

PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN
PARA EL MANEJO DEL

CÁNCER GÁSTRICO

54



Donostia Unibertsitate Ospitalea
Hospital Universitario Donostia

PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN PARA EL MANEJO DEL CÁNCER GÁSTRICO

COMITÉ DE TUMORES GASTRO-ESOFÁGICOS

Octubre-2013

Komunikazio Unitatea / Unidad de Comunicación

DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA / HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

Depósito Legal: SS-396/2014

**PROTOCOLOS DE ACTUACIÓN
PARA EL MANEJO DEL
CÁNCER GÁSTRICO**

**COMITÉ DE TUMORES GASTRO-ESOFÁGICOS
Octubre-2013**

Autores

ONCOLOGÍA MÉDICA

Aitziber Gil-Negrete
Larraitz Egaña
Sara Arévalo
Adelaida La Casta
Ane Areizaga

DIGESTIV

Inés Gil
Fernando Mujika
Luis Bujanda

ONCOLOGÍA RT

Julián Minguez
Intza Uranga

RADIOLOGÍA

Mikel Mendoza
Ángel Morales

CIRUGÍA GENERAL

Santiago Larburu
José Luis Elorza
José Ignacio Asensio
Emma Eizagirre
Yolanda Saralegi

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Maddi Garmendia

Índice

DIAGNÓSTICO	5
CLASIFICACIÓN TNM.....	6
PLAN DE TRATAMIENTO.....	7
SEGUIMIENTO.....	8
ALGORITMO	9
AL RESPECTO DE LA CIRUGÍA.....	10
AL RESPECTO DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	14
AL RESPECTO DE LA RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.....	17
• RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (MC DONALD).....	17
• QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA	19
• QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.....	19
• RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE	19
• TRATAMIENTO PALIATIVO	19
AL RESPECTO DE LA NUTRICIÓN	21
RESECCIÓN MUCOSA ENDOSCÓPICA (T1).....	22
TUMORES DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA	23

El presente documento ha sido realizado mediante consenso entre los diferentes miembros asistentes al Comité de Tumores Gastroesofágicos del Hospital Universitario Donostia (Cirugía General, Radiología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Digestivo, Anatomía Patológica). Este protocolo pretende orientar y ayudar en la práctica diaria en nuestro centro, primando en cualquier caso la decisión del comité para cada situación concreta.

Todo tumor gástrico recientemente diagnosticado debe ser comentado en el comité. Antes de ser presentado, además de una correcta **anamnesis**, deben haberse realizado las siguientes pruebas diagnósticas:

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS EN UN PRIMER TIEMPO

1. **Gastroscopia** con toma de **biopsia** (Diagnóstico anatomo-patológico). También indica si nos hallamos ante un tumor grande o pequeño ($>= 5$ cm vs < 5 cm), y su ubicación.
2. **TAC toraco-abdominopélvica** (Estudio de extensión, resecabilidad). Si no queda clara una posible enfermedad metastásica mediante la TAC, se realizará una **PET** (hay que tener en cuenta las *limitaciones de la PET en cáncer gástrico*: Hasta un 20% de los tumores gástricos NO son detectados, por ejemplo en el adenocarcinoma mucinoso o el tumor de células en sello). **Si persisten dudas, se intentará realizar biopsia diagnóstica de metástasis.**
3. **Analítica de sangre completa** con función hepática, renal, marcadores tumorales (CEA, CA19.9, CA125), albúmina, proteínas totales, perfil lipídico, hemograma, coagulación (Valoración de la situación general del paciente, operabilidad).

Este paso previo al comité será realizado en la primera (y/o sucesiva) consulta a la que acuda el paciente inicialmente, bien sea de digestivo o de cirugía general, ante sospecha de neoplasia gástrica. Se realizarán asimismo las pruebas diagnósticas que se consideren necesarias en cada caso (gammagrafía ósea, ecografía con contraste, etc).

Con estos datos el caso será presentado en el comité, que tiene lugar semanalmente. El objetivo inicial es decidir la mejor estrategia terapéutica en cada caso desde un primer momento, en función de si se trata de:

- un tumor localizado / diseminado (metastásico).
- en caso de ser localizado, un tumor resecable / irresecable.
- un paciente operable / inoperable.

PRUEBAS EN UN SEGUNDO TIEMPO

En los tumores que NO sean diseminados se completará el estudio:

Si en un caso concreto por TAC no queda claro si se trata de un tumor T3-T4, se comentará con el endoscopista la posibilidad de realizar **ecoendoscopia diagnóstica de estadiaje**.

Ni la TAC ni la PET presentan suficiente sensibilidad como para descartar una *carcinomatosis peritoneal*, por lo que en tumores T3 voluminoso (>5 cm por TAC) - T4 y/o N+ (considerándose adenopatías patológicas a las mayores de 1 cm por TAC) se realizará también **laparoscopia diagnóstica**.

CLASIFICACIÓN TNM (7^a Ed. AJCC), basada en el análisis patológico de la pieza resecada y aceptada universalmente:

	MO					M1 (mtts a distancia)	
	N0	N1 (1-2 ggs regionales)	N2 (3-6 ggs regionales)	N3a (7-15 ggs regionales)	N3b (=> 16 ggs regionales)		
T1a (lámina propia o muscularis mucosa)	I A	I B	II A	II B		IV	
T1b (submucosa)							
T2 (muscular propia)	I B	II A	II B	III A			
T3 (subserosa)	II A	II B	III A	III B			
T4a (serosa, peritoneo visceral)	II B	III A	III B	III C			
T4b (estructuras adyacentes)	III B						

Tx – Tumor que no se puede valorar

T0 – No hay evidencia del tumor primario

Tis – In situ. Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.

Nx – Las adenopatías no pueden ser valoradas

Gx – Grado histológico no valorado

G1 – Bien diferenciado

G2 – Moderadamente diferenciado

G3 – Pobremente diferenciado

G4 – Indiferenciado

***Nota:** Un tumor puede penetrar la muscularis propia con extensión en los ligamentos gastrocólico o gastrohepático, o en el epíplón mayor o menor sin perforación del peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor se clasificaría como T3. Si hubiera perforación del peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos o epíplón, el tumor se clasificaría T4.

