

Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico

AUTOR: Harry H Yoon, MD, MHS

EDITOR DE SECCIÓN: Richard M Goldberg, MD

EDITOR ADJUNTO: Sonali M Shah, MD

Todos los temas se actualizan a medida que nueva evidencia está disponible y nuestro proceso de revisión por pares está completo.

Revisión de la literatura vigente hasta: **Jul 2024**.

Este tema se actualizó por última vez: **Apr 17, 2024**.

INTRODUCCIÓN

Los cánceres gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) y esofágico a menudo se presentan como enfermedades avanzadas irresecables o metastásicas. Estos cánceres avanzados irresecables o metastásicos no son curables, y los objetivos de la terapia sistémica incluyen paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia general (SG).

Este tema presentará la terapia sistémica inicial para el cáncer gástrico, UGE y esofágico avanzado irresecable y metastásico. La terapia sistémica de segunda y posteriores líneas y las terapias paliativas para estos cánceres se discuten por separado.

- (Ver Terapia sistémica de segunda y posteriores líneas para el cáncer gástrico y esofágico metastásico.)
- (Ver Paliación local para el cáncer gástrico avanzado.)
- (Ver Paliación endoscópica del cáncer esofágico.)

HISTOLOGÍA, DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA Y EVOLUCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE QUIMIOTERAPIA

Juntos, el cáncer de células escamosas (CCE) y el adenocarcinoma representan el 93 por ciento de todos los esofageales carcinomas, but histologic and anatomic distribution has changed dramatically over the past 30 years [1]. In the 1970s, SCC accounted for approximately 70 percent of all esophageal cancers, and 22 percent of tumors were located in the upper one-third of the thoracic esophagus or in the cervical esophagus. Since the mid-1970s, the incidence of SCC in the United States has been declining steadily, while the incidence of adenocarcinoma in White male patients rose by 350 percent from 1974 to 1994. Adenocarcinoma surpassed SCC as the dominant histology in the early 1990s [2]. At the same time, there has also been a shift in the location of esophageal cancers over time. At present, 86 percent of esophageal cancers arise in the distal one-third of the thoracic esophagus, 13 percent arise in the middle third, and only 1 percent arise in the upper third or cervical esophagus. (See “Epidemiology and risk factors for esophageal cancer”.)

More than 90 percent of stomach cancers are adenocarcinomas. In 1930, most cases originated in the distal stomach (gastric body and antrum (figure 1)). Since then, the incidence of distal gastric carcinoma has declined dramatically while the incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) and proximal stomach has increased at a rate exceeding that of any other cancer [3]. The increasing incidence has paralleled the rise in incidence of esophageal adenocarcinoma. The term “GEJ tumor” reflects the frequent difficulty in separating the primary locations of distal esophageal and proximal gastric cancers; their natural history, response to therapy, and overall prognosis appear to be similar [4]. (See “Epidemiology of gastric cancer”.)

Chemotherapy drugs that were tested for esophageal cancer at a time when SCC was the predominant histology (1970s and 1980s) were those initially developed for SCC of the head and neck, including fluorouracil (FU), cisplatin, mitomycin, methotrexate, vindesine, and bleomycin. The combination of FU plus cisplatin was adopted by many as a safe and effective standard regimen, and studies focused on the benefit of adding a third agent to the FU plus cisplatin backbone.

At the other end of the spectrum, at a time when distal gastric adenocarcinomas were the most common stomach malignancy, most regimens for advanced gastric cancer were based on FU plus an anthracycline. Cisplatin-based combinations (such as epirubicin, cisplatin, and infusional FU) were eventually shown to be superior to non-cisplatin-containing regimens and became the reference regimens for advanced gastric cancer. (See 'Epirubicin, cisplatin, and fluorouracil' below.)Coincidiendo con los cambios epidemiológicos en la distribución histológica y anatómica, el tratamiento de los cánceres gástricos y esofágicos avanzados convergió, y la mayoría de los ensayos clínicos realizados desde mediados de la década de 1990 incluyen pacientes con cáncer gástrico, esofágico o de la unión gastroesofágica (GEJ), independientemente de la histología [5,6]. Aunque los carcinomas de células escamosas (SCC) ahora representan una pequeña minoría de pacientes inscritos en la mayoría de los ensayos clínicos, el subtipo histológico no parece jugar un papel importante en la tasa de respuesta o la duración de la supervivencia en pacientes tratados con una variedad de regímenes de quimioterapia para el cáncer esofagogástrico metastásico [7-12].

Sin embargo, esto está cambiando a medida que se comienzan a dilucidar las diferencias en las alteraciones genómicas en las vías biológicas entre el SCC y el adenocarcinoma [13]. El tratamiento para el SCC y el adenocarcinoma ha divergido una vez más con la introducción de la terapia dirigida molecularmente y la inmunoterapia. Las terapias dirigidas al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (por ejemplo, trastuzumab) y al factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, ramucirumab) son aplicables solo a los adenocarcinomas. Los enfoques de inmunoterapia que utilizan inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) parecen ser efectivos para el SCC independientemente de la expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), mientras que los beneficios en los adenocarcinomas con baja o ausente expresión de PD-L1 son inciertos. (Ver 'Elección de la terapia' a continuación y "Terapia sistémica de segunda y posteriores líneas para el cáncer gástrico y esofágico metastásico", sección sobre 'Ramucirumab con o sin paclitaxel').

VISIÓN GENERAL DEL ENFOQUE DE LA TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Objetivos de la terapia

Los objetivos de la quimioterapia en pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado son paliar los síntomas (incluyendo la disfagia maligna), mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Varios ensayos controlados y meta-análisis proporcionan evidencia del beneficio de supervivencia de la quimioterapia sistémica paliativa para pacientes con cáncer gástrico avanzado [14-20]. En un meta-análisis de tres ensayos que compararon la quimioterapia con el mejor cuidado de apoyo, hubo un beneficio significativo en la supervivencia global (OS) a favor de la quimioterapia en comparación con el cuidado de apoyo solo (razón de riesgo [HR] 0.3, IC 95% 0.24-0.55), lo que se tradujo en una mejora en la supervivencia media de 4.3 a 11 meses [18].

Cuidado de apoyo temprano

Todos los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer gástrico, de la unión gastroesofágica (GEJ) o esofágico avanzado deben tener una evaluación completa de la carga de síntomas, el estado nutricional y psicológico, y los apoyos sociales lo antes posible, idealmente, antes de comenzar la quimioterapia.

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&dis pacientes se beneficiarán de la consulta y los servicios formales de cuidados paliativos. La derivación temprana y la iniciación de servicios de cuidados paliativos e interdisciplinarios mejoran los resultados clínicos y la calidad de la atención, incluida la supervivencia. (Ver "Beneficios, servicios y modelos de cuidados paliativos de subespecialidad", sección sobre 'Justificación para los cuidados paliativos'.)

Debido a la anatomía y las complicaciones de la cirugía o la progresión local de la enfermedad, los pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado tienen una alta incidencia de desnutrición [21,22] y angustia psicológica [23,24], ambas de las cuales pueden afectar la supervivencia.

Existen varias opciones terapéuticas para controlar los síntomas de la progresión local de la enfermedad (por ejemplo, náuseas, dolor, obstrucción de la salida gástrica, sangrado), incluyendo la resección quirúrgica

paliativa, el bypass quirúrgico (gastroeyunostomía), la radioterapia (RT) y las técnicas endoscópicas. La toma de decisiones para la terapia paliativa local debe tener en cuenta el pronóstico general del paciente para evitar la morbilidad y mortalidad excesivas o las estancias hospitalarias prolongadas en aquellos con una esperanza de vida limitada. (Ver “Paliación local para el cáncer gástrico avanzado”).

El beneficio de la atención de apoyo interdisciplinaria temprana se demostró en un ensayo en el que 328 pacientes con cáncer esofagogástrico metastásico previamente no tratado fueron asignados aleatoriamente a atención interdisciplinaria temprana con un enfoque en la nutrición y la salud psicológica integrada en la atención oncológica estándar o la atención estándar [25]. El grupo de intervención recibió una consulta de atención de apoyo interdisciplinaria dentro de los 14 días posteriores al inicio de la quimioterapia y una consulta de seguimiento cada tres semanas a partir de entonces. La mediana de la SG fue significativamente mejor en el grupo de intervención temprana (14.8 versus 11.9, razón de riesgo [HR] 0.68, IC 95% 0.51-0.9). A pesar de una distribución, respuestas y perfiles de seguridad similares de la terapia sistémica en los dos grupos, la atención temprana también tuvo un impacto positivo significativo en el funcionamiento emocional y cognitivo en la semana 9, y en la proporción de pacientes que presentaron pérdida de peso en la semana 9 (45 versus 58 por ciento).

Elección de la terapia — Basamos nuestras decisiones de tratamiento en la expresión de biomarcadores e histología, como se describe en las siguientes secciones y se resume en el algoritmo (algoritmo 1).

Evaluación de biomarcadores — Los pacientes con cáncer gástrico y esofágico avanzado irresecable o metastásico que son candidatos potenciales para la terapia sistémica deben tener sus tumores evaluados para los siguientes biomarcadores, que se utilizan para guiar la terapia inicial.# Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

Manejo [26]:

- **Todas las histologías:**
 - Deficiencia de reparación de desajustes (dMMR) y altos niveles de inestabilidad de microsatélites (dMMR/MSI-H). (Ver “Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico): Manifestaciones clínicas y diagnóstico”, sección sobre “Pruebas de MSI/IHC del tumor” y “Tumores deficientes en reparación de desajustes/MSI-H” a continuación.)
 - Expresión de PD-L1 (es decir, puntaje combinado positivo [CPS] o puntaje de proporción tumoral [TPS] >1 por ciento versus ≤1 por ciento). Cabe destacar que el TPS puede no ser tan predictivo como el CPS para la expresión de PD-L1 en adenocarcinomas del tracto gastrointestinal superior [27]. (Ver “Principios de la inmunoterapia contra el cáncer”, sección sobre “Pruebas diagnósticas” y “Estado de expresión de PD-L1 en cánceres del tracto GI superior” a continuación.)
- **Adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica (GEJ):**
 - Para pacientes que son elegibles para trastuzumab, sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y/o amplificación del gen, utilizando criterios específicos desarrollados para estos tumores (ver tabla 1 y algoritmo 2). (Ver “Cáncer gástrico y patología molecular”, sección sobre “Sobreexpresión de HER2” y “Adenocarcinomas HER2-positivos” a continuación.)

Tumores dMMR/MSI-H

Para pacientes con cáncer esofágico y gástrico metastásico dMMR/MSI-H (ya sea cáncer de células escamosas [SCC] o adenocarcinomas), el enfoque de tratamiento se discute a continuación. (Ver “Tumores deficientes en reparación de desajustes/MSI-H” a continuación.)

Cáncer de células escamosas

Para SCC avanzados, sugerimos terapia de primera línea con quimioterapia más inmunoterapia en lugar de quimioterapia sola para pacientes con PD-L1 TPS 1+ o CPS 10+. Para pacientes con PD-L1 TPS <1 por ciento o CPS <10, también sugerimos quimioterapia más inmunoterapia en lugar de quimioterapia sola, dado que la actividad de los ICI en SCC es generalmente mayor en comparación con los adenocarcinomas y un meta-análisis que sugiere un beneficio significativo de supervivencia en esta población, aunque de menor magnitud que para aquellos con mayor expresión de PD-L1. Sin embargo, en tales pacientes, tenemos un umbral más bajo para omitir o discontinuar la inmunoterapia en presencia de características basales desfavorables (por ejemplo, CPS <1, enfermedad pulmonar no cancerosa significativa) o en aquellos que experimentan toxicidad, que en un paciente con enfermedad de alta expresión de PD-L1, dado el probable menor grado. Aunque la quimioterapia de base en los estudios CheckMate y KEYNOTE fue cisplatino más fluorouracilo (FU), muchos clínicos, incluidos algunos de los autores y editores asociados con esta revisión, preferirían pembrolizumab o nivolumab en combinación con un régimen basado en oxaliplatino, como oxaliplatino más leucovorina con bolus más FU a corto plazo (FOLFOX). Donde esté disponible (principalmente en China), camrelizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino es una alternativa adecuada, como se muestra en el ensayo ESCORT-1ST.

Adenocarcinomas — Para pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica (GEJ), sugerimos una quimioterapia de base que incluya tanto una fluoropirimidina como oxaliplatino, en lugar de otras combinaciones de quimioterapia. Las opciones incluyen FOLFOX (tabla 2) o CAPOX/ XELOX (tabla 3). (Ver 'Quimioterapia combinada' a continuación.)

La terapia adicional se guía por el estado HER2 del tumor y el nivel de expresión de PD-L1.

- **Adenocarcinoma HER2-positivo** – Para pacientes con adenocarcinomas HER2-positivos, sugerimos la adición de trastuzumab a la quimioterapia. (Ver 'Trastuzumab más quimioterapia' a continuación.)

Además, para los cánceres HER2-positivos que también tienen CPS ≥ 1 , sugerimos la adición de pembrolizumab a trastuzumab y quimioterapia. (Ver 'Pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia' a continuación.)

