torron A, Alsina M, Custodio A, Serra O, et al. External validity of clinical trials with diverse trastuzumab-based chemotherapy regimens in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: data from the AGAMENON-SEOM registry. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Jan 17;13:175883592110196.
199. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Mar 1;20(3):420–35.
200. Guo X, Yang B, He L, Sun Y, Song Y, Qu X. PD-1 inhibitors plus oxaliplatin or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatments for advanced gastric cancer: A network meta-analysis. Vol. 13, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2022.
201. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023 Aug 31;29(8):2133–41.

10. ANEXOS

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN Y APROBACIÓN POR LA AEMPS



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a PAULA JIMENEZ FONSECA
S^o ONCOLOGÍA MÉDICA
PLANTA-1. BLOQUE D. CONSULTA 8
HOSPITAL UNIV. CENTRAL DE ASTURIAS
AVENIDA DE ROMA, S/N
33011 – OVIEDO. ASTURIAS

Fecha: 10/06/2020

REFERENCIA: ESTUDIO REGISTRO AGAMENON

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio AGAMENON: Registro Español de Cáncer Esofagogástrico"

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 10/06/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: R X S C X J 3 E 6 E



Página 1 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a PAULA JIMENEZ FONSECA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **27 de abril de 2020**, por **D^a PAULA JIMENEZ FONSECA**, para la clasificación del estudio titulado “**Estudio AGAMENON: Registro Español de Cáncer Esofagogástrico**”, y cuyo promotor es **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como “**Estudio Observacional No Posautorización**” (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

D. GONZALO SOLIS SANCHEZ, PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS,

En dichas reuniones se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

1º El CEIm DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95). Asimismo se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los estudios en la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre y cumple con la legislación española, así como las normas ICH y Buenas Prácticas Clínicas.

2º La composición actual del CEIm DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS es la siguiente:

Presidente:

- GONZALO SOLÍS SANCHEZ (FEA AGC Pediatría (Sº de Neonatología) HUCA)

Vicepresidente:

- LUIS SANCHEZ ALVAREZ (Coord. Prog. Vacunas Área III. Farmacéutico AP H. San Agustín - Unidad de Innovación - Hospital Universitario Central de Asturias)

Secretario:

- MAURICIO TELENTI ASENSIO (FEA. AGC Ud Enf. Infecciosas Sº Microbiología HUCA)

Vocales:

- SALVADOR TRANCHE IPARAGUIRRE (Esp. Medicina Familiar y Comunitaria (Médico Clínico). HUCA)
- GLORIA MANSO RODRIGUEZ (Prof Titular de Universidad. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud)
- EMILIA ROMERO DE SAN PÍO (Diplomada en Enfermería. Unidad de Cuidados Intensivos. HUCA)

ANEXO 3. LISTADO DE HOSPITALES

1. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña; A Coruña
2. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense; Ourense
3. Hospital Provincial de Pontevedra, Pontevedra; Pontevedra
4. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; Asturias
5. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria
6. Hospital Universitario de Galdakao, Galdakao, Vizcaya
7. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca; Salamanca
8. Hospital San Pedro, Logroño; La Rioja
9. Hospital del Mar, Barcelona; Barcelona
10. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona; Barcelona
11. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona; Barcelona
12. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Barcelona
13. Centro Médico Teknon, Barcelona; Barcelona
14. Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell; Barcelona
15. Hospital Universitario La Paz, Madrid; Madrid
16. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Madrid
17. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Madrid
18. Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Madrid

19. Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid; Madrid
20. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón; Madrid
21. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid; Madrid
22. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real; Ciudad Real
23. Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares
24. Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares
25. Hospital General Universitario de Valencia, Valencia; Valencia
26. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante; Alicante
27. Hospital General Universitario de Elche, Elche; Alicante
28. Hospital General Universitario de Elda, Elda; Alicante
29. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena; Región de Murcia
30. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; Región de Murcia
31. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Sevilla
32. Hospital Universitario Virgen Macaren, Sevilla; Sevilla
33. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; Córdoba
34. Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga; Málaga
35. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife; Islas Canarias
36. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife; Islas Canarias
37. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas; Islas Canarias

38. Hospital Universitario de Zamora, Zamora
39. Hospital Universitario Río Carrión, Palencia
40. Instituto Catalán de Oncología (ICO), Barcelona

ANEXO 4. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: "Estudio AGAMENÓN: Registro español de cáncer esofagogástrico"

Estudio observacional no EPA

Código: 2020-01. Versión 01. Fecha final: 12/03/2020

Yo, _____ (NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE)

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el/la Dr/a _____

Comprendo que mi decisión sobre la participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que, al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto del anonimato para fines de atención sanitaria y/o investigación médica.

Recibiré una copia firmada del consentimiento informado.

Firma del paciente:

Fecha ____/____/____

.....

Nombre y apellidos del investigador (en mayúsculas)

.....

Firma del investigador:

Fecha ____/____/____

.....

ANEXO 6. LISTADO DE VARIABLES BASALES

Las variables se listan en inglés, tal y como figuran en la página web del registro.