PLAN DE TRATAMIENTO

En pacientes operables <= T3 N0: el primer y fundamental acto terapéutico es la **cirugía radical con fin curativo**. Tras dicha cirugía se obtendrá un diagnóstico anatomo-patológico y un estadio pTNM, que marcará la pauta a seguir posteriormente:

- Estadio I A: Controles.
- Estadio I B – IIIC (R0 ó R1): Tratamiento adyuvante mediante radio-quimioterapia según esquema McDonald.
- Estadio IV (enfermedad diseminada por carcinomatosis peritoneal reseada / implantes resecados que no entran en campo de radioterapia): Tratamiento con quimioterapia adyuvante.
- (Si cirugía R2, tratamiento paliativo)

(NOTA: Ante tumores pequeños T1 concretos puede valorarse la realización de **ecoendoscopia diagnóstico / terapéutica**. Ver página 21)

En pacientes operables T3 voluminoso (> 5cm por TAC), T4, N + (adenopatías visibles > 1cm por TAC), imagen radiológica de linitis plástica: se planteará **tratamiento perioperatorio** según esquema **QT** del ensayo MAGIC (ECF modificado: ECX, con capecitabina en vez de 5FU en infusión continua) por 3 ciclos. Posteriormente se valorará respuesta mediante TAC TAP.

- Si Enfermedad estable/Respuesta y tumor resecable: **Cirugía radical con fin curativo**.
- Si Enfermedad estable/Respuesta y tumor NO resecable: **Valorar QT** (CDDP+5FU x 2 ciclos) + **RT** y replantear tras nueva valoración cirugía radical con fin curativo.
 - R0: **Completar tratamiento perioperatorio** (ECX por 3 ciclos) (*Si se ha hecho QT+RT previa, el paciente pasa a controles*).
 - R1: Tratamiento adyuvante mediante radio-quimioterapia según esquema McDonald. (*Si se ha hecho QT+RT previa, el paciente pasa a controles*).
 - R2: Tratamiento paliativo
- Si Progresión de enfermedad / Enfermedad irresecable: **Tratamiento paliativo**.

CUADRO RESUMEN DE PLAN DE TTO (tumores resecables)

- **Tto QT perioperatorio (MAGIC) para pacientes con alto riesgo de desarrollar mtts a distancia:**
 - Tumores T4 o T3 voluminoso (grandes, >5 cm) por TAC (valorar Ecoendoscopia si no queda claro)
 - Ganglios linfáticos perigástricos visibles por técnicas de imagen preoperatorias (N+ > 1cm en TAC)
 - Imagen radiológica de linitis plástica.
- **Cirugía de entrada para resto de tumores resecables:**
 - Tumores T3 por TAC (a no ser que sean voluminosos)
 - No ganglios visibles por TAC (< 1cm)
 - No imagen de linitis plástica.

En pacientes con enfermedad metastásica de entrada (E-IV), o con tumores irresecables, o inoperables (por comorbilidad u otras circunstancias) se valorarán tratamientos paliativos si el performance status o Karnofsky del paciente lo permiten (cirugía o radioterapia paliativas, colocación de endoprótesis, quimioterapia paliativa). Lo mismo se hará si un paciente presenta enfermedad diseminada (recidiva / progresión) en el transcurso de su enfermedad.

Si el paciente presenta importante deterioro será derivado a la Unidad de Cuidados Paliativos o a Hospitalización a Domicilio, desestimándose tratamiento antineoplásico activo.