Para pacientes que no son elegibles para trastuzumab (tabla 4), ofrecemos un enfoque de tratamiento inicial similar al de aquellos con adenocarcinoma HER2-negativo. (Ver 'No elegible para trastuzumab' a continuación.)

- **Tumores HER2-negativos, PD-L1 positivos, MMR proficientes**
 - **CPS ≥ 10** – Para pacientes con adenocarcinoma HER2-negativo y CPS ≥ 10 , sugerimos la adición de nivolumab o pembrolizumab a la quimioterapia, ya que este enfoque mejoró la supervivencia global (OS) en ensayos aleatorizados. (Ver 'CPS de 10 o más' a continuación.)
 - **CPS de 5 a menos de 10** – Para pacientes con adenocarcinomas HER2-negativos y CPS de 5 a menos de 10, sugerimos la adición de nivolumab a la quimioterapia. (Ver 'CPS de 5 a menos de 10' a continuación.)
 - **CPS <5** – Para pacientes con adenocarcinoma HER2-negativo con CPS <5 y competencia en la reparación de desajustes, no incorporamos inmunoterapia, dado que los beneficios son menores en esta población y pueden no superar los riesgos. Tales pacientes son tratados solo con quimioterapia. (Ver 'CPS de menos de 5' a continuación.)

Otros adenocarcinomas y aquellos sin acceso a terapia dirigida

Para individuos que no están recibiendo trastuzumab o inmunoterapia de primera línea, ya sea porque carecen de un biomarcador molecular o tienen una contraindicación, intolerancia o falta de reembolso, la elección del régimen de quimioterapia es empírica:

- En general, los regímenes de quimioterapia combinada proporcionan tasas de respuesta más altas que los agentes únicos, pero esto se traduce en solo modestas prolongaciones en la duración del control de la enfermedad y la supervivencia (medida en semanas a unos pocos meses), y un peor

perfil de efectos secundarios. (Ver ‘Quimioterapia combinada’ a continuación y ‘¿Existe un régimen de combinación óptimo?’ a continuación.)

La participación en un ensayo clínico es preferida. Si un ensayo no está disponible, o la participación no es factible, para la mayoría de los pacientes, sugerimos un doblete de fluoropirimidina-platino en lugar de un régimen triplete. Para la mayoría de los pacientes, preferimos un régimen que contenga oxaliplatino (es decir, FOLFOX (ver tabla 2), oxaliplatino más capecitabina, o donde esté disponible, S-1 más oxaliplatino). Otras alternativas incluyen FU más cisplatino (o donde esté disponible, S-1 más cisplatino). (Ver ‘Combinaciones de oxaliplatino’ a continuación.)

Para pacientes mayores o aquellos con un estado de rendimiento deficiente, las alternativas apropiadas incluyen FU modulado con leucovorina solo, capecitabina de agente único, irinotecán de agente único, capecitabina atenuada en dosis más oxaliplatino, o taxanos semanales en dosis bajas. (Ver ‘Quimioterapia de agente único’ a continuación.)

En nuestra opinión, un papel para la inmunoterapia ICI de primera línea más quimioterapia en adenocarcinomas PD-L1-negativos aún no está probado, y este enfoque no puede ser recomendado. (Ver ‘CPS de menos de 5’ a continuación.)

Evaluación de la respuesta

La respuesta se evalúa utilizando una combinación de evaluación radiográfica de intervalo (típicamente cada dos a tres ciclos); marcadores tumorales séricos, como el antígeno carcinoembrionario (si está elevado en la línea de base); y el estado clínico del paciente. La respuesta tumoral radiográfica generalmente se cuantifica utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (ver tabla 5) [28,29]. Si los marcadores tumorales están elevados en la evaluación inicial, pueden evaluarse de manera secuencial durante el tratamiento como una medida sustituta de la respuesta a la terapia. Mientras que los niveles persistentemente elevados de un marcador tumoral sérico sugieren progresión de la enfermedad, esto debe confirmarse con estudios radiológicos antes de un cambio en la estrategia terapéutica. (Ver “Características clínicas, diagnóstico y estadificación del cáncer gástrico”, sección sobre “Marcadores serológicos”).

El estado clínico del paciente siempre debe tenerse en cuenta en combinación con los datos radiológicos y de marcadores tumorales, donde los pacientes con beneficio clínico del tratamiento pueden continuar con ese régimen de tratamiento a pesar de la posible progresión radiológica.

Duración del tratamiento — La duración del tratamiento en pacientes que responden con cáncer esofagogástrico avanzado no ha sido estudiada específicamente. Solo hay datos limitados que se refieren a la discontinuación de un régimen de tratamiento antes de la progresión de la enfermedad o en regímenes de terapia de mantenimiento modificados. En un pequeño ensayo aleatorizado de fase II que comparó una estrategia de “parar y continuar” con la terapia continua después de la estabilización de la enfermedad con S-1 de primera línea más oxaliplatino, los pacientes que continuaron la quimioterapia más allá de la estabilización de la enfermedad tuvieron una mejor supervivencia libre de progresión (SLP; 10.5 versus 7.2 meses); sin embargo, la supervivencia global (SG) y la duración del control de la enfermedad no fueron significativamente mejores, y la calidad de vida fue peor [30].

En general, los regímenes se administran hasta que el paciente tiene una enfermedad progresiva o no puede tolerar más tratamiento con el régimen. Recomendamos que el plan de tratamiento de cada paciente se individualice según la tolerancia y la respuesta al régimen de tratamiento, así como los deseos del paciente en cuanto a interrupciones o modificaciones del tratamiento.

EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS INDIVIDUALES

Regímenes basados en inmunoterapia

Estado de expresión de PD-L1 en cánceres del tracto gastrointestinal superior — La inmunoterapia con inhibidores de puntos de control se ha convertido en un tratamiento destacado y efectivo para una variedad de malignidades, pero, con la excepción de la reparación de desajustes deficiente (dMMR), la

mejor manera de identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse es incierta. (Ver 'Tumores deficientes en reparación de desajustes/MSI-H' a continuación).

La expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) es el biomarcador candidato que habien studied most extensively in trials utilizing immunotherapy that relies on programmed cell death-1 (PD-1) blockade. PD-L1 and PD-1 expression are dynamic markers that change in relation to local cytokines and other factors. Although expression of PD-L1 exists along a continuum, the thresholds that separate "positive" and "negative" PD-L1 expression remain under debate. Nevertheless, most modern trials use prespecified cutpoints, in part because compared with continuous values, the inter-pathologist agreement appears to be high [31].

Most trials with either retrospective or prospective assessments of PD-L1 status have shown trends for increased response rates to PD-1 blockade in PD-L1 "positive" tumors, as defined by prespecified cutpoints, across a variety of malignancies [32-35]. (See "Principles of cancer immunotherapy", section on 'Predictors of response to immune checkpoint inhibitors'.)

PD-L1 expression is used as a diagnostic marker in other malignancies, including upper gastrointestinal malignancies. However, the available data has been mixed. The lack of benefit for checkpoint inhibitor immunotherapy in those with low or absent PD-L1 expression has been most clearly demonstrated for adenocarcinomas while the situation for squamous cell cancers (SCCs) is evolving. Initially, results from the CheckMate 648, KEYNOTE-590, and ESCORT-1st trials suggested benefit for all SCC subgroups, regardless of PD-L1 expression. These data led the US Food and Drug Administration (FDA) to approve pembrolizumab, in combination with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy, for the treatment of metastatic or locally advanced esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) carcinomas (including adenocarcinoma) with an epicenter 1 to 5 cm above the GEJ and who were not eligible for resection or chemoradiation, regardless of PD-L1 expression. However, updated analysis of the CheckMate 648 trial suggests no benefit for the addition of nivolumab to chemotherapy in esophageal SCC with a tumor proportion score (TPS) <1 percent [36]. (See 'Squamous cell cancers' below.)

There are three questions that commonly arise in this area:

What is the interchangeability of the assays used to assess PD-L1 expression for nivolumab versus pembrolizumab?

The 22C3 PharmDx IHC assay is an FDA-approved companion diagnostic assay for assessing the safety and effectiveness of pembrolizumab in a variety of malignancies, including gastric or GEJ adenocarcinoma and esophageal SCC [37]. ByEn contraste, el ensayo PD-L1 28-8 PharmDx es el ensayo complementario aprobado para nivolumab. Los datos indican que el acuerdo entre estos dos ensayos en cáncer gástrico con una puntuación combinada positiva (CPS) de 1 y 10 fue del 96 por ciento [38], lo que sugiere que son intercambiables. Otros estudios sugieren menos concordancia entre el ensayo IHC 22C3 y el ensayo IHC SP263, otro ensayo IHC PD-L1 disponible comercialmente [39]. Se discuten más detalles sobre las pruebas diagnósticas disponibles para PD-L1 por separado. (Ver "Principios de la inmunoterapia contra el cáncer", sección sobre "Pruebas diagnósticas").

- ¿Cuál es el mejor método para puntuar la expresión de PD-L1 en tejido fijado en formalina e incluido en parafina?

La aprobación regulatoria de pembrolizumab para el tratamiento de adenocarcinomas gástricos y de la unión gastroesofágica (GEJ) requirió un método de puntuación reproducible para el uso de la expresión de la proteína PD-L1 como diagnóstico complementario para identificar a los posibles respondedores a la terapia. En tumores distintos al cáncer gástrico (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), el TPS (es decir, el número de células tumorales teñidas con PD-L1 dividido por el número total de células tumorales viables y multiplicado por 100) ha demostrado identificar a aquellos pacientes con tumores PD-L1+ que probablemente respondan a pembrolizumab, pero la expresión de PD-L1 en células inmunes también es importante. (Ver "Terapia sistémica inicial para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado sin mutación conductora", sección sobre "Tumores con alta expresión de PD-L1 (al menos 50 por ciento)").

El CPS es el número total de células teñidas con PD-L1 (incluyendo células tumorales, linfocitos, macrófa-

gos) dividido por el número total de células tumorales viables y multiplicado por 100. Es un método de puntuación PD-L1 robusto y reproducible que predice una respuesta a pembrolizumab en cáncer gástrico y GEJ con un acuerdo intra-patólogo del 97 por ciento y un acuerdo inter-institucional del 92 por ciento [31]. Este es el enfoque preferido. (Ver “Principios de la inmunoterapia contra el cáncer”, sección sobre “Pruebas diagnósticas”).

No obstante, algunos ensayos contemporáneos han utilizado TPS. Hay pocos datos que correlacionen CPS y TPS. En el ensayo CheckMate 648 de inmunoterapia combinada más quimioterapia versus quimioterapia sola en SCC avanzado, un punto de corte de TPS de ≥ 1 por ciento pareció identificar una población cuya supervivencia con terapia combinada fue comparable a la de aquellos tratados con un punto de corte de CPS de ≥ 10 por ciento [36], aunque se desconoce la correlación entre TPS y CPS. (Ver ‘Cánceres de células escamosas’ a continuación.)

- ¿Existe heterogeneidad temporoespacial de la expresión de PD-L1 dentro y entre los sitios tumorales, y está indicada la biopsia?

La heterogeneidad de la expresión de PD-L1 dentro de tumores individuales y entre sitios tumorales se ha descrito para múltiples tipos de cáncer. Dentro de los tumores del tracto gastrointestinal superior, la expresión de PD-L1 muestra una marcada heterogeneidad espacial entre los tumores primarios basales y las metástasis (69 por ciento de concordancia en un estudio [40]) y heterogeneidad temporal entre los tumores antes y después de la quimioterapia (73 a 75 por ciento de concordancia en el mismo estudio). En comparaciones entre tumores primarios basales y tumores metastásicos basales (heterogeneidad espacial), solo el 42 por ciento de los primarios CPS 1+ tenían metástasis CPS ≥ 1 correspondientes (las metástasis para otros pacientes eran CPS < 1). En contraste, el 88 por ciento de los individuos con primarios CPS < 1 tenían metástasis CPS < 1 . Los hallazgos fueron similares para CPS en el punto de corte de ≥ 10 . Estos datos proporcionan un argumento en contra del uso empírico de ICIs en el cáncer gástrico.

El tema de la heterogeneidad temporal plantea la cuestión de si los tumores deben ser biopsiados. En este sentido, el 64 por ciento de los tumores en este análisis que tenían PD-L1 CPS ≥ 1 en la línea de base permanecieron positivos post-tratamiento, mientras que el 39 por ciento de los tumores PD-L1 CPS < 1 “se convirtieron” en CPS ≥ 1 post-tratamiento. Pero para CPS < 10 en la línea de base, la biopsia post-tratamiento fue CPS ≥ 10 solo el 17 por ciento del tiempo. No es raro en la práctica clínica ver que los tumores inicialmente negativos para PD-L1 “se convierten” en positivos para PD-L1 después del tratamiento. Como resultado, tendemos a repetir la biopsia cuando es posible, especialmente si CPS está ausente/bajo, pero esto aún no es un enfoque estándar, y no hay evidencia sólida de que esto mejore los resultados. Una gran advertencia es que no se sabe si la expresión de PD-L1 “inducida por quimio” tiene la misma implicación biológica que la expresión de PD-L1 “nativa”.