1) ENROLLMENT HISTORY FORM

- Date of birth
- Gender
- Weight (kilograms)
- Height (centimeters)
- Performance status ECOG
- Date of the first diagnosis of the primary esophagogastric cancer
- TNM clinical stage at diagnosis (AJCC 2010)
- Surgery for the primary tumor
- Date of the cancer recurrence

2) CANCER HISTORY FORM

- Primary tumor site
- Histological grade
- Lauren classification
- Presence of signet ring cells
- Presence of linitis plastica
- Her2 Overexpression
- Number of metastatic sites (organs involves)
- Baseline sum diameters of target lesions
- Liver metastases
- Burden of liver disease
- Lung metastases
- Non-resected locoregional lymphadenopathies
- Non locoregional lymphadenopathies
- Peritoneal metastases
- Ascitis
- Bone metastases
- Other metastatic sites

3) LABORATORY STUDIES

- Basal Bilirrubin (mg/dl)
- Basal albumin (g/dl)
- Basal alkaline phosphatase (U/l)

- Basal lactate dehydrogenase (U/l)
- Hemoglobin (g/dl)
- Neutrophils (/μl)
- Lymphocytes (/μl)
- Platelet (/μl)
- Carcinoembryonic antigen (CEA)

4) CHARLSON COMORBIDITY INDEX

- Presence of an acute serious complication of cancer at diagnosis “Acute liver, respiratory or renal dysfunction, biliary stenosis, intestinal obstruction or pseudo-obstruction, massive ascites, major bleeding, uncontrolled thromboembolic disease, or any other acute medical complication considered to be serious enough by treating physician”
- Chronic cardiopathy
- Vascular peripheral disease
- Previous thromboembolic event
- Cerebrovascular disease
- Chronic lung disease
- Dementia
- Chronic liver disease
- Diabetes
- Chronic renal disease
- AIDS
- Other relevant chronic comorbidity

5) TREATMENT

- First, second line and consecutive treatment
 - regimen, dosage, dates
- Oncologist's reason for choosing the selected treatment regimen
- Response to treatment
- Other oncological treatments: surgery, radiotherapy
 - type, date

ANEXO 7. DEFINICIÓN DE LA EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

CRITERIOS RECIST 1.1.

Lesiones medibles:

- Lesiones viscerales medibles: diámetro más largo (que será el registrado) ≥ 10 mm según la TAC si se usa un grosor de corte de 5 mm o menos, o al menos del doble de grosor de corte de la TAC o RM si el grosor de corte es >5 mm.
- Ganglios linfáticos patológicos medibles: ≥ 15 mm en el eje más corto que se define como la dimensión linear más larga perpendicular al diámetro más largo del ganglio según la evaluación dentro del mismo plano tomada por la tomografía.

Solo las lesiones medibles podían seleccionarse como lesiones diana.

Lesiones no medibles:

- Lesiones metastásicas viscerales con una dimensión más larga <10 mm o, si el espesor de corte es más de 5 mm, menor que el doble del grosor de corte.
- Ganglios linfáticos ≥ 10 mm y <15 mm en el eje corto.
- Lesiones realmente no medibles (p. ej., ascitis y carcinomatosis peritoneal).

Todas las lesiones no medibles se podían seleccionar únicamente como lesiones no diana.

Lesiones diana:

- Todas las lesiones medibles hasta un máximo de 2 lesiones/órgano y 5 lesiones en total, representativas de todos los órganos/tejidos implicados.
- Seleccionarlas en función de su tamaño (lesión visceral con el diámetro más largo y ganglio linfático con la medición del eje corto), que sean representativas de todos los órganos/tejidos implicados, y se prestasen a mediciones repetidas reproducibles.

- Cuando se registran las mediciones, se debe medir el diámetro más largo de cada lesión diana no ganglionar y el eje corto de los ganglios patológicos. Por lo tanto, en casos de respuesta completa (RC) cuando los ganglios anómalos se hayan usado como lesiones diana, la suma de diámetros no se reduciría a un valor nulo.
- Se recomendó un seguimiento de las lesiones diana y medición en cada momento posterior.
- Se calculó y registró la suma de los diámetros de todas las lesiones diana. La suma inicial se utilizó como referencia.
- Se asignó una medida a todas las lesiones diana independientemente de su tamaño. Se proporcionó la opción de “demasiado pequeña para medir” si no se podía asignar una medida. Solo debía asignarse un valor de cero en el caso de respuesta completa.
- La opción de “no evaluable” para una lesión solo se aplica a lesiones que no se pueden leer debido a motivos técnicos. Lesión que no se pudiera ver en su totalidad debido al grosor de corte de la TC.
- En caso de que una lesión se divida en 2, debían sumarse los mayores diámetros de las porciones fragmentadas para calcular la suma de la lesión diana.
- En caso de que 2 lesiones se fusionaron tanto que ya no son separables, en este caso el vector de mayor diámetro debería ser el máximo diámetro mayor de la “lesión fusionada”.

Lesiones no diana:

Las lesiones no diana incluyen todas las lesiones no medibles y las medibles que no hubieran sido seleccionadas como lesiones diana.

- Los ganglios linfáticos con un eje corto <10 mm se consideraron no patológicos y no debían registrarse.

- Cualquier lesión equívoca sin diagnóstico claro (p. ej., un nódulo pulmonar solitario inusual sin biopsia, lesión de masa tiroidea inusual sin aspiración con aguja fina) podía considerarse lesión no diana si no se podía diferenciar de una lesión benigna.
- Todas las demás lesiones (o lugares de la enfermedad), incluidos los ganglios linfáticos patológicos, debían identificarse como lesiones no diana y también debían registrarse al inicio. No era necesario incluir las mediciones, pero debía hacerse un seguimiento de su presencia, ausencia o su progresión inequívoca a lo largo del estudio.
- Era posible registrar múltiples lesiones no diana que afectaban al mismo órgano como un único ítem en el cuaderno de recogida de datos electrónico (p. ej., ganglios linfáticos pélvicos múltiples o metástasis hepáticas múltiples).