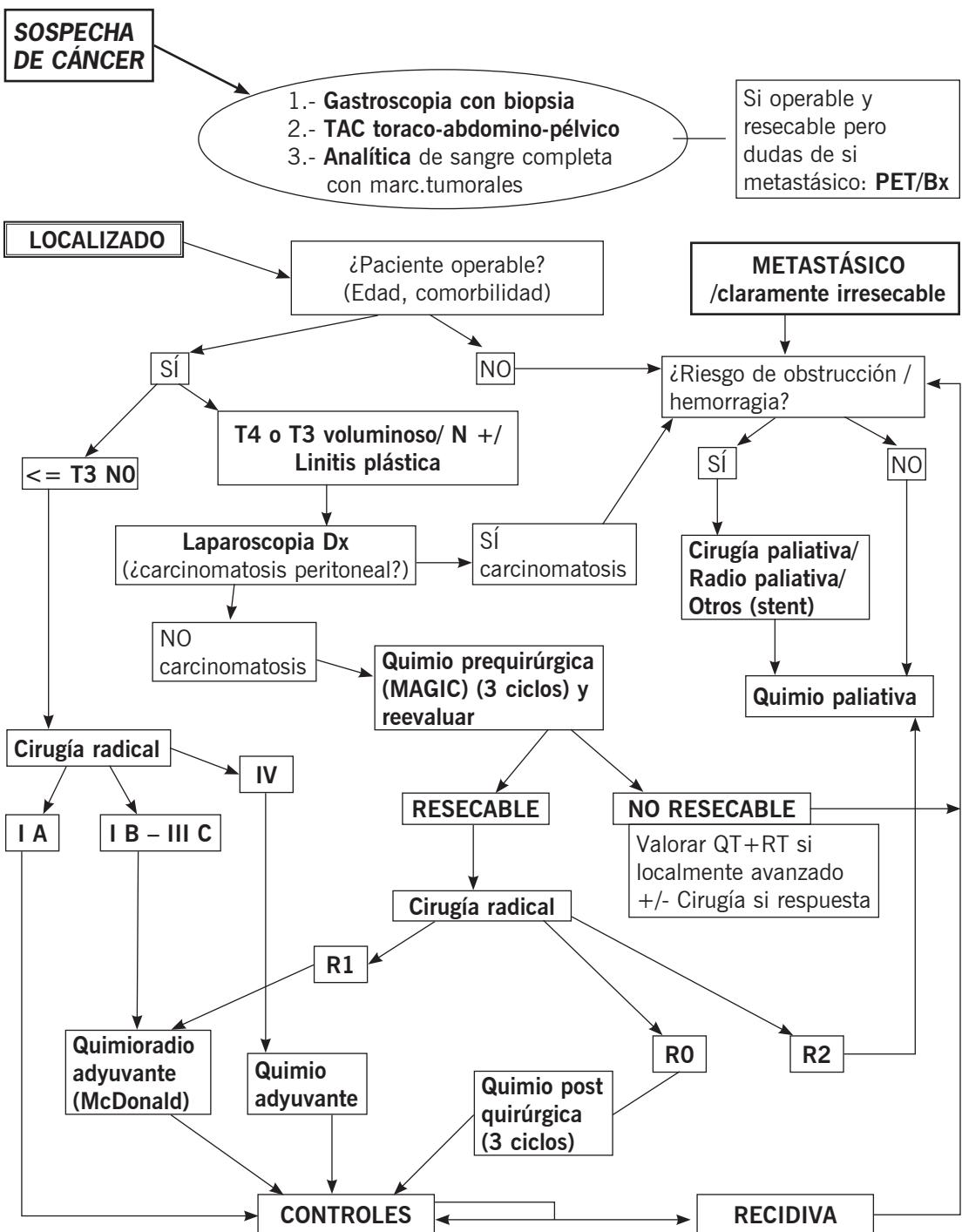
SEGUIMIENTO

Una vez resecado el tumor y finalizada la adyuvancia (si es precisa) se realizarán controles del paciente, por parte de los servicios implicados en el tratamiento (cirugía general sección esófago-gástrica, oncología médica, oncología radioterápica):

- Cada 3 meses durante el 1º año.
- Cada 4 meses durante el 2º año.
- Cada 6 meses entre el 3º y 5º año.
- Anual a partir del 5º año.

En cada control se realizará anamnesis, exploración física, analítica de sangre completa (incluyendo vitamina B12 y hierro) y técnica de imagen (ecografía abdominal / TAC TAP alternados).

ALGORITMO



RESPECTO DE LA CIRUGÍA

1.- PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA

El paciente que va a ser sometido a cirugía gástrica ingresará en el hospital la víspera de la intervención.

Se comprobará en la historia clínica la reserva de sangre y el consentimiento informado correctamente firmado por el paciente.

El paciente permanecerá en ayunas, como mínimo, desde 8 horas antes de la cirugía.

Antes de la inducción anestésica se le administrará profilaxis antibiótica (amoxicilina-clavulánico 2 g iv y en caso de alergia a la penicilina: ciprofloxacino 400 mg iv).

2.- CIRUGÍA:

Una vez que el estudio de extensión descarta la presencia de metástasis, la resección quirúrgica completa (R0) del tumor primario y de las adenopatías regionales constituye la única posibilidad de tratamiento curativo del cáncer gástrico. El tratamiento quirúrgico debe respetar una serie de principios básicos:

- Abordaje abierto o laparoscópico.** La gastrectomía puede realizarse por vía laparoscópica incondiciones de seguridad y respetando los principios oncológicos básicos, siempre que exista experiencia en cirugía laparoscópica avanzada (la obesidad mórbida ha representado una escuela fundamental), un volumen de actividad suficiente, un inicio tutelado con el apoyo de cirujanos experimentados y un umbral bajo de conversión a laparotomía.
- Extensión de la resección gástrica.** La gastrectomía subtotal es preferible en las neoplasias distales (cuerpo y antro), siempre que se respeten los márgenes mínimos. Los tumores T4 requieren resección en bloque de las estructuras afectadas.
- Márgenes de resección.** Vienen determinados por el estadio tumoral y el tipo histológico:
 - Mínimo de 3 cm en tumores T2.
 - 6 cm en tumores T3-T4, tipo difuso o pobemente diferenciado.
 -

En general, conviene buscar márgenes proximales y distales > 5 cm siempre que sea posible.

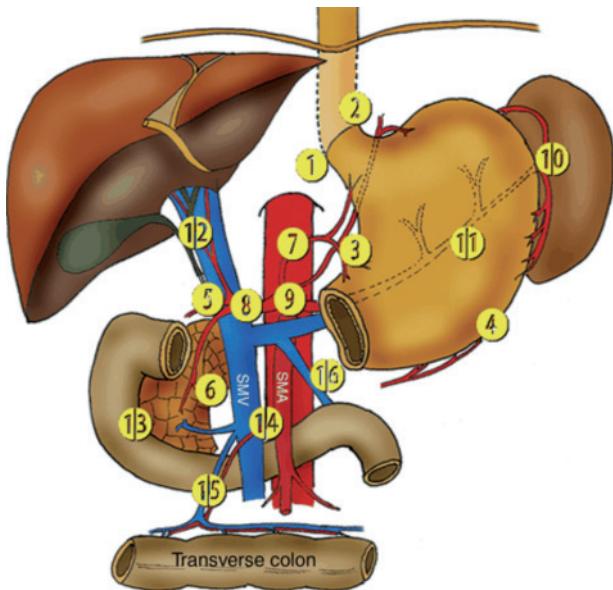
- Extensión de la linfadenectomía.** La *linfadenectomía D2* reduce el riesgo de recidiva locoregional a largo plazo, sobre todo en los estadios intermedios de la enfermedad, particularmente II y III A. Sin embargo puede aumentar la morbilidad operatoria respecto a D1 en mayores de 70 años o con comorbilidad mayor asociada, según la experiencia del equipo quirúrgico y cuando se asocia la eplenorpancreatetectomía al procedimiento, por lo que debe evitarse la esplenectomía y la pancreatectomía caudal salvo invasión directa por el tumor.

Por otro lado, la linfadenectomía D0 es inaceptable, dado que se requiere la extirpación de al menos 15 ganglios linfáticos (equivalente a una linfadenectomía D1) para una correcta estadificación postoperatoria.