Se necesitan estudios adicionales para determinar la ubicación y el momento óptimos para la medición de estos biomarcadores, y este tema está bajo estudio activo [41].

HER2-negativo adenocarcinoma — Para pacientes con adenocarcinoma gástrico y GEJ, sugerimos una base de quimioterapia que incluya tanto una fluoropirimidina como oxaliplatino, en lugar de otras combinaciones de quimioterapia. Las opciones incluyen FOLFOX (tabla 2) o CAPOX/ XELOX (tabla 3). (Ver ‘Quimioterapia combinada’ a continuación.)

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&dis
tratamiento adicional está guiado por el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano del tumor (HER2) y el nivel de expresión de PD-L1.

CPS de 10 o más — Para pacientes con adenocarcinoma negativo para HER2 y CPS ≥ 10 , sugerimos la adición de nivolumab o pembrolizumab a la quimioterapia, ya que este enfoque mejoró la supervivencia global (OS) en ensayos aleatorizados (CheckMate 649 [42-44] y KEYNOTE-859 [45]).

- **Nivolumab más fluorouracilo y oxaliplatino** – Nivolumab más quimioterapia basada en oxaliplatino es una opción para pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2-negativo o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (GEJ) y CPS ≥ 5 . Las dosis recomendadas de nivolumab en combinación con quimioterapia son:

- 360 mg cada tres semanas en combinación con quimioterapia cada tres semanas (por ejemplo, capecitabina más oxaliplatino)
- 240 mg cada dos semanas en combinación con quimioterapia cada dos semanas (por ejemplo, FOLFOX)

En un ensayo de fase III abierto (CheckMate 649), 1581 pacientes con adenocarcinoma gástrico, GEJ o esofágico avanzado/inoperable o metastásico HER2-negativo previamente no tratados fueron asignados aleatoriamente a nivolumab (360 mg cada tres semanas o 240 mg cada dos semanas) más quimioterapia o quimioterapia sola [42-44]. Los regímenes de quimioterapia fueron oxaliplatino más leucovorina más fluorouracilo infusional a corto plazo (FU; FOLFOX) o capecitabina (XELOX; también conocido como CAPOX). Aunque los pacientes fueron inscritos independientemente de la expresión de PD-L1, el CPS fue ≥ 5 en 955 pacientes (60 por ciento). En un seguimiento medio de aproximadamente 36 meses, en comparación con la quimioterapia sola, nivolumab más quimioterapia demostró los siguientes resultados [44]:

- **Población total del estudio** – Mejoró la OS (mediana de 13.7 versus 11.6 meses; OS a tres años 17 versus 10 por ciento, razón de riesgo [HR] 0.79, IC del 95% 0.71-0.88), mejoró la supervivencia libre de progresión (PFS; mediana de 7.7 versus 6.9 meses; PFS a tres años 11 versus 7 por ciento, HR 0.79, IC del 95% 0.71-0.89), y mayor tasa de respuesta objetiva (ORR; 58 versus 46 por ciento).
- **CPS ≥ 5** – Mejoró la OS (mediana de 14.4 versus 11.1 meses; OS a tres años 21 versus 11 por ciento), 10 por ciento, HR 0.7, IC 95% 0.61-0.81), mejoró la PFS (mediana de 8.3 versus 6.1 meses; PFS a tres años 13 versus 8 por ciento, HR 0.7, IC 95% 0.6-0.81), y mayor ORR (60 versus 45 por ciento).
- **Otros subgrupos de CPS** - Similar OS para CPS <10 (mediana de 12.4 versus 12.5 meses, HR 0.91, IC 95% 0.79-1.06). Los resultados para otros subgrupos de CPS se discuten por separado. (Ver 'CPS de menos de 5' a continuación.)
- **Tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI-H)** - Para aquellos con tumores MSI-H, los resultados se discuten por separado. (Ver 'Tumores deficientes en reparación de desajustes/MSI-H' a continuación.)
- **Toxicidad** - Eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 más frecuentes (60 versus 45 por ciento), discontinuación del tratamiento por toxicidad (19 versus 10 por ciento) [44], y muertes relacionadas con el tratamiento (17 versus 9 pacientes, 2 versus <1 por ciento) [42]. Sin embargo, los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia informaron una calidad de vida relacionada con la salud estable o mejorada durante la terapia y tuvieron un riesgo reducido de deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud [46].

Basado en los resultados de CheckMate 649, el nivolumab fue aprobado por la FDA, en combinación con un régimen que contiene fluoropirimidina y platino, para el cáncer gástrico avanzado o metastásico y el cáncer de GEJ y adenocarcinoma esofágico independientemente de la expresión de PD-L1 [47]. Sin embargo, en nuestra opinión, los beneficios de la inmunoterapia para los adenocarcinomas con CPS <5 no están establecidos. Notablemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha restringido la aprobación de nivolumab a aquellos con PD-L1 CPS ≥ 5 [48]. Se discuten más detalles por separado. (Ver 'CPS de menos de 5' a continuación.)

- **Pembrolizumab más fluorouracilo y platino** - La quimioterapia basada en pembrolizumab más oxaliplatino es otra opción de tratamiento inicial para pacientes con adenocarcinoma gástrico o GEJ metastásico HER2-negativo y CPS ≥ 10 (algoritmo 1).

En un ensayo de fase III doble ciego, controlado con placebo (KEYNOTE-859), la adición de pembrolizumab a la quimioterapia mejoró la OS y la PFS [45]. En este estudio, 1579 pacientes con adenocarcinoma gástrico (79 por ciento) o GEJ (21 por ciento) HER2-negativo, localmente avanzado o metastásico previamente no tratado, fueron asignados aleatoriamente a la adición de pembrolizumab (200 mg por vía intravenosa cada tres semanas hasta 35 ciclos) o placebo a la elección del investigador de fluoropirimidina y platino. El tratamiento sistémico inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

A la mediana de seguimiento de 31 meses, en comparación con placebo más quimioterapia, pembrolizumab más quimioterapia demostró los siguientes resultados:

- **Población total del estudio** - Mejoró la SG (mediana de 12.9 versus 11.5 meses, HR 0.78, IC del 95% 0.7-0.87) y la SLP (mediana de 6.9 versus 5.6 meses, HR 0.76, IC del 95% 0.67-0.85) y mayor Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) (51 versus 42 por ciento).
- **CPS ≥ 1** - Mejoró la SG (mediana de 13 versus 11.4 meses, HR 0.74, IC del 95% 0.65-0.84) y la SLP (mediana de 6.9 versus 5.6 meses, HR 0.72, IC del 95% 0.63-0.82) y mayor TRO (52 versus 43 por ciento).
- **CPS ≥ 10** - Mejoró la SG (mediana de 15.7 versus 11.8 meses, HR 0.65, IC del 95% 0.53-0.79) y la SLP (mediana de 8.1 versus 5.6 meses, HR 0.62, IC del 95% 0.51-0.76) y mayor TRO (61 versus 43 por ciento).
- **Otros subgrupos de CPS** - Los resultados para otros subgrupos de CPS se discuten por separado. (Ver 'CPS de 5 a menos de 10' a continuación y 'CPS de menos de 5' a continuación).
- **Tumores MSI-H** - Para aquellos con tumores MSI-H, los resultados se discuten por separado. (Ver 'Deficiencia de reparación de desajustes/MSI-H' a continuación).
- **Toxicidad** - Las tasas de toxicidad de grado ≥ 3 para pembrolizumab más quimioterapia versus placebo más quimioterapia fueron del 60 y 51 por ciento, respectivamente. Los pacientes que recibieron pembrolizumab más quimioterapia tenían más probabilidades de tener toxicidades endocrinas inmunomediadas a largo plazo, como hipotiroidismo. (Ver 'Toxicidades asociadas con inhibidores de puntos de control inmunitarios', sección sobre 'Enfermedad tiroidea autoinmune').

En contraste, en un ensayo de fase III separado (KEYNOTE-062) de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2-negativo, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina y cisplatino no mejoró la SG o la SLP para aquellos con CPS ≥ 1 , la SG para aquellos con CPS entre 1 y 9, o la SG para aquellos con CPS ≥ 10 [50]. A diferencia de CheckMate-649 y KEYNOTE-859, los pacientes en KEYNOTE-062 no recibieron quimioterapia basada en oxaliplatino. Sin embargo, pembrolizumab más quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia sí beneficiaron al subgrupo de pacientes con expresión positiva de PD-L1 y dMMR/MSI-H. Estos datos se discuten. Basado en los resultados de KEYNOTE-859, pembrolizumab, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o GEJ localmente avanzado irresecable o metastásico HER2-negativo [47]. Sin embargo, para el adenocarcinoma gástrico y GEJ con reparación de desajuste competente (pMMR), restringimos el uso de pembrolizumab más quimioterapia a pacientes con CPS ≥ 10 . Esta población de pacientes obtiene un beneficio de OS de esta combinación, mientras que el beneficio absoluto de OS es limitado para aquellos con adenocarcinoma pMMR y CPS < 10 . (Ver 'CPS de 5 a menos de 10' más abajo y 'CPS de menos de 5' más abajo.)

- **¿Hay un papel para la monoterapia con pembrolizumab?** – No solemos ofrecer terapia inicial con pembrolizumab como agente único fuera de un ensayo clínico, incluyendo a pacientes cuyos tumores tienen CPS ≥ 10 . En un análisis exploratorio de un ensayo aleatorizado (KEYNOTE-062), pembrolizumab solo prolongó el OS en comparación con la quimioterapia sola en pacientes cuyos tumores tenían un CPS ≥ 10 , pero esta diferencia no fue estadísticamente probada. Además, estos y otros datos también sugieren que los pacientes que reciben solo inmunoterapia (ya sea como monoterapia o terapia combinada [es decir, nivolumab más ipilimumab]) están en riesgo de peor PFS (es decir, progresión temprana de la enfermedad o muerte) [43,50].

En un ensayo de fase III (KEYNOTE-062), 763 pacientes con adenocarcinoma gástrico o GEJ avanzado, previamente no tratado, con un CPS ≥ 1 (281 con un CPS ≥ 10) fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab solo, quimioterapia sola (cisplatino más una fluoropirimidina) o pembrolizumab más quimioterapia [50]. En un seguimiento medio de aproximadamente 29 meses, los datos fueron los siguientes:

- **CPS ≥ 1** – Para pacientes con CPS ≥ 1 , la monoterapia con pembrolizumab en comparación con la quimioterapia demostró ser no inferior, pero no superior, en OS (mediana de 10.6 versus 11.1 meses,

razón de riesgo [HR] 0.91, IC del 99% 0.69-1.18), PFS empeorado (mediana de 2 versus 6.4 meses, HR 1.66, IC del 95% 1.37-2.01) y menor tasa de respuesta objetiva (15 versus 37 por ciento). Pembrolizumab tuvo menos efectos adversos de cualquier grado (54 versus 92 por ciento) y de grado 3 o 4 (17 versus 69 por ciento) en comparación con la quimioterapia.

- **CPS ≥ 10** – En un análisis exploratorio de pacientes con CPS ≥ 10 , en comparación con la monoterapia con pembrolizumab prolongó la SG, aunque esto no fue probado estadísticamente (mediana de 17.4 meses frente a 10.8 meses, HR 0.69, IC del 95% 0.49-0.97) y demostró una tendencia no estadísticamente significativa hacia una menor SLP (mediana de 2.9 meses frente a 6.1 meses, HR 1.1, IC del 95% 0.79-1.51).

CPS de 5 a menos de 10 — Para pacientes con adenocarcinoma HER2-negativo y CPS de 5 a menos de 10, sugerimos la adición de nivolumab a la quimioterapia. En un ensayo de fase III (CheckMate 649), para el subgrupo con CPS ≥ 5 , nivolumab más quimioterapia mejoró la SG en comparación con la quimioterapia sola [42-44]. (Ver ‘CPS de 10 o más’ arriba.)

No ofrecemos la combinación de pembrolizumab más quimioterapia a pacientes con un CPS de 5 a menos de 10. Aunque esta combinación está aprobada por la FDA para el tratamiento inicial del adenocarcinoma gástrico o de la UEG HER2-negativo independientemente del CPS del tumor, los datos sugieren un beneficio absoluto limitado de SG para esta combinación en pacientes con CPS de 5 a menos de 10. En nuestra opinión, este beneficio limitado de SG se ve superado por la mayor toxicidad y el costo de esta combinación.

Un ensayo de fase III (KEYNOTE-859) demostró un beneficio de SG al agregar pembrolizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina más platino entre aquellos con CPS ≥ 1 , pero es poco probable que este beneficio de SG sea significativamente impulsado por aquellos con un CPS de 5 a menos de 10. En un análisis de subgrupos exploratorio de KEYNOTE-859, entre pacientes con CPS de 5 a menos de 10, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR 0.83, IC del 95% 0.7-0.98), pero el beneficio absoluto de SG es probablemente marginal (del orden de semanas en el mejor de los casos). Los resultados adicionales de KEYNOTE-859 para toda la población del estudio y otros subgrupos de CPS se discuten por separado. (Ver ‘CPS de 10 o más’ arriba y ‘CPS de menos de 5’ a continuación.)

CPS de menos de 5 — Para pacientes con adenocarcinoma HER2-negativo con CPS < 5 y competencia en la reparación de desajustes, no incorporamos inmunoterapia, dado que los beneficios son menos claros en esta población y pueden no superar los riesgos. Tales pacientes son tratados solo con quimioterapia.

Aunque la práctica clínica es variable y los puntos de corte específicos de CPS que definen la baja expresión de PD-L1 varían entre los ensayos, los datos de ensayos aleatorizados convergen para demostrar un beneficio limitado de SG para la adición de inmunoterapia a la quimioterapia en aquellos con CPS < 5 . Los datos son los siguientes: **Nivolumab más fluorouracilo y oxaliplatino:** Un ensayo de fase III (CheckMate 649) evaluó la adición de nivolumab a fluorouracilo y quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con adenocarcinoma gástrico, GEJ o esofágico avanzado/inoperable o metastásico HER2-negativo previamente no tratado [42-44]. En un análisis exploratorio de subgrupos, la adición de nivolumab a la quimioterapia no mejoró la SG en aquellos con CPS < 1 (mediana de 13.1 versus 12.5 meses, HR no estratificado 0.95, IC del 95% 0.74-1.24), CPS < 5 (mediana de 12.4 versus 12.3 meses, HR no estratificado 0.95, IC del 95% 0.80-1.12), o CPS < 10 (mediana de 12.4 versus 12.5 meses, HR 0.91, IC del 95% 0.79-1.06) [43,44,49]. No se proporcionó un análisis de interacción de la SG por puntos de corte de CPS por PD-L1. Los resultados adicionales de este estudio se discuten por separado. (Ver ‘CPS de 10 o más’ arriba.)

En otro ensayo de fase III (ATTRACTION-4) de pacientes de Asia con adenocarcinoma gástrico o GEJ avanzado o recurrente HER2-negativo, la adición de nivolumab a la quimioterapia (oxaliplatino más S-1 o capecitabina) mejoró la SLP pero no mejoró la SG, independientemente de la puntuación TPS [51]. Cabe destacar que el TPS puede no ser tan predictivo como el CPS para la expresión de PD-L1 en adenocarcinomas del tracto gastrointestinal superior [27]. (Ver ‘Estado de expresión de PD-L1 en cánceres del tracto gastrointestinal superior’ arriba.)

- **Pembrolizumab más fluorouracilo y platino:** Un ensayo de fase III (KEYNOTE-859) evaluó la adición de pembrolizumab a FU y quimioterapia basada en platino en pacientes con adenocarcinoma

gástrico o GEJ HER2-negativo, localmente avanzado o metastásico previamente no tratado [45]. En un análisis exploratorio de subgrupos, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia no mejoró la SG en aquellos con CPS <1 (HR 0.92, IC del 95% 0.73-1.17) y demostró un beneficio limitado de SG para aquellos con CPS <10 (HR 0.86, IC del 95% 0.75-0.98) [45]. Los resultados completos de este estudio se discuten por separado. (Ver 'CPS de 10 o más' arriba.)

De manera similar, para otro ensayo de fase III (KEYNOTE-062), en un análisis exploratorio de subgrupos de 318 pacientes con adenocarcinoma gástrico o GEJ HER2-negativo previamente no tratado, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina y cisplatino no mejoró la SG para aquellos con CPS entre 1 y 9 (mediana de SG 12.5 versus 11 meses, HR 0.84, 0.66-1.06) [49]. Cabe destacar que estos pacientes no recibieron terapia basada en oxaliplatino.

Otro ensayo de fase III (KEYNOTE-590) evaluó pembrolizumab más fluoropirimidina y quimioterapia basada en cisplatino en pacientes con SCC esofágico o adenocarcinoma gástrico/GEJ [49,52,53]. En un análisis de subgrupo exploratorio, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia no mejoró la SG entre los 100 pacientes con adenocarcinoma gástrico/GEJ y CPS <10 (mediana de SG 12.7 versus 8.4 meses, HR 0.66, IC 95% 0.42-1.04) [49,52]. En el seguimiento extendido, los resultados preliminares de este ensayo continúan sugiriendo que no hay un beneficio significativo para la adición de pembrolizumab a la quimioterapia para subgrupos con CPS <10, independientemente de la histología (HR 0.84, IC 95% 0.67-1.06), pero no se proporcionó una prueba de interacción [53]. Cabe destacar que estos pacientes no recibieron terapia basada en oxaliplatino. Los resultados completos de este ensayo se discuten por separado. (Ver 'Eficacia versus quimioterapia sola' a continuación.)

Cánceres de células escamosas

Eficacia versus quimioterapia sola

Para pacientes con SCC avanzados y TPS de PD-L1 ≥ 1 por ciento o CPS ≥ 10 , sugerimos terapia de primera línea con quimioterapia más inmunoterapia en lugar de quimioterapia sola.

Para pacientes con SCC y TPS de PD-L1 <1 por ciento o CPS <10, también sugerimos quimioterapia más inmunoterapia en lugar de quimioterapia sola, dado que la actividad generalmente mayor de los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) en SCC en comparación con adenocarcinomas y datos de metaanálisis que sugieren un beneficio de supervivencia significativo en esta población, aunque de menor magnitud que para aquellos con alta expresión de PD-L1 [54]. Sin embargo, para pacientes cuyos tumores expresan niveles bajos o ausentes de PD-L1, tenemos un umbral más bajo para omitir o discontinuar la inmunoterapia en presencia de características basales desfavorables (por ejemplo, CPS <1, enfermedad pulmonar no cancerosa significativa, experimentando toxicidad) que tendríamos en un paciente con enfermedad de alta PD-L1 dado el grado probablemente menor de eficacia en esta población.

No favorecemos la inmunoterapia sola en tumores que tienen baja expresión de PD-L1 debido a preocupaciones sobre la progresión/muerte temprana en comparación con la quimioterapia sola [36,43,50,55]. Debido a esta preocupación, restringimos el uso de inmunoterapia sola (nivolumab más ipilimumab) a pacientes con TPS ≥ 1 por ciento de enfermedad.

El apoyo para la inmunoterapia inicial en SCC esofágicos es proporcionado por el estudio CheckMate 648 (nivolumab más FU y cisplatino, y nivolumab más ipilimumab, un ICI que apunta a un punto de control diferente, proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos [CTLA4]), por el ensayo KEYNOTE-590 (pembrolizumab más FU y cisplatino), por el ensayo ESCORT-1st (camrelizumab más paclitaxel y cisplatino), ensayo ORIENT-15 (sintilimab más paclitaxel y cisplatino), y ensayo JUPITER-06 (toripalimab más paclitaxel y cisplatino).

- **CheckMate 648** - En el ensayo CheckMate 648, 970 adultos con carcinoma de células escamosas esofágico avanzado, irreseccable, recurrente o metastásico previamente no tratado, independientemente de la expresión de PD-L1, fueron asignados aleatoriamente a nivolumab (240 mg cada dos semanas) más quimioterapia (fluorouracilo [800 mg/m² diarios, días 1 a 5] más cisplatino [80 mg/m² el día 1] cada cuatro semanas), nivolumab (3 mg/kg cada dos semanas) más ipilimumab (1 mg/kg cada

seis semanas), o quimioterapia sola [36]. En general, el 49 por ciento de los pacientes aleatorizados tenían expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1 por ciento.

Los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia tuvieron una mediana de supervivencia global (OS) significativamente más larga en comparación con la quimioterapia sola tanto en la población total (13.2 versus 10.7 meses, HR 0.74, IC 95% 0.58-0.96) como en aquellos con PD-L1 ≥ 1 por ciento según el TPS (15.4 versus 9.1 meses, HR 0.54, IC 95% 0.37-0.8). Los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab también tuvieron un beneficio de OS estadísticamente significativo en comparación con la quimioterapia sola tanto en la población total (12.7 versus 10.7 meses, HR 0.78, IC 95% 0.62-0.98) como en aquellos con PD-L1 ≥ 1 por ciento (13.7 versus 9.1 meses, HR 0.64, IC 95% 0.46-0.9). Cuando el análisis se realizó según CPS en lugar de TPS, entre aquellos con un CPS de 1 o más (824 de 906 pacientes), la OS aún favoreció a nivolumab más quimioterapia versus quimioterapia sola (mediana 13.8 versus 9.8 meses). Los mejores resultados del tratamiento combinado parecieron ocurrir en aquellos con TPS ≥ 1 o CPS ≥ 10 .

Las tasas de respuesta objetiva fueron más altas en el grupo que recibió nivolumab más quimioterapia, seguido de nivolumab más ipilimumab, y luego quimioterapia sola (53, 35 y 20 por ciento, respectivamente).

Entre el subconjunto de pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales <1 por ciento según TPS, la mediana de OS fue aproximadamente 12 meses en cada grupo de tratamiento (HR para la comparación de nivolumab más quimioterapia versus quimioterapia sola 0.92), y no se observó beneficio en la supervivencia libre de progresión (PFS) con los regímenes de nivolumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. Entre aquellos con un CPS de <1 , la mediana de OS fue de 9.9 meses con nivolumab más quimioterapia versus 12.1 meses con quimioterapia sola.

Las tasas de efectos adversos graves fueron similares con ipilimumab/nivolumab y la quimioterapia sola (32 y 36 por ciento, respectivamente, con menos del 20 por ciento de los pacientes en cada grupo discontinuando la terapia debido a efectos secundarios) y ligeramente más alta en el grupo que recibió nivolumab más quimioterapia (47 por ciento, con un 34 por ciento resultando en la discontinuación del tratamiento), posiblemente debido a la mayor duración de la terapia en este grupo (5.7 meses, en comparación con 2.8 y 3.4 meses para el ipilimumab/nivolumab y la quimioterapia sola, respectivamente).

Los autores concluyeron que el nivolumab más quimioterapia o ipilimumab ofrecieron mejores resultados sobre la quimioterapia sola en el carcinoma de células escamosas esofágico avanzado previamente no tratado. En nuestra opinión, este ensayo demostró una mejor supervivencia global y libre de progresión, así como tasas de respuesta más altas y una mayor duración de la terapia con nivolumab más quimioterapia en comparación con nivolumab más ipilimumab, y generalmente favorecemos nivolumab más quimioterapia sobre nivolumab más ipilimumab.

En gran medida basados en estos resultados, en mayo de 2022, la FDA aprobó nivolumab, en combinación con quimioterapia basada en platino más fluoropirimidina o ipilimumab, para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células escamosas esofágico avanzado o metastásico, independientemente de la expresión de PD-L1 [56,57]. Sin embargo, si la adición de inmunoterapia a la quimioterapia beneficia a individuos con baja expresión de PD-L1 es un tema controvertido. Notablemente, la EMA restringe la aprobación de nivolumab para carcinomas de células escamosas esofágicos con expresión de PD-L1 TPS ≥ 1 por ciento [54]. Este tema se discute en detalle a continuación. (Ver 'Baja expresión de PD-L1 (carcinoma de células escamosas)' a continuación.)

- **KEYNOTE-590** – Se proporciona apoyo adicional por el ensayo fase III KEYNOTE-590 que asignó aleatoriamente a 749 pacientes con adenocarcinoma esofágico avanzado/inoperable o metastásico, carcinoma de células escamosas esofágico, o adenocarcinoma de tipo 1 de Siewert de la unión gastroesofágica, independientemente de la expresión de PD-L1, a pembrolizumab (200 mg cada tres semanas por hasta 35 ciclos) más quimioterapia (FU 800 mg/m² IV días 1 a 5 cada tres semanas por hasta 35 ciclos) y cisplatino (80 mg/m² IV cada tres semanas por hasta 6 ciclos), o el mismo esquema de quimioterapia sola [52]. Los puntos finales primarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. En un análisis interino con un seguimiento medio de 22.6 meses, la supervivencia mediana fue significativamente mejor con la terapia combinada (12.4 versus 9.8 meses, HR 0.73, IC 95% 0.62-0.86), al igual que la supervivencia libre de progresión mediana (6.3 versus 5.8

meses, HR 0.65, IC 95% 0.55-0.76). La tasa de respuesta objetiva confirmada fue mayor con la terapia combinada (45 versus 29 por ciento).with a median duration of response of 8.3 versus 6 months, and the incidence rates of grade 3 to 5 drug-related adverse events were 86 versus 83 percent.

There are two significant provisos to these data:

- When stratified according to PD-L1 expression, benefit was exclusively seen in the population with CPS ≥ 10 (median survival 13.5 versus 9.4 months in the pooled population of both adenocarcinoma and SCC; HR 0.62, 95% CI 0.49-0.78). There did not seem to be a benefit for adding pembrolizumab in those with CPS < 10 (median survival 10.5 versus 10.6 months, HR 0.86, 95% CI 0.68-1.1).
- The results were driven more by SCC (median survival 13.9 versus 8.8 months, HR 0.57, 95% CI 0.43-0.75) than by adenocarcinomas (median OS 11.6 versus 9.9 months, HR 0.74, 95% CI 0.54-1.02), which formed a minority of the study population (27 percent). However, even among those with SCC the addition of pembrolizumab did not benefit those with CPS < 10 (n = 247 patients, HR for OS 0.99, 95% CI 0.74-1.32).