En conclusión, la linfadenectomía D2 con preservación esplénica es el tratamiento de elección en enfermos menores de 70 años con estadios intermedios de la enfermedad, en centros con volumen de actividad alto.

Drenaje linfático del estómago y grupos ganglionares:

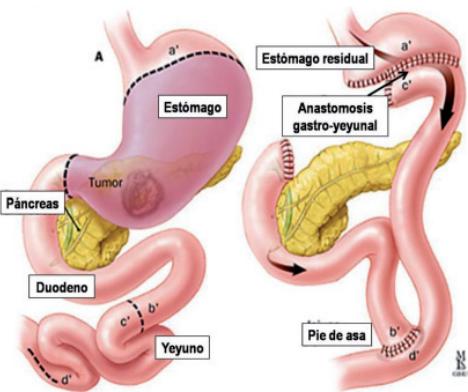
- La diseminación del adenocarcinoma gástrico es fundamentalmente locoregional. En general, los grupos ganglionares 1 al 6 constituyen el **nivel 1**, y los grupos 7 al 11 el **nivel 2**; la afectación de los **niveles 3 y 4** (grupos 12 o superior) se consideran metástasis.
- Anatómicamente estos grupos ganglionares corresponderían a las siguientes áreas:
 - **Nivel 1:** corresponde a los ganglios perigástricos.
 - Grupo 1: cardial derecho
 - Grupo 2: cardial izquierdo
 - Grupo 3: curvatura menor
 - Grupo 4: curvatura mayor
 - Grupo 5: suprapilóricos
 - Grupo 6: infrapilóricos
 - **Nivel 2:** corresponde a los ganglios localizados en los troncos arteriales principales del estómago.
 - Grupo 7: arteria coronaria estomáquica o gástrica izq.
 - Grupo 8: arteria hepática
 - Grupo 9: tronco celíaco
 - Grupo 10: hilio esplénico
 - Grupo 11: arteria esplénica
 - **Nivel 3:** corresponde a los ganglios alejados del estómago.
 - Grupo 12: ligamento hepatoduodenal
 - Grupo 13: retropancreáticos
 - Grupo 14: arteria mesentérica superior
 - Grupo 15: arteria cólica media



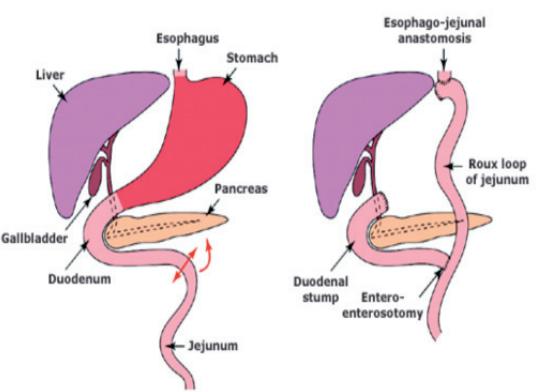
En la práctica, los niveles ganglionares 1 ó 2 (linfadenectomías D1 ó D2) dependen de la localización del tumor primario:

Localización tumoral	Nivel ganglionar 1	Nivel 2
Fundus (tercio proximal)	Grupos 1 al 4	Grupos 5-6 y 7-11
Cuerpo (tercio medio)	Grupos 1 y 3 al 6	Grupos 2 y 7-11
Antro (tercio distal)	Grupos 3 al 6	Grupo 1 y del 7 al 9

- e) **Reconstrucción del tránsito digestivo.** Se realiza mediante una esófago-yejunostomía o gastroyeyunostomía en Y de Roux, con un asa alimentaria antecólica o transmesocólica de más de 60 cm para evitar el flujo biliar y un asa biliopancreática suficiente para lograr una anastomosis sin tensión, es decir, de al menos 25 cm, en contra de la mínima longitud recomendada previamente. Las brechas mesentéricas deben cerrarse meticulosamente con material irreabsorbible. Según el estado nutricional del paciente y su evolución previsible, debe valorarse la colocación de un catéter de yeyunostomía.



Gastrectomía subtotal con Y de Roux



Gastrectomía total con Y de Roux

f) Criterios de irresecabilidad:

- Invasión peritoneal o metástasis a distancia, incluída la citología positiva del líquido ascítico.
- Imposibilidad de realizar una resección completa (R0).
- Afectación de los niveles ganglionares 3 y 4 confirmada por biopsia o muy sugestiva por pruebas de imagen.
- Invasión de estructuras vasculares mayores.

g) **Laparoscopia:** La gastrectomía oncológica por laparoscopia es totalmente factible tanto sea una gastrectomía total como una subtotal. Sin embargo, requiere una gran experiencia del abordaje laparoscópico de los cirujanos, ya que de lo contrario, se aumenta la morbilidad y el tiempo quirúrgico considerablemente.

3.- POSTOPERATORIO:

En el postoperatorio inmediato el paciente ingresa en la unidad de reanimación bajo control de anestesia durante las primeras 24-48 horas. Se procurará retirar la sonda urinaria en las primeras 24 horas.

Una vez en planta:

- Si se trata de una **gastrectomía total**, el paciente no lleva sonda nasogástrica y únicamente requerirá alimentación parenteral durante una semana aproximadamente, tras comprobar la integridad de la anastomosis. Al 6º día postoperatorio iniciará dieta líquida, al mismo tiempo que se retira la nutrición parenteral.
- Si se realiza una **gastrectomía subtotal**, el paciente portará una sonda nasogástrica durante 3-4 días, según su débito y si hay peristaltismo intestinal. No se hacen habitualmente comprobaciones de la anastomosis y se inicia dieta oral paulatina.