In a later analysis of KEYNOTE-590 with median follow-up 34.8 months continued to show a significant survival benefit from the addition of pembrolizumab to chemotherapy in the combined population (median 12.4 versus 9.8 months, HR 0.73, 95% CI 0.63-0.86) and, in preplanned subgroups of those with PD-L1 CPS ≥ 10 (median 13.6 versus 9.4 months, HR 0.64, 95% CI 0.51-0.8), SCC (median 12.6 versus 9.8 months, HR 0.73, 95% CI 0.61-0.88), SCC and PD-L1 ≥ 10 (median 13.9 versus 8.8 months, HR 0.59, 95% CI 0.45-0.76) [53]. Unplanned subgroup analysis suggested no significant benefit for the addition of pembrolizumab to chemotherapy for any subgroup with CPS < 10 (HR 0.84, 95% CI 0.67-1.06), but a test for interaction was not provided.

Nevertheless, largely based on the first analysis of KEYNOTE-590, the FDA approved pembrolizumab, in combination with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy, for the treatment of patients with metastatic or locally advanced esophageal or GEJ carcinoma (SCC and adenocarcinoma) with an epicenter 1 to 5 cm above the GEJ and who are not eligible for resection or chemoradiation, regardless of PD-L1 expression [58]. However, the benefit of adding immunotherapy to chemotherapy for tumors with low PD-L1 expression, especially adenocarcinomas, is controversial. Notably, the EMA has restricted approval of pembrolizumab to esophageal cancers with CPS ≥ 10 [59].

El beneficio de la inmunoterapia para adenocarcinomas con baja expresión de PD-L1 se discute arriba. (Ver 'CPS de menos de 5' arriba.)

El beneficio de la inmunoterapia para SCCs con baja expresión de PD-L1 se aborda en detalle a continuación. (Ver 'Baja expresión de PD-L1 (carcinoma de células escamosas)' a continuación.)

Baja expresión de PD-L1 (carcinoma de células escamosas)

Como se mencionó anteriormente, en gran parte basado en el primer análisis de KEYNOTE-590, la FDA aprobó pembrolizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, para el tratamiento de pacientes con carcinoma esofágico o GEJ metastásico o localmente avanzado (tanto SCC como adenocarcinoma) que no son elegibles para resección o quimiorradiación, y sin tener en cuenta el nivel de expresión de PD-L1. Sin embargo, los datos son mixtos en cuanto al beneficio de la inmunoterapia en pacientes con SCC y baja expresión de PD-L1.

Los datos para la quimioinmunoterapia en pacientes con adenocarcinoma esofágico/gástrico con baja o ausente expresión de PD-L1 se discuten arriba. (Ver 'CPS de menos de 5' arriba.)

Los datos de ensayos clínicos son mixtos en cuanto a los beneficios de la inmunoterapia inicial en aquellos con SCC y baja expresión de PD-L1.

- Varios ensayos internacionales (es decir, no restringidos a Asia) en pacientes con adenocarcinoma esofágico no mostraron ningún beneficio en la OS para la adición de inmunoterapia a la quimioterapia entre aquellos con baja expresión de PD-L1 (es decir, TPS < 1 por ciento [CheckMate 648] o CPS < 10 [KEYNOTE-590]) [36,52,60].

- Por el contrario, en otro ensayo clínico internacional (RATIONALE-306) que utilizó un sistema de puntuación de PD-L1 alternativo que se asemeja a CPS (positividad de área tumoral de PD-L1 [TAP]), la adición de inmunoterapia (tislelizumab) a la quimioterapia demostró una tendencia no estadísticamente significativa hacia una mejora en la OS entre aquellos con TAP de PD-L1 <10 [61].

Varios metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados sugieren algún beneficio para la inmunoterapia en SCC con baja expresión de PD-L1. Los datos son los siguientes:

- Un análisis de 17 ensayos aleatorizados realizados en el primer o segundo escenario en adenocarcinoma o SCC evaluó el beneficio en la OS de immunotherapy for high versus absent/low PD-L1 expression [62]. Among patients with SC, PD-L1 expression was the strongest predictor of benefit from immunotherapy (HR 0.6, 95% CI 0.53-0.68 for high TPS, and HR 0.84, 95% CI 0.75-0.95 for low TPS). Of the seven trials restricted to SCC, five trials enrolled Asian patients only. In addition, patients with SCC appeared to benefit more from ICIs than those with adenocarcinoma (HR 0.71, 95% CI, 0.67-0.77 for OS in SCC; HR 0.87, 95% CI, 0.8-0.96 for OS in adenocarcinoma). PD-L1 expression (ie, CPS ≥ 10 and TPS ≥ 1 percent) also appeared to be more common in SCC than adenocarcinoma [62].
- Una meta-análisis de cinco ensayos aleatorizados [36,52,63-65] analizó el beneficio de agregar inmunoterapia a la quimioterapia en pacientes con SCC estratificados por la expresión de PD-L1 (alto versus bajo) utilizando dos criterios de puntuación de expresión (TPS ≥ 1 / <1 por ciento, y CPS ≥ 10 / <10) [66]. Se observó un beneficio en la OS para la quimioinmunoterapia en comparación con la quimioterapia sola en aquellos con TPS <1 por ciento (HR 0.77, 95% CI 0.56-0.97) y CPS <10 por ciento (HR 0.77, 95% CI 0.66-0.89).

Tumores deficientes en reparación de desajustes/MSI-H — Para pacientes con cáncer esofágico y gástrico metastásico dMMR/MSI-H (ya sea SCC o adenocarcinomas), recomendamos la adición de un ICI a la quimioterapia, ya que este enfoque mejora la OS y puede inducir respuestas duraderas al tratamiento. La inmunoterapia sola (nivolumab más ipilimumab o monoterapia con pembrolizumab) es una alternativa aceptable. Aunque faltan datos para guiar la selección de la terapia, sugerimos FOLFOX más nivolumab, seguido de terapia de mantenimiento para aquellos pacientes sin progresión de la enfermedad después de tres a cuatro meses de tratamiento. Las opciones para la terapia de mantenimiento incluyen nivolumab más fluorouracilo (FU); monoterapia con nivolumab; o monoterapia con pembrolizumab. En nuestra experiencia clínica, este enfoque resulta en respuestas duraderas al tratamiento y es bien tolerado.

Para pacientes previamente no tratados con cáncer gástrico y GEJ dMMR/MSI-H avanzado o metastásico, los estudios sugieren que la adición de un ICI a la quimioterapia confiere un beneficio en la OS sobre la quimioterapia sola. Este enfoque también se extrapola a aquellos con SCC esofágico MSI-H, aunque tales tumores son extremadamente raros y la mayoría de los tumores gástricos y esofágicos dMMR/MSI-H son adenocarcinomas en la histología. La sensibilidad a los ICIs generalmente se observa en todas las histologías de cáncer dMMR/MSI-H, y la justificación biológica para esto se discute por separado. (Ver “Visión general de tumores sólidos avanzados irreseccables y metastásicos con deficiencia en la reparación de desajustes de ADN o alta carga mutacional tumoral”, secciónon ‘Biologic principles’.)

- **Nivolumab plus chemotherapy** – En un ensayo de fase III (CheckMate 649), se evaluó la adición de nivolumab a la quimioterapia en adenocarcinoma gástrico o GEJ avanzado o metastásico no tratado previamente [42-44]. En un análisis de subgrupo de 44 pacientes con tumores dMMR/MSI-H, la adición de nivolumab a la quimioterapia mejoró la OS (mediana de 38 versus 12 meses, HR 0.34, 95% CI 0.16-0.74) [44]. También se observó un beneficio en la OS entre el subconjunto de 34 pacientes con CPS ≥ 5 y tumores dMMR/MSI-H (mediana de 45 versus 9 meses, HR 0.29, 95% CI 0.12-0.71). La adición de nivolumab a la quimioterapia aumentó la toxicidad de grado ≥ 3 (60 versus 45 por ciento). Los resultados completos de CheckMate 649 se discuten por separado. (Ver ‘CPS de 10 o más’ arriba.)
- **Pembrolizumab plus chemotherapy** – Los estudios en adenocarcinoma gástrico y GEJ avanzado dMMR/MSI-H sugieren que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia mejora la OS [45,67]. Como ejemplo, en un ensayo de fase III (KEYNOTE-859), se evaluó la adición de pembrolizumab a la quimioterapia en adenocarcinoma gástrico o GEJ avanzado o metastásico no tratado previamente

[45]. En un análisis de subgrupo de 39 pacientes con tumores MSI-H, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia mejoró la OS (HR 0.34, 95% CI 0.18-0.66) y la PFS (HR 0.27, 95% CI 0.14-0.53). La adición de pembrolizumab a la quimioterapia aumentó la toxicidad de grado ≥ 3 (60 versus 51 por ciento). Los resultados completos de KEYNOTE-859 se discuten por separado. (Ver 'CPS de 10 o más' arriba.)

Un análisis exploratorio de tres ensayos separados que evaluaron pembrolizumab como terapia inicial (KEYNOTE-062) y de línea posterior (KEYNOTE-059 y KEYNOTE-060) para adenocarcinoma gástrico o GEJ avanzado o metastásico incluyó un subgrupo de 50 pacientes con tumores dMMR/MSI-H y CPS ≥ 1 . En este subgrupo, en comparación con la quimioterapia sola, pembrolizumab más quimioterapia se asoció con una mejora en la OS (mediana no alcanzada versus 8.5 meses), mejora en la PFS (mediana no alcanzada versus 6.6 meses) y una mayor ORR (65 versus 37 por ciento) [67]. Los resultados completos de este estudio se discuten por separado. (Ver 'CPS de 10 o más' arriba.)

La inmunoterapia sola también es una alternativa aceptable, con igual evidencia de beneficio en la OS y tolerabilidad en comparación con la quimioterapia en ensayos aleatorizados.

- **Nivolumab plus ipilimumab** – En un ensayo de fase III (CheckMate 649), nivolumab más ipilimumab se comparó directamente con la quimioterapia sola en 813 pacientes con# Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico

previamente no tratado o metastásico gástrico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (GEJ) [43]. Con un seguimiento mínimo de 36 meses, entre los 22 pacientes con tumores MSI-H, nivolumab más ipilimumab mejoró la SG (mediana de SG no alcanzada frente a 10 meses, HR no estratificado 0.28, IC 95% 0.08-0.92) con una mayor Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) (70 frente a 57 por ciento) en comparación con la quimioterapia.

Sin embargo, en toda la población del estudio, nivolumab más ipilimumab no mejoró la SG en comparación con la quimioterapia (mediana de SG 12 meses para ambos; HR 0.91, IC 95% 0.77 a 1.07) con peor SLP (mediana de SLP 3 frente a 7 meses, HR 1.66, IC 95% 1.40-1.95) [43]. Nivolumab más ipilimumab tuvo menos toxicidad de grado 3 a 4 que la quimioterapia (38 y 46 por ciento).

- **Pembrolizumab** - Un análisis exploratorio de tres ensayos separados que evaluaron pembrolizumab como terapia inicial (KEYNOTE-062) y de segunda línea (KEYNOTE-059 y KEYNOTE-060) para el tratamiento avanzado o metastásico de cáncer gástrico o adenocarcinoma de la GEJ incluyó un subgrupo de 84 pacientes con tumores dMMR/MSI-H [67]. En este subgrupo, en comparación con la quimioterapia sola, la monoterapia con pembrolizumab se asoció con una mejora en la SG (mediana no alcanzada frente a 9 meses, SG a un año 79 frente a 47 por ciento), mejoró la SLP (mediana 11 frente a 7 meses), mayor ORR (57 frente a 37 por ciento) y una mayor duración de la respuesta (21 frente a 7 meses). Pembrolizumab tuvo menos toxicidad de grado 3 a 4 que la quimioterapia (17 frente a 69 por ciento). Los resultados completos de este estudio se discuten por separado. (Ver 'CPS de 10 o más' arriba.)

El manejo de tumores gástricos y esofágicos avanzados dMMR/MSI-H en terapia de segunda y tercera línea se discute por separado. (Ver "Terapia sistémica de segunda y tercera línea para el cáncer gástrico y esofágico metastásico", sección sobre "Reparación defectuosa de desajustes".)

Selección de la base de quimioterapia para la terapia combinada

Cuando la inmunoterapia se combina con quimioterapia en el contexto de primera línea, no se establece la base óptima de quimioterapia. Los ensayos CheckMate 649 y ATTRACTION-4 utilizaron un régimen basado en oxaliplatino con nivolumab, mientras que los ensayos KEYNOTE-590 y KEYNOTE-062 utilizaron cisplatino y FU en conjunto con pembrolizumab. Independientemente del ICI específico, generalmente preferimos un régimen que contenga oxaliplatino para la mayoría de los pacientes. (Ver 'Combinaciones de oxaliplatino' a continuación.)

Donde el camrelizumab está disponible (principalmente en China), un doblete de quimioterapia de paclitaxel y# Adenocarcinomas HER2-positivos

Evaluación del estado HER2

Algunos pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) tienen tumores que sobreexpresan HER2. En el adenocarcinoma de la UGE, la heterogeneidad de la inmunotinción para HER2 es mayor que en otros tipos de tumores, como el cáncer de mama. Por lo tanto, se han desarrollado criterios específicos del tumor para evaluar la expresión de HER2 en el adenocarcinoma gástrico y de la UGE (tabla 1 y algoritmo 2).

Estos criterios incorporan el método de muestreo de tejido (biopsia versus espécimen quirúrgico) y la tinción por inmunohistoquímica (IHC), con hibridación fluorescente in situ (FISH) para resultados IHC equívocos. Los altos niveles de expresión de HER2 se confirman típicamente mediante tinción IHC 3+ o equívoca (tinción IHC 2+) en conjunto con FISH positivo. Se discuten más detalles sobre la evaluación del estado HER2 en el adenocarcinoma gástrico y de la UGE por separado. (Ver “Cáncer gástrico: Patología y patogénesis molecular”, sección sobre ‘Sobreexpresión de HER2’).

Enfoque de tratamiento

Para pacientes con adenocarcinomas HER2-positivos (algoritmo 2), sugerimos la adición de trastuzumab a la quimioterapia. Las opciones preferidas incluyen FOLFOX más trastuzumab (tabla 6) y CAPOX más trastuzumab (tabla 7). (Ver ‘Trastuzumab más quimioterapia’ a continuación).

Además, para los cánceres HER2-positivos que también tienen CPS ≥ 1 , sugerimos la adición de pembrolizumab a trastuzumab y quimioterapia. Las opciones preferidas incluyen pembrolizumab más FOLFOX y trastuzumab (tabla 8) y pembrolizumab más CAPOX y trastuzumab (tabla 9). (Ver ‘Pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia’ a continuación).

Para pacientes que no son elegibles para trastuzumab (tabla 4), ofrecemos un tratamiento inicial similar al de aquellos con adenocarcinoma HER2-negativo. (Ver ‘No elegible para trastuzumab’ a continuación).

Trastuzumab más quimioterapia

Trastuzumab más fluoropirimidina y cisplatino En un estudio de fase III abiertoEn el ensayo (ToGA), la adición de trastuzumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina y cisplatino mejoró la SG y la SLP y fue bien tolerada [68]. En este estudio, 594 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) HER2-positivo avanzado fueron asignados aleatoriamente a seis ciclos de quimioterapia basada en platino (capecitabina más cisplatino o FU infusional más cisplatino) con o sin trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable).

En un seguimiento medio de 17 a 19 meses, la adición de trastuzumab a la quimioterapia mejoró la SG (mediana de 14 versus 11 meses, HR 0.74, IC 95% 0.6-0.91), la SLP (mediana de 6.7 versus 5.5 meses, HR 0.71, IC 95% 0.59-0.86) y las tasas de respuesta objetiva (47 versus 35 por ciento). En un análisis exploratorio de subgrupos, el trastuzumab mejoró la SG en pacientes con tumores HER2 IHC 3+ (HR 0.66, IC 95% 0.5-0.87) pero fue menos efectivo en aquellos con tumores IHC 2+ (HR 0.78, IC 95% 0.55-1.1) e ineficaz en aquellos con tumores amplificados por el gen HER2 (es decir, FISH-positivo) pero no expresando la proteína (IHC 0 o 1+).

Las toxicidades de grado 3 y 4 fueron similares entre los dos brazos de tratamiento (68 por ciento cada uno), pero la adición de trastuzumab a la quimioterapia tuvo tasas más altas de diarrea de grado 3 o 4 (9 versus 4 por ciento) y una disminución asintomática en la fracción de eyección ventricular izquierda (5 versus 1 por ciento).

Basado en los resultados del ensayo ToGA, el trastuzumab, en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina, está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con adenocarcinomas gástricos o de la GEJ HER2-positivos metastásicos que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica [47].

Trastuzumab más fluoropirimidina y oxaliplatino — Al seleccionar entre regímenes de quimioterapia, sugerimos agregar trastuzumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina más oxaliplatino en lugar de la quimioterapia basada en fluoropirimidina más cisplatino, ya que los datos sugieren una mejor SG y menos toxicidad con este enfoque.

En un metanálisis de 155 estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos que incluyeron a 557 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la GEJ HER2-positivo avanzado, el trastuzumab fue evaluado en combinación con varios regímenes de quimioterapia para la terapia inicial [69]. En comparación con trastuzumab, cisplatino y una fluoropirimidina (el régimen utilizado en el ensayo ToGA), el trastuzumab más oxaliplatino y ya sea capecitabina o FU se asoció con una mejora en la SG (mediana de 20.7 versus 16 meses, HR 0.75, IC 95% 0.59-0.99) y menos toxicidad. Los datos del ensayo ToGA se discuten por separado. (Ver 'Trastuzumab más fluoropirimidina y cisplatino' arriba.)

Trastuzumab más otros agentes de quimioterapia

Alternativamente, el trastuzumab puede combinarse con otros regímenes utilizados para la terapia inicial en el adenocarcinoma gástrico avanzado y de la unión gastroesofágica (por ejemplo, FOLFIRI; paclitaxel con o sin un platino; fluorouracilo [FU]; y docetaxel, cisplatino y fluorouracilo [DCF]). Sin embargo, este es un enfoque menos preferido ya que no hay ensayos aleatorizados que evalúen la adición de trastuzumab a estos regímenes.

En un metaanálisis de 15 estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos que incluyeron a 557 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER2-positivo y de la unión gastroesofágica, se evaluó el trastuzumab en combinación con varios regímenes de quimioterapia para la terapia inicial [69]. En comparación con trastuzumab, cisplatino y una fluoropirimidina (el régimen utilizado en el ensayo ToGA), cada régimen de quimioterapia se asoció con los siguientes resultados:

- **Trastuzumab con una quimioterapia triple (por ejemplo, docetaxel, un platino y una fluoropirimidina) o con bevacizumab más una quimioterapia doble** - Similar OS y más toxicidad.
- **Trastuzumab más cisplatino y S-1** - Similar OS y con un perfil de toxicidad diferente, incluyendo menos síndrome mano-pie.
- **Trastuzumab más cisplatino o capecitabina** - Empeoramiento de OS y más toxicidad.

Pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia

Basado en datos de ensayos clínicos de fase I y II [70,71], la combinación de pembrolizumab, trastuzumab y quimioterapia fue evaluada en un ensayo internacional, doble ciego, controlado con placebo de fase III (KEYNOTE-811) [72,73]. En este estudio, 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER2-positivo o de la unión gastroesofágica y sin terapia sistémica previa para la enfermedad avanzada fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab o placebo, en combinación con trastuzumab y quimioterapia basada en platino más fluoropirimidina (elección del investigador de cisplatino más FU o CAPOX) cada tres semanas hasta por 35 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante este período de tiempo. La mayoría de los pacientes tenían tumores con CPS ≥ 1 que CPS < 1 (85 versus 15 por ciento).

En un seguimiento medio de 38 meses, en toda la población del estudio, en comparación con la adición de placebo, la adición de pembrolizumab a trastuzumab más quimioterapia demostró lo siguiente [72]:

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp

Población total del estudio: Mejoró la PFS (mediana de 10 versus 8 meses, HR 0.73, IC del 95% 0.61-0.87) y la tasa de respuesta objetiva (73 versus 60 por ciento). La OS también fue numéricamente mayor, pero la diferencia no alcanzó significación estadística (mediana de 20 versus 17 meses, HR 0.84, 0.7-1.01). El seguimiento de la OS está en curso.

- **CPS ≥ 1 :** Mejoró la PFS (mediana de 11 versus 7 meses, HR 0.71, IC del 95% 0.59-0.86), OS (mediana de 20 versus 16 meses, HR 0.81, IC del 95% 0.67-0.98) y la tasa de respuesta objetiva (73 versus 58

por ciento). Los resultados para aquellos con CPS <1 se discuten por separado. (Ver 'Regímenes no utilizados' a continuación).

Las tasas de toxicidad de grado ≥ 3 fueron similares entre los dos brazos de tratamiento (58 versus 51 por ciento), y no se identificaron nuevos perfiles de toxicidad.

Pembrolizumab en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia con platino ha recibido aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o GEJ HER2-positivo localmente avanzado irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) utilizando una prueba aprobada por la FDA [47]. (Ver "Principios de la inmunoterapia contra el cáncer", sección sobre 'Pruebas diagnósticas').

Inelegible para trastuzumab: Para los pacientes que no son elegibles para trastuzumab (tabla 4), ofrecemos un enfoque de tratamiento inicial similar al de aquellos con adenocarcinoma HER2-negativo. Los criterios cardíacos que hacen que un paciente no sea elegible para el trastuzumab adyuvante en el cáncer de mama están disponibles, y extrapolamos su uso al cáncer gástrico y esofágico avanzado para determinar qué pacientes no son candidatos para trastuzumab.

Tampoco ofrecemos terapia inicial que integre un agente alternativo dirigido a HER2, como lapatinib [74] o pertuzumab [75], debido a la falta de beneficio en la OS para estos agentes en ensayos de fase III.

Regímenes no utilizados: Para pacientes con adenocarcinoma gástrico y GEJ HER2-positivo y CPS <1, no ofrecemos pembrolizumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia, ya que los datos sugieren que no hay beneficio en la PFS y una posible tendencia hacia un empeoramiento de la OS [72].

Un ensayo de fase III (KEYNOTE-811) de adenocarcinoma gástrico y GEJ HER2-positivo avanzado no tratado previamente incluyó un subgrupo de pacientes con CPS <1 [72]. Entre este subgrupo, the addition of pembrolizumab demonstrated similar PFS (10 months each, HR 1.03, 95% CI 0.65-1.64) and objective response rates (69 percent each). At median follow-up of 28 months, OS was also numerically lower, but the difference did not meet statistical significance (16 versus 22 months, HR 1.61, 95% CI 0.98-2.64). Follow-up of OS is ongoing. Results for the entire study population in KEYNOTE-811 are discussed separately. (See 'Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy' above.)

For patients with HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma, we also do not offer trastuzumab plus FOLFIRINOX. In a phase II trial, this combination demonstrated high objective response rates but with significant toxicity [76]. Further details of this regimen in HER2-negative adenocarcinoma are discussed separately. (See 'FOLFIRINOX' below.)

Prognosis — The association between HER2 expression/amplification and prognosis in gastric and GEJ adenocarcinoma is uncertain. Some studies suggest that HER2 is associated with improved survival while other have failed to demonstrate this association.

The following data are available:

- Retrospective evaluations of HER2 expression and gene amplification in relation to prognosis for gastric/GEJ adenocarcinomas have been performed in at least seven studies of prospectively enrolled clinical trial cohorts [77-83]. These studies adopted the HER2 interpretive criteria used in ToGA, and patients did not receive HER2-targeted therapy. The results are conflicting. Four studies found that HER2 was not associated with prognosis [78,79,81,83], while one reported a significant positive association [77,84], and one other reported a trend toward improved survival with HER2 overexpression [82]. In one study, HER2 overexpression was associated with shorter survival, but only among patients who received adjuvant postoperative chemoradiotherapy after potentially curative resection [80].
- While the prognostic impact of HER2 overexpression was not formally evaluated in the ToGA study, the median OS of patients in the control arm appeared to increase as HER2 protein expression levels increased (median survival durations were 7.2, 10.2, 10.8, and 12.3 months for those with IHC 0/FISH-negative, IHC 1+/FISH-positive, IHC 2+/FISH-positive, and IHC 3+/FISH-positive tumors, respectively) [68].

- By contrast, in a meta-analysis of 49 gastric cancer studies (n = 11,337, from 1990 to 2011, stage I to IV), patients with (versus without) HER2 overexpression had shorter

la adición de pembrolizumab demostró una SLP similar (10 meses cada uno, HR 1.03, IC del 95%: 0.65-1.64) y tasas de respuesta objetiva (69 por ciento cada uno). En el seguimiento mediano de 28 meses, la SG también fue numéricamente menor, pero la diferencia no alcanzó significación estadística (16 frente a 22 meses, HR 1.61, IC del 95%: 0.98-2.64). El seguimiento de la SG está en curso. Los resultados para toda la población del estudio en KEYNOTE-811 se discuten por separado. (Ver 'Pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia' arriba).

Para pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG positivo para HER2, tampoco ofrecemos trastuzumab más FOLFIRINOX. En un ensayo de fase II, esta combinación demostró altas tasas de respuesta objetiva pero con toxicidad significativa [76]. Se discuten más detalles de este régimen en el adenocarcinoma HER2-negativo por separado. (Ver 'FOLFIRINOX' abajo).