Las **complicaciones postoperatorias** más frecuentes son:

- Infección de la herida quirúrgica. Apertura de la herida. Tratamiento antibiótico.
- Infección de catéter de la vía central. Retirada del catéter, toma de cultivos, hemocultivo. El tratamiento antibiótico se administrará según antibiograma.
- Infección urinaria. Retirada precoz de sonda, toma de cultivos de orina y tratamiento según antibiograma.
- Hemorragia. Se procederá según la intensidad y el origen de la misma: Peritoneo, muñón gástrico.
- Deshincencia de sutura anastomótica. Esta complicación aumenta significativamente la morbilidad y mortalidad de la gastrectomía.

RESPECTO DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

El informe anatomicopatológico de la biopsia o de la pieza quirúrgica tiene gran relevancia en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del paciente oncológico. El tipo y la calidad de la muestra remitida determinan la información que puede emitirse en cada caso.

1.- INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA:

1. Biopsia endoscópica: es fundamental que exista suficiente volumen tumoral para poder emitir un diagnóstico de lesión tumoral. La finalidad de la biopsia endoscópica es el diagnóstico histopatológico de la neoplasia; la extensión tumoral y otros aspectos de la lesión deben ser estudiados en la pieza quirúrgica. Por lo tanto el informe de anatomía patológica en una biopsia endoscópica de neoplasia gástrica incluye:

- Diagnóstico de neoplasia (corroboration histológica)
- Cuando es posible (bien por la calidad del material o por el tipo de lesión): tipo tumoral y grado de diferenciación.

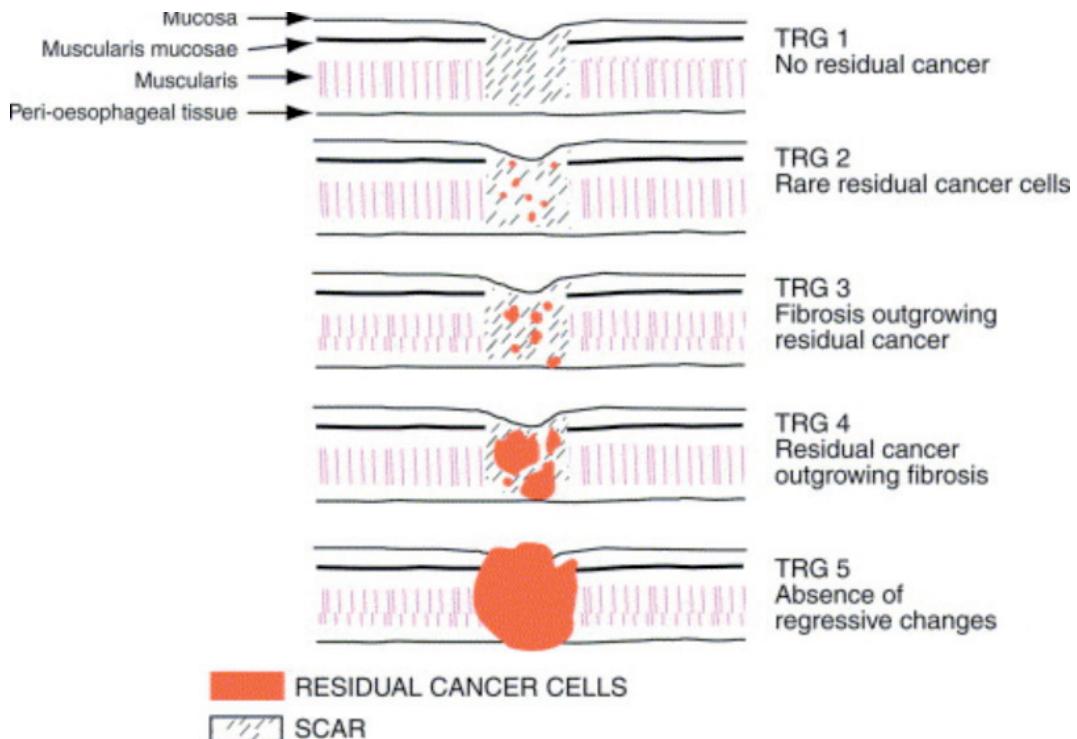
2. Pieza quirúrgica:

Si es una gastrectomía de un paciente que no ha sido sometido a tratamiento previo, el informe anatomicopatológico recogerá:

- Localización y tipo histológico del tumor
- Grado histológico (G)
- Tamaño y aspecto macroscópico
- Profundidad de invasión tumoral (pT)
- Estado de los márgenes quirúrgicos
- Evaluación de la extensión ganglionar (pN)
- Existencia de infiltrado linfático y/o vascular, afectación perineural

3. Si es una gastrectomía de un paciente con tratamiento previo (preoperatorio) es fundamental que esta información quede reflejada en el volante quirúrgico. Para la evaluación de tumor residual se utiliza el grado de regresión tumoral de Mandard

- Grado 1: Respuesta completa. No células tumorales
- Grado 2: Predomino de fibrosis. Aislados nidos tumorales residuales.
- Grado 3: predominio de la fibrosis sobre los nidos tumorales residuales.
- Grado 4: predominio de los nidos tumorales sobre la fibrosis
- Grado 5: Ausencia de cambios regresivos. No se observan cambios significativos de respuesta frente al tratamiento (ausencia de fibrosis).



2.- VALORACIÓN DE LA SOBREEXPRESIÓN DEL HER-2/NEU:

La evaluación del gen HER2 debe realizarse en pacientes inoperables, con recidivas tumorales o tumores metastásicos de la unión esofagogástrica. La petición de este estudio la realiza el servicio de oncología médica y la técnica y lectura de los resultados lo lleva a cabo el patólogo. Los pacientes con sobreexpresión del gen HER2 son susceptibles de recibir tratamiento quimioterápico dirigido.

El oncogén Her2/neu está localizado en el cromosoma 17 (17q11.2-2q) y codifica la proteína Her2, que actúa como receptor de la superficie celular y pertenece a la familia del erbB2. La

sobreexpresión del Her2 activa vías de proliferación celular, inhibe la apoptosis y favorece la alteración del control y migración celular. Históricamente la sobreexpresión de Her2 se ha relacionado con un peor pronóstico, pero estudios actuales muestran datos controvertidos al respecto, sin que aún pueda determinarse con certeza que la mejoría en la supervivencia dependa de la propia alteración molecular o de que la mayoría de estos tumores correspondan a adenocarcinomas de tipo intestinal. La sobreexpresión de Her2 se estudia mediante técnicas de inmunohistoquímica, para lo cual la muestra debe cumplir ciertos requisitos de calidad.