Pronóstico — La asociación entre la expresión/amplificación de HER2 y el pronóstico en el adenocarcinoma gástrico y de la UEG es incierta. Algunos estudios sugieren que HER2 está asociado con una mejor supervivencia, mientras que otros no han podido demostrar esta asociación.

Los siguientes datos están disponibles:

- Evaluaciones retrospectivas de la expresión de HER2 y la amplificación del gen en relación con el pronóstico de los adenocarcinomas gástricos/de la UEG se han realizado en al menos siete estudios de cohortes de ensayos clínicos inscritos prospectivamente [77-83]. Estos estudios adoptaron los criterios interpretativos de HER2 utilizados en ToGA, y los pacientes no recibieron terapia dirigida a HER2. Los resultados son contradictorios. Cuatro estudios encontraron que HER2 no estaba asociado con el pronóstico [78,79,81,83], mientras que uno informó una asociación positiva significativa [77,84], y otro informó una tendencia hacia una mejor supervivencia con la sobreexpresión de HER2 [82]. En un estudio, la sobreexpresión de HER2 se asoció con una supervivencia más corta, pero solo entre los pacientes que recibieron quimiorradioterapia postoperatoria adyuvante después de una resección potencialmente curativa [80].
- Aunque el impacto pronóstico de la sobreexpresión de HER2 no se evaluó formalmente en el estudio ToGA, la SG mediana de los pacientes en el brazo de control pareció aumentar a medida que aumentaban los niveles de expresión de la proteína HER2 (las duraciones de supervivencia medianas fueron de 7.2, 10.2, 10.8 y 12.3 meses para aquellos con tumores IHQ 0/FISH-positivo, IHQ 1+/FISH-positivo, IHQ 2+/FISH-positivo e IHQ 3+/FISH-positivo, respectivamente) [68].
- Por el contrario, en un metaanálisis de 49 estudios de cáncer gástrico (n = 11,337, de 1990 a 2011, etapa I a IV), los pacientes con (versus sin) sobreexpresión de HER2 tuvieron una supervivencia más corta five-year OS (42 versus 52 percent) [85]. However, the generalizability of this meta-analysis (which did not include the seven studies or the ToGA trial results described above) may be limited because only one study was performed after disease-specific HER2 interpretive criteria were established through ToGA.
- Entre los pacientes con adenocarcinomas esofágicos, el impacto pronóstico de HER2 no ha sido examinado tan extensamente como en el cáncer gástrico (tamaños de muestra típicamente <200 casos), pero los datos también son contradictorios [86-91]. El estudio más grande (n = 713), que utilizó criterios interpretativos específicos de la enfermedad HER2, no encontró asociación entre la sobreexpresión de HER2 y el pronóstico [86].
- En series modernas, el impacto pronóstico de la sobreexpresión de HER2 probablemente esté vinculado al uso de terapia anti-HER2. En un análisis de 924 pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado que recibieron quimioterapia de primera línea, aquellos con tumores HER2-positivos que recibieron terapia dirigida a HER2 tuvieron una supervivencia significativamente mayor en comparación con aquellos con tumores HER2-negativos (HR para muerte 0.75, IC 95% 0.61-0.91) [92].

Opciones de quimioterapia — Para el CCE y los adenocarcinomas que no sobreexpresan HER2 y no son candidatos para inmunoterapia, la elección del régimen de quimioterapia es empírica. Para la mayoría de

los pacientes que son candidatos para terapia combinada agresiva, sugerimos un régimen combinado que contenga platino y fluoropirimidina. Las opciones aceptables incluyen FOLFOX, o XELOX/CAPOX.

Donde S-1 está disponible, la combinación de S-1 con cisplatino también es una opción razonable para la terapia de primera línea que no requiere acceso venoso central.

Para pacientes mayores o aquellos con un estado funcional deficiente o comorbilidad significativa, sugerimos monoterapia en lugar de quimioterapia combinada. Las opciones incluyen FU modulado con leucovorina solo, capecitabina en monoterapia, irinotecán en monoterapia, o taxanos semanales en dosis bajas.

Quimioterapia en monoterapia — En general, los regímenes de quimioterapia combinada proporcionan tasas de respuesta más altas que los agentes únicos, pero esto se traduce en solo modestas duraciones más largas de control de la enfermedad y supervivencia, que se miden en semanas a unos pocos meses. La quimioterapia en monoterapia es una opción apropiada para pacientes que no son candidatos para quimioterapia combinada agresiva. Otra opción para pacientes frágiles o

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp

Página 31 de 148older adult individuals is reduced-dose XELOX/CAPOX. (See 'Chemotherapy dosing in older and frail patients' below.)

- **Taxanes and irinotecan** – In general, response rates with taxane or irinotecan monotherapy are slightly higher than those seen with older agents, such as methotrexate and doxorubicin, but toxicity is prominent in many cases, and median survival durations have not been consistently greater than nine months with any agent. As examples:
 - In multiple studies, monotherapy with either single-agent paclitaxel or docetaxel produced response rates in the range of 15 to 24 percent [8-10,93-97].
 - In two reports involving 83 previously untreated patients, irinotecan was associated with response rates of 14 and 20 percent, respectively [98,99].
- **Fluoropyrimidines** – Efficacy is modest for leucovorin-modulated FU [100-102].

Several orally active fluoropyrimidines are available, which, as single agents, are associated with response rates as high as 41 percent, but median survival durations have not exceeded nine months in any report [103-110]. Phase III studies have demonstrated equivalence between infusional FU, capecitabine, and S-1.

Patients who are receiving a capecitabine-containing regimen should probably not take proton pump inhibitors concurrently. Concerns have been raised that higher gastric pH levels may inhibit dissolution and absorption of capecitabine, adversely impacting efficacy [111,112].

S-1 is an oral formulation of the following components in a 1:0.4:1 ratio [105]: ftorafur (tegafur), the prodrug for FU; gimeracil (5-chloro-2,4-dihydropyridine), an inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), which prevents its degradation in the gastrointestinal tract, thus prolonging its half-life [106]; and oteracil (potassium oxonate), a specific inhibitor of one of the enzymes (orotate phosphoribosyl transferase) that phosphorylates FU in the intestine. Phosphorylated FU is thought to be mainly responsible for treatment-related diarrhea.

The efficacy of S-1 alone (40 mg/m² orally twice a day on days 1 to 28 every six weeks) was shown in the phase III JCOG 9912 trial, which was powered to demonstrate noninferiority of S-1 alone and superiority of irinotecan plus cisplatin over infusional FU monotherapy in 704 patients with unresectable or recurrent, previously untreated gastric adenocarcinoma [107]. In the primary endpoint, PFS, S-1 was not inferior to infusional FU, and there were trends suggesting superiority over infusional FU (median PFS 4.2 versus 2.9 months). The response rate was higher with S-1 than with FU (28 versus 9 percent), and median OS was 11.4 versus 12.3 months. S-1 was associated with more grade 3 or 4 diarrhea than FU (8 versus <1 percent). Otherwise, the side effect profile was comparable.

S-1 monotherapy (40 to 60 mg twice daily on days 1 to 28 every six weeks) was directly compared with single-agent capecitabine (1250 mg/m² twice daily on days 1 to 14 every 21 days) in a Korean randomized

phase II trial involving 91 older patients with previously untreated, advanced gastric cancer [108]. The two regimens were comparable with respect to overall response rate (29 versus 20 percent for S-1 and capecitabine, respectively), median time to tumor progression (4.2 versus 4.7 months), OS (median 8.2 versus 9.5 months), and treatment-related toxicity, with the exception of hand-foot syndrome (0 versus 7 percent).

Thus, S-1 monotherapy appears active and well tolerated in cisplatin- and paclitaxel-refractory disease [109], and where available (not yet in the United States), it is a reasonable option in this setting; however, efficacy is more modest in patients with a poor performance status [110]. At least in Asian populations, S-1 monotherapy appears to be inferior to combination chemotherapy containing S-1 in previously untreated patients with advanced esophagogastric cancer [113,114]. (See 'Cisplatin plus a fluoropyrimidine' below.)

Combination chemotherapy — Higher response rates (up to 65 percent) are reported in phase II trials evaluating combination therapy in patients with advanced esophageal and gastric cancer. However, almost without exception, response rates have been lower in the setting of randomized trials. Furthermore, whether the higher response rates seen with combination as compared with single-agent chemotherapy translate into longer response duration or survival remains uncertain. In general, the higher response rates seen with combination regimens has translated into only modestly longer durations of disease control and survival, which are measured in weeks to a few months [17,18].

Oxaliplatin combinations — Although oxaliplatin combinations have been most extensively studied for metastatic colorectal cancer, they are also active in the treatmentEl tratamiento sistémico inicial para el cáncer esofagógico metastásico - UpToDate

Una variedad de diferentes regímenes han sido estudiados en ensayos de fase II (FOLFOX; epirrubicina, oxaliplatino y FU infusional [EOF]; XELOX/CAPOX; S-1 más oxaliplatino; docetaxel más oxaliplatino con o sin FU o capecitabina), todos los cuales están asociados con tasas de respuesta en el rango del 40 al 67 por ciento y duraciones medias de supervivencia entre 8 y 15 meses [115-129]. (Ver "Protocolos de tratamiento para el cáncer esofagógico").

Los regímenes que contienen oxaliplatino y un taxano se discuten a continuación. (Ver 'Regímenes que contienen docetaxel' a continuación).

Al menos cinco ensayos de fase III han comparado directamente regímenes basados en oxaliplatino con regímenes que contienen cisplatino (incluyendo epirrubicina, cisplatino y FU infusional [ECF]), todos los cuales sugieren al menos una eficacia comparable cuando el oxaliplatino se sustituye por cisplatino en regímenes de combinación para pacientes con cáncer esofagógico avanzado [115,130-133]. Un meta-análisis del ensayo REAL-2 [130] más otros dos ensayos aleatorizados de fase II [115,134] que compararon regímenes basados en oxaliplatino con regímenes basados en cisplatino mostraron que el oxaliplatino estaba asociado con mejoras significativas en PFS (HR 0.88, IC 95% 0.8-0.98) y OS (HR para la muerte 0.88, IC 95% 0.78-0.99), y con menos neutropenia, anemia, alopecia y eventos tromboembólicos, pero con más neurotoxicidad y diarrea [135].

El beneficio para el régimen FOLFOX también está respaldado por los resultados del CALGB 80403, un ensayo aleatorizado de fase II que comparó ECF con FOLFOX (tabla 2), ambos en combinación con cetuximab, que concluyó que las tasas de respuesta, PFS y OS medianas fueron similares con cualquiera de los regímenes [128,129].

FOLFIRINOX — No sugerimos oxaliplatino más irinotecán, leucovorina y FU (FOLFIRINOX) como una opción preferida para la terapia de primera línea, ya sea en el contexto de enfermedad HER2-negativa o HER2-positiva.

Datos emergentes sugieren altas tasas de respuesta con regímenes de primera línea que contienen oxaliplatino e irinotecán como FOLFIRINOX, aunque con mayor toxicidad que la que se observa típicamente en regímenes que contienen ya sea oxaliplatino o irinotecán. Como ejemplo, un estudio de etiqueta abierta de fase II administró el régimen FOLFIRINOX (tabla 10) a 67 pacientes con cáncer gastroesofágico metastásico previamente no tratado; los 26 que tenían enfermedad HER2-positiva recibieron trastuzumab concurrente [76]. La tasa de respuesta objetiva en aquellos con enfermedad HER2-negativa fue del 61 por ciento, la

PFS mediana fue de 8.4 meses, y la OS mediana fue 15.5 months. The most common severe toxic effects were neutropenia (91 percent, 79 percent grade ≥ 3), diarrhea (63 percent, 13 percent grade ≥ 3), peripheral sensory neuropathy (61 percent, 3 percent grade ≥ 3), nausea (48 percent, 6 percent grade ≥ 3), and fatigue (45 percent, 6 percent grade ≥ 3). The data for patients with HER2-positive disease are addressed separately. (See 'Regimens not used' above.)

Cisplatin plus a fluoropyrimidine

- **Cisplatin plus FU** – The combination of cisplatin plus FU has been one of the most commonly used regimens in both metastatic and localized esophageal cancer due to its activity and well-established toxicity profile. In a randomized phase II study, 88 patients with locally advanced or metastatic esophageal SCC were assigned to either single-agent cisplatin (100 mg/m² every 21 days) or the same dose of cisplatin combined with FU (1000 mg/m² per day by continuous infusion on days 1 to 5) [136]. Although the response rate was higher for the doublet (35 versus 19 percent), the median survival (33 versus 28 weeks) and one-year survival rate (34 versus 27 percent) were not significantly different. Furthermore, there was a 17 percent treatment-related mortality rate (primarily due to sepsis and cerebrovascular episodes) in the cisplatin plus FU arm.

A similar degree of activity (response rate 27 percent; median survival six months) was reported with much less toxicity (treatment-related mortality rate 3 percent) in a second study that used split-dose cisplatin (20 mg/m² per day on days 1 to 5) in combination with leucovorin calcium and bolus FU (300 mg/m² per day for five days) [137].

Combinations of cisplatin plus FU and an anthracycline are discussed below. (See 'Epirubicin, cisplatin, and fluorouracil' below.)