Tipo de muestra: Es preferible realizar el estudio en biopsias endoscópicas, ya que suelen estar mejor fijadas y procesadas. No se recomienda el estudio de HER2 en citologías, pero si únicamente se dispone de material citológico se debe realizar estudio FISH.

Endoscopia: 6-8 fragmentos de tumor.

Pieza quirúrgica: si tiene biopsia endoscópica utilizar este material para evaluación HER2; si solo se dispone de pieza, evaluar en las zonas mejor preservadas y fijadas.

Evaluación inmunohistoquímica:

Negativo (0): ausencia de tinción o tinción en menos del 10% de células tumorales en piezas quirúrgicas; en endoscopias se consideran positivos nidos tumorales de al menos 5 células independientemente del porcentaje de tinción.

Negativo (1+): tinción membrana al menos lateral, casi imperceptible (objetivo 40x) en al menos 10% de las células tumorales en piezas quirúrgicas; ; en endoscopias se consideran positivos nidos tumorales de al menos 5 células independientemente del porcentaje de tinción

Indeterminado (2+): tinción de membrana al menos lateral, moderada (objetivos 10x-20x) en al menos 10% de las células tumorales en piezas quirúrgicas, ; en endoscopias se consideran positivos nidos tumorales de al menos 5 células independientemente del porcentaje de tinción

Positivo (3+): tinción de membrana al menos lateral, intensa (objetivos 2x-5x) en al menos 10% de las células tumorales en piezas quirúrgicas, ; en endoscopias se consideran positivos nidos tumorales de al menos 5 células independientemente del porcentaje de tinción

Evaluación de FISH:

No amplificado: razón de señales del gen HER2/señales del cromosoma 17 <2

Amplificado: razón de señales del gen HER2/señales del cromosoma 17 igual o >2

Polisomía: número de señales del centrómero 17 por núcleo igual o >3

Monosomía: número de señales del centrómero 17 por núcleo <1,5 (en algunos casos con monosomía 17 la relación HER2/CEN17 igual o >2 es causada por la existencia de una única copia del centrómero 17 y dos copias del gen HER2, por lo que estos casos no deberían interpretarse como amplificados)

No interpretable: si ocurre al menos una de las siguientes circunstancias: no hay presencia de señales de una u otra sonda en al menos 20 células; si estas señales son débiles o inexistentes en más del 25% de las células; los controles no muestran el resultado esperado.

AL RESPECTO DE LA RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA**DIFERENTES ESCENARIOS DE TTO****1.- RADIOQUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: McDonald**

En consulta de Oncología Médica y Oncología Radioterápica se organiza y administra tratamiento adyuvante (tras objetivar ausencia de enfermedad en estudio de extensión postquirúrgico mediante TAC TAP y analítica completa con marcadores tumorales).

El tratamiento debe iniciarse entre 4 y 8 semanas después de la cirugía.

El paciente debe tener buen performance status / Karnofsky. Durante el tratamiento es controlado periódicamente en consulta, siendo susceptible de realizarse las modificaciones precisas en función de situación general y tolerancia.

Esquema de tratamiento:

A) QUIMIOTERAPIA:

- **1º ciclo: 5-FU (425 mg/m² / día) y leucovorin (20 mg/m² /día) x 5 días.**

A las 4 semanas inicia **RT: 45 Gy (1,8 Gy/día), concomitante a QT:**

- **2º ciclo: 5-FU (400 mg/m² / día) y leucovorin (20 mg/m² /día) x 4 días** (coincidiendo con el inicio de la RT)
- A las 4 semanas: **3º ciclo: 5-FU (400 mg/m² / día) y leucovorin (20 mg/m² /día) x 3 días** (coincidiendo con el final de la RT)

A las 4 semanas de finalizar la RT:

- **4º y 5 ciclos:** Iguales al 1º ciclo, cada 4 semanas.

B) RADIOTERAPIA**1. Simulación y planificación:**

- Simulación con CT y planificación 3D. Si se considera necesario, utilizar contraste oral/IV.
- Paciente instruido. Ayuno las tres horas previas a la simulación y antes de las sesiones de tratamiento.
- Sistema de inmovilización y simulación en decúbito supino.
- Control del movimiento respiratorio, TAC 4D.
- Técnica de 3 - 4 campos conformados con MLC con fotones de alta energía.
- IMRT en casos seleccionados para disminuir dosis en pulmones, riñón, hígado o corazón.

2. Volúmenes blanco:

Localización del tumor primario	Blanco de la RT	Ganglios
Tercio superior, cardias, UEG	Tumor o lecho quirúrgico, 3-5cm del esófago distal, porción interna del hemidiafragma izquierdo y cuerpo pancreático adyacente	Tronco celíaco y paraesofágicos, perigástricos y suprapancreáticos adyacentes (grupos 1-6, 7, 8, 9 y 11)
Tercio medio / cuerpo gástrico	Tumor o lecho quirúrgico, cuerpo pancreático	Tronco celíaco, perigástricos, suprapancreáticos, hilio esplénico, portahepáticos y pancreatoduodenales (grupos 3 al 13)
Tercio distal / antro-píloro	Tumor (si se extiende a la unión gastroduodenal, tratar primera y segunda porción del duodeno) o lecho quirúrgico (si la unión gastroduodenal estaba afecta, incluir la sutura en duodeno con 3-5 cm de margen), cabeza de páncreas	Tronco celíaco, perigástricos, suprapancreáticos, portahepáticos y pancreatoduodenales (grupos 3-9 y 11-13)

3. Órganos a riesgo:

- Médula espinal < 45 Gy.
- Riñones: media < 15 Gy. V20 < 30%.
- Hígado: media < 25 Gy. V30 < 30%.
- Corazón: media < 24 Gy.

4. Dosis de RT en Radioquimioterapia postoperatoria:

- En R0 (si al menos T3 o N+): 45-50,4 Gy con QT. Se podría considerar en T2N0 con datos “de alto riesgo”, es decir, tumores pobremente diferenciados (G3-4), con invasión linfovascular o neural o edad <50 años.
- R1 y R2: misma dosis, con QT.

Los 4500 cGy de radiación se administran en 25 fracciones, 5 días a la semana.

Finalizado el tratamiento se realiza el primer control (con nueva analítica y nuevo TAC TAP), y posteriormente controles periódicos alternados entre los diferentes servicios, como se ha comentado previamente.

2.- QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA (ECF, modificada como ECX, según se recomienda en diferentes fuentes, por facilidad y comodidad de administración)

El paciente debe tener buen performance status / Karnofsky. Durante el tratamiento es controlado periódicamente en consulta con analítica, siendo susceptible de realizarse las modificaciones precisas en función de situación general y tolerancia.

Esquema de tratamiento:

ECX por 3 ciclos preoperatorio.

- Epirrubicina 50 mg/m² día 1.
- CDDP 60 mg/m² día 1.
- Capecitabina 625 mg/m²/12horas, días 1-21.

Ciclos cada 21 días.

Posteriormente se reevalua la situación mediante TAC. Si enfermedad estable o respuesta, se realiza cirugía radical. Entre 4 y 8 semanas después, tras nuevo TAC que certifique ausencia de enfermedad, recibe **3 ciclos de tratamiento postoperatorio**, iguales. Tras finalizar, se hacen controles periódicos alternados entre los diferentes servicios, como se ha comentado previamente.

3.- QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (Tras cirugía R0 de enfermedad E-IV de entrada)

Se trata en realidad de casos de enfermedad en estadio IV, aunque con una cirugía R0, por lo que se desestima el tratamiento radioterápico y se administrará quimioterapia tras objetivar la ausencia de enfermedad mediante TAC (esquemas con platino y 5 Fluoruracilo / Capecitabina, triplete si el paciente lo tolera), realizando en medio control de imagen (como si de enfermedad metastásica se tratase). Posteriormente controles.

4.- RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (Tras comenzar con QT perioperatoria, cuando tras administrar los primeros ciclos de tto y revalorar con TAC el tumor sigue siendo localmente avanzado e irresecable)

Se puede plantear tratamiento con QT (CDDP + 5FU) concomitante a RT, con intención de lograr resecabilidad del tumor. En tumores irresecables o como tratamiento de inducción: 45 - 50,4 Gy con QT, siendo la simulación y planificación, volúmenes blanco y órganos a riesgo iguales a lo comentado previamente.

5.- TRATAMIENTO PALIATIVO

Ensayos clínicos certifican que en el cáncer gástrico metastático / irresecable la **quimioterapia paliativa** aumenta la supervivencia global y libre de progresión, así como la calidad de vida de los pacientes, por lo que es el mejor tratamiento, siempre que su situación clínica / analítica lo permita.

También puede plantearse la **radioterapia paliativa**: en obstrucción, sangrado o dolor.

Esquemas basados en poliquimioterapia obtienen mejores resultados que esquemas de monoterapia, a expensas de mayor toxicidad (que, en pacientes susceptibles de recibirlos y en manos de oncólogos expertos, no merman su calidad de vida). Es habitual utilizar más fármacos como primera línea de tratamiento, y reservar las monoterapias para sucesivas líneas.

Prima la calidad de vida del paciente. El esquema de tratamiento en cada situación y momento se decidirá conjuntamente con el paciente, en función de sus características y preferencias. Se modificarán fármacos y dosis según la práctica oncológica habitual.

Se informará al paciente de los efectos y toxicidades de su tratamiento, y se aplicarán las medidas precisas para minimizarlos. Se solicitará asimismo colocación de reservorio venoso subcutáneo o PICC a los pacientes que vayan a necesitarlo para la administración de infusiones continuas.

Previo a iniciar el tratamiento de 1^a línea se solicitará estudio de HER-2/NEU en la muestra tumoral (como se ha comentado previamente), para valorar el uso del trastuzumab.

Los esquemas de tratamiento posibles son múltiples. Entre los más utilizados en nuestro centro:

1^a LÍNEA

PACIENTE JOVEN, CON BUEN PS (performance status):

- HER-2 positivo: Cisplatino + 5FU/Capecitabina + Trastuzumab
- HER-2 negativo: Docetaxel + Cisplatino + 5FU/Capecitabina

PACIENTE MAYOR, O CON PEOR PS:

- HER-2 positivo: Cisplatino + 5FU/Capecitabina + Trastuzumab (ToGa)
- HER-2 negativo: Cisplatino + 5FU/Capecitabina
Oxaliplatin + 5FU/Capecitabina

SIGUIENTES LÍNEAS

- Irinotecan + 5 Fluoruracilo / Capecitabina.
- Irinotecan en monoterapia.
- Docetaxel / Paclitaxel en monoterapia.

Todo esquema de tratamiento aplicado estará justificado y avalado por la literatura. Se realizarán controles periódicos valorando situación y respuesta al tratamiento.

El oncólogo médico contactará con otras especialidades en función de las necesidades puntuales paliativas de cada paciente (radioterapia, radiología intervencionista, hospitalización a domicilio, unidad de enfermedades infecciosas, atención primaria, etc).

Si el deterioro clínico / analítico es importante o el paciente así lo desea, se dará por finalizado el tratamiento antineoplásico activo y el paciente pasará a cargo de la unidad de cuidados paliativos o de hospitalización a domicilio con carácter paliativo.

RESPECTO DE LA NUTRICIÓN

Es muy importante valorar el estado nutricional del paciente, antes de la cirugía, durante el tratamiento adyuvante, y en situación de enfermedad metastásica.

El paciente precisará soporte nutricional ambulatorio (batidos hiperproteicos) si presenta **Albumina < 34 o IMC < 21** (Indice de masa corporal = Kg / m²).

RESECCIÓN MUCOSA ENDOSCÓPICA (T1)**INDICACIONES DE TTO ENDOSCÓPICO:**

- 1.- Adenocarcinoma diferenciado de tipo m, sin invasión linfática/vascular y < 30 mm de tamaño, independientemente de que presente ulceración o no (riesgo de metástasis ganglionar de 0-0,3%). Para algunos autores la disección endoscópica de los intramucosos m3 > 2cm está muy debatida, por el riesgo de metástasis ganglionar linfática.
- 2.- Adenocarcinoma diferenciado de tipo m, sin invasión linfática/vascular y no ulceración, independientemente del tamaño (riesgo de metástasis ganglionar de 0-0,4%).
- 3.- Adenocarcinoma indiferenciado de tipo m, sin invasión linfática/vascular, no ulceración y <= 20 mm de tamaño. Incluidos los carcinomas de células en anillo de sella (riesgo de metástasis ganglionar de 0-2,6%).
- 4.- Adenocarcinoma diferenciado, con penetración submucosa diminuta (sm 1 < 500 μm de profundidad en la submucosa a partir de la muscularis mucosa), sin invasión linfática / vascular, no ulceración y < 30 mm de tamaño (riesgo de metástasis ganglionar de 0-2,5%).

INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE MUCOSECTOMÍA ENDOSCÓPICA

Secciones longitudinales cada 2 mm y medición micrométrica de la profundidad de la invasión.

- 1.- Diagnóstico de neoplasia.
- 2.- Tipo tumoral y grado de diferenciación.
- 3.- Profundidad de infiltración. En el caso de infiltración de la submucosa, valorar la profundidad a partir de la muscularis mucosa μm (sm1 < 500 μm , sm2 > 500 μm ó 0,5 mm).
- 4.- Invasión linfática y vascular.
- 5.- Invasión tumoral de los bordes de resección verticales y horizontales.

APÉNDICE

La presencia de metástasis ganglionar linfática en los casos de cáncer intramucoso es rara, ya que los vasos linfáticos son muy escasos en la capa mucosa (pero sin embargo muy numerosos en la submucosa). La incidencia oscila según las series entre un 1,9% a un 3,5%, y los factores predictores de metástasis ganglionar son la infiltración de los vasos linfáticos, la ulceración histológica (que probablemente causa destrucción de la muscularis mucosa que actúa como una barrera contra la invasión linfática, facilitando su infiltración por células malignas) y el tamaño tumoral (> 30 mm).

La incidencia en los casos que carecen de cualquiera de esos 3 factores es de 0,36% (1/277) en una serie y en la de Gotoda se vio que ninguno de los 1230 casos de cáncer intramucoso bien diferenciado y < 30 mm (independientemente de la ulceración o no) presentó metástasis linfática (IC 95% de 0-0,3%), por lo que en estos casos está indicado el tratamiento endoscópico de la lesión. Para algunos autores la disección endoscópica de los intramucosos m3 > 2 cm está muy debatida, por el riesgo de metástasis ganglionar linfática.

Gotoda asimismo detectó en su serie que mientras que el 2,2% de los cánceres intramucosos se asociaba a metástasis linfática, lo hacía el 17,9% de los casos con invasión submucosa (402/2249). Aunque ninguno de los 145 casos de adenocarcinoma diferenciado < 30 mm e invasión submucosa < 500 µm y sin invasión linfática ni venosa se asoció a metástasis linfática (IC 95% 0-2,5%). Pero que incluso los sm2 de mínimo tamaño (< 10 mm) podían presentar metástasis linfáticas (5/39, o sea un 12,8%).

TUMORES DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA

Se han descrito 3 tipos de tumores de unión esofagogástrica (clasificación de Siewert):

- *Tipo I:* 1 cm. por encima de la línea Z hasta 5 cms. por arriba. Carcinoma asociado con el esófago de Barret
- *Tipo II:* 1 cm. por encima de la línea Z hasta 2 cms. por debajo.
- *Tipo III:* 2 cms. por debajo de la línea Z hasta los 5 cms. por debajo. Tumores de la región subcardial.

La 7^a edición de la clasificación TNM de la AJCC estatifica a los tumores de la unión esofagogástrica como adenocarcinomas de esófago, incluido el Siewert III.

En cualquier caso, ante enfermedad localizada, en nuestro centro el manejo de la enfermedad depende de dicha clasificación:

- *Siewert I y II:* Manejo como cáncer de esófago (radioquimio neoadyuvante seguida de cirugía // radioquimio radical)
- *Siewert III:* Manejo como cáncer gástrico.

En los tumores de la unión, las pruebas diagnósticas precisas serán las mismas que se recogen en el protocolo de cáncer de esófago (que añade esofagograma, ecoendoscopia alta y PET-TAC).

Para este tipo de tumores, mientras que el pronóstico no es necesariamente diferente, el abordaje quirúrgico al tumor varia desde la gastrectomía total, gastrectomía proximal vía laparotomía o incisión toracoabdominal izquierda y esofaguestomía vía transtorácica o transhiatal.

Los pacientes tipo I, no son candidatos a un abordaje puramente abdominal pero en cambio aquellos tipo II y III con adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados pueden ser subsidiarios a una gastrectomía con un adecuado margen de al menos 5 cm de esófago sano.

Para los pacientes con tumor tipo I o algunos tipo II el abordaje más frecuente es abdominal transhiatal con anastomosis en el cuello o bien una cirugía combinada abdominal y torácica o Ivor-Lewis. Cada una de estas intervenciones tiene sus ventajas e inconvenientes.

El abordaje toracoabdominal izquierdo se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad y en estos momentos hay pocas indicaciones para esta vía de abordaje.

En aquellos casos que no se pueda utilizar el estómago como sustitutivo del esófago se deberá de realizar una colocación del colon, en primer lugar o del yeyuno si éste anterior no se puede utilizar.