- **Cisplatin plus capecitabine** – Capecitabine is a unique, rationally designed oral fluoropyrimidine that undergoes a three-step enzymatic activation process, the last of which occurs selectively within the tumor tissue itself. The drug passes intact through the bowel and reaches the liver, where it is converted first into deoxyfluorocytidine by a carboxylesterase and then into 5-deoxyfluorouridine, which reaches the tumor, where it is transformed into its active form, FU, by thymidine phosphorylase. La eficacia comparable de los regímenes que sustituyen capecitabina por FU infusional fue estudiada directamente en dos ensayos aleatorizados [130,138].

Un meta-análisis de estos dos ensayos concluyó que, en comparación con las combinaciones de FU, las combinaciones de capecitabina se asociaron con tasas de respuesta más altas (razón de probabilidades 1.38, IC 95% 1.1-1.73) y mejor OS (HR para la muerte 0.87, IC 95% 0.77-0.98) [139].

Aunque estos datos sugieren que la eficacia de los regímenes que sustituyen capecitabina por FU infusional es al menos igual y que el uso de capecitabina permite a los pacientes evitar bombas de infusión y un catéter venoso central, el costo de bolsillo de la capecitabina es significativamente más alto que el de FU. Esto puede ser un problema importante para los pacientes cuyo seguro de salud requiere un gasto significativo de bolsillo para la capecitabina. Además, un agente de quimioterapia oral requiere tanto la motivación del paciente como una función gastrointestinal superior confiable.

- **Cisplatino más S-1** - S-1 es una fluoropirimidina oral que incluye ftorafur (tegafur), gimeracil (5-cloro-2,4-dihidroxipiridina, un potente inhibidor de DPD) y oteracil (oxonato de potasio, que inhibe la fosforilación de FU intestinal, responsable de la diarrea relacionada con el tratamiento). (Ver 'Quimioterapia de agente único' arriba.)

S-1 en combinación con cisplatino es altamente activo en pacientes asiáticos [113,140]. Un informe del ensayo SPIRITS apoya un beneficio significativo para la combinación de S-1 más cisplatino sobre S-1 solo en términos de tasa de respuesta (54 frente a 31 por ciento) y supervivencia media (13 frente a 11 meses, $p = 0.04$) en una población asiática [113]. Las tasas de neutropenia de grado 3 o 4 (40 frente a 11 por ciento), anemia (26 frente a 4 por ciento), náuseas (11 frente a 1 por ciento) y anorexia (30 frente a 6 por ciento) también fueron significativamente más altas.

Un ensayo aleatorizado de fase II posterior de Japón demostró resultados comparables para cisplatino más S-1 en comparación con cisplatino más capecitabina para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado [141].

El fltorafur se metaboliza de manera diferente en las poblaciones occidentales y asiáticas debido a diferencias polimórficas en el gen del citocromo P450 2A6 (CYP2A6); como resultado, las dosis máximas toleradas difieren. La experiencia occidental con la combinación de S-1 más cisplatino para el cáncer gástrico avanzado es limitada pero también prometedora [142,143]. Por ejemplo, en un ensayo multicéntrico de fase II en el que 72 pacientes recibieron S-1 (25 mg/m² twice daily on days 1 through 21) plus cisplatin (75 mg/m² on day 1) every 28 days, the objective response rate was 55 percent, and the median duration of response was more than five months [143]. The safety profile was favorable; the most frequent grade 3 or 4 toxicities were fatigue/asthenia (24 percent), emesis (17 percent), nausea (15 percent), diarrhea (13 percent), and neutropenia (19 percent).

Los resultados del ensayo de fase II S-1 más cisplatino llevaron al inicio de un ensayo global prospectivo aleatorizado de fase III, el ensayo FLAGS, que asignó aleatoriamente a 1053 pacientes a cisplatino más ya sea FU o S-1. La mediana de SG (el criterio de valoración principal) no fue significativamente inferior con cisplatino más S-1 en comparación con cisplatino más FU (8.6 versus 7.9 meses) [144]. Además, el cisplatino más S-1 tuvo un perfil de efectos secundarios más favorable que el cisplatino más FU (neutropenia de grado 3 o 4 en 19 versus 40 por ciento, estomatitis en 1 versus 14 por ciento, e hipocalcemia en 4 versus 11 por ciento) y menos muertes relacionadas con el tratamiento (2.5 versus 4.9 por ciento) [145]. La menor intensidad de dosis de cisplatino en el brazo de cisplatino más S-1 (75 versus 100 mg/m² en el día 1 con cisplatino más FU) puede haber contribuido a los resultados de supervivencia y toxicidad.

Este estudio no fue visto como un éxito, ya que muchos esperaban la superioridad de cisplatino más S-1 sobre cisplatino más FU basado en el estudio JCOG 9912 (descrito anteriormente) [107]. Aunque un análisis de subgrupos sugirió un posible beneficio de supervivencia para cisplatino más S-1 en el subconjunto de pacientes con cáncer gástrico difuso, hubo una falta de superioridad para cisplatino más S-1 sobre cisplatino más FU en un ensayo aleatorizado posterior que se centró específicamente en el cáncer gástrico difuso [146].

Regímenes que contienen irinotecán

Varios ensayos han evaluado el beneficio del irinotecán combinado con docetaxel, cisplatino, fluoropirimidinas o combinaciones de estos medicamentos, pero no se ha demostrado superioridad en los ensayos de fase III para cualquier régimen basado en irinotecán sobre una combinación triplete basada en cisplatino. Por lo tanto, las combinaciones basadas en irinotecán no pueden considerarse preferibles a un régimen que contenga platino para la terapia de primera línea.

El irinotecán se ha combinado con fluoropirimidinas, cisplatino y docetaxel. En el metanálisis descrito anteriormente, la comparación de regímenes que contienen irinotecán versus regímenes que no contienen irinotecán (principalmente FU/cisplatino) reveló una tendencia no estadísticamente significativa hacia una mejor supervivencia con irinotecán (HR para muerte 0.86, IC 95% 0.73-1.02) [147].

- **Irinotecán más fluoropirimidinas o cisplatino** - La superioridad de FOLFIRI (El uso de FU más leucovorina con o sin cisplatino se mostró en un ensayo aleatorizado de fase II en Francia que involucró a 136 pacientes con cáncer gástrico avanzado [148]. En comparación con FU más leucovorina sola o con cisplatino, el grupo que recibió FOLFIRI tuvo tasas de respuesta significativamente más altas (40 frente a 13 y 27 por ciento, respectivamente) y una mediana de PFS significativamente más larga (6.9 frente a 3.2 y 4.9 meses, respectivamente) y OS (11.3 frente a 6.8 y 9.5 meses, respectivamente). Se han obtenido resultados aproximadamente similares (tasas de respuesta del 42 al 44 por ciento, supervivencia media de 10 a 12 meses) utilizando irinotecán en combinación con capecitabina oral [149-151] y utilizando irinotecán más S-1 [152].

El irinotecán más cisplatino también es activo y bien tolerado, particularmente cuando se administra semanalmente [107,153-157]. La superioridad del cisplatino (80 mg/m² el día 1 cada 28 días) más irinotecán (70 mg/m² los días 1 y 15) en comparación con FU infusional solo se mostró en el ensayo de fase III JCOG

9912 (descrito anteriormente) [107]. La tasa de respuesta (38 frente a 9 por ciento) y PFS (4.8 frente a 2.9 meses) fueron significativamente más altas con cisplatino más irinotecán. Sin embargo, las tasas de toxicidad de grado 3 o 4 también fueron significativamente más altas (neutropenia [65 frente a 1 por ciento], hiponatremia [23 frente a 6 por ciento], anorexia [33 frente a 13 por ciento], diarrea [9 frente a <1 por ciento] y náuseas [21 frente a 7 por ciento]).

Se sugirió una modesta superioridad de FOLFIRI sobre epirubicina más cisplatino y capecitabina (ECX) en un ensayo intergrupar francés que asignó aleatoriamente a 416 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) avanzado, previamente no tratado, a FOLFIRI o ECX [158]. Aunque hubo una ligera ventaja en términos de tiempo hasta el fallo del tratamiento que favoreció a FOLFIRI (5.1 frente a 4.2 meses), no hubo diferencias significativas en la mediana de PFS, OS o tasas de respuesta. Además, aunque FOLFIRI fue mejor tolerado en general (tasa de toxicidad de grado 3 o 4 del 69 frente al 84 por ciento con ECX), la diferencia fue solo en eventos adversos hematológicos (38 frente al 65 por ciento); la tasa de eventos adversos no hematológicos de grado 3 o 4 fue casi idéntica (53 frente al 54 por ciento).

Regímenes triples

No preferimos los regímenes triples sobre los regímenes dobles en pacientes que reciben solo quimioterapia. En nuestra opinión, estos regímenes son más tóxicos que un doblete de fluoropirimidina más platino, y no se ha demostrado que mejoren el OS. (Ver ‘¿Existe un régimen de combinación óptimo?’ a continuación.)# Epirubicin, cisplatin, and fluorouracil

ECF (table 12) se asoció con una tasa de respuesta del 71 por ciento en un informe que involucró a 128 pacientes con enfermedad avanzada [159]. En un ensayo aleatorizado posterior, 274 pacientes con adenocarcinoma esofágico avanzado o cáncer indiferenciado fueron asignados aleatoriamente a ECF o FU, doxorubicina y metotrexato (FAMTX) [5]. ECF se asoció con una tasa de respuesta superior (45 frente a 21 por ciento) y una supervivencia media (8.9 frente a 5.7 meses). ECF causó más alopecia y náuseas, mientras que FAMTX se asoció con más toxicidad hematológica e infecciones. (Vea “Protocolos de tratamiento para el cáncer esofagogástrico”).

Regímenes más nuevos que combinan infusión de FU a corto plazo y alta dosis con modulación de leucovorina (por ejemplo, FOLFOX), o capecitabina más cisplatino pueden ser más efectivos que los regímenes más antiguos en los que el cisplatino se combinaba con bolus de FU solo [115,160-162]. Esto ha llevado a preguntas sobre la contribución de la antraciclina a la eficacia de ECF:

- Un informe del ensayo CALGB 80403 (Alliance), un ensayo aleatorizado de fase II en el que se añadió cetuximab a ECF, irinotecán más cisplatino, o FOLFOX, concluyó que las tasas de respuesta, PFS y la supervivencia global media eran comparables en los grupos ECF y FOLFOX [128]. Sin embargo, este ensayo incluyó cetuximab en ambos brazos, y no fue diseñado ni pretendido como un ensayo de no inferioridad de FOLFOX versus ECF.
- Un metaanálisis de datos de pacientes individuales del grupo de colaboración internacional de investigación de tumores gástricos avanzados/adjuvantes concluyó que no había ningún papel para la epirubicina en combinación con una fluoropirimidina y un agente de platino [163].

Por lo tanto, la contribución de la antraciclina y el beneficio de ECF sobre otros regímenes modernos que contienen fluoropirimidina (por ejemplo, FOLFOX, XELOX/CAPOX) siguen siendo preguntas sin respuesta.

- **El ensayo REAL** - El ensayo REAL fue un ensayo aleatorizado grande y significativo reportado en 2008 que comparó cuatro regímenes de quimioterapia diferentes en 1002 pacientes con cáncer gástrico avanzado: ECF, ECX (table 13), EOF y EOX (table 14) [130]. El estudio tuvo suficiente poder para demostrar la no inferioridad. (Vea “Protocolos de tratamiento para el cáncer esofagogástrico”).

Como se señaló anteriormente, este ensayo (y un segundo) mostró que los resultados eran comparables cuando se substituyó la capecitabina por infusión de FU en el régimen ECF, un hallazgo que se reforzó en un metaanálisis posterior de ambos ensayos. (Vea “Protocolos de tratamiento para el cáncer esofagogástrico”).’**Cisplatin plus a fluoropyrimidine**’ arriba.)

También mostraron, como lo hizo el meta-análisis [147], que los resultados fueron comparables cuando se substituyó oxaliplatino por cisplatino en el régimen ECF. (Ver '**Oxaliplatin combinations**' arriba.)

Docetaxel-containing — La mayoría (pero no todos [164]) de las combinaciones de docetaxel con cisplatino, FU, capecitabina o irinotecán son activas en el adenocarcinoma gástrico avanzado y el carcinoma de células escamosas esofágico, pero son más tóxicas que los regímenes de doblete [165-179].

- **Docetaxel, cisplatin, and FU (DCF) and modified DCF** – El régimen DCF (o TCF) (tabla 15) se comparó con cisplatino más FU solo en el ensayo multinacional TAX-325, que inscribió a 457 pacientes con cáncer gástrico avanzado sin tratamiento previo con quimioterapia [165]. El grupo que recibió docetaxel tuvo resultados significativamente mejores en términos de tasa de respuesta (37 frente a 25 por ciento), tiempo hasta la progresión del tumor (5.6 frente a 3.7 meses) y supervivencia a dos años (18 frente a 9 por ciento). La incidencia de diarrea de grado 3 o 4 (20 frente a 8 por ciento) y neutropenia (30 frente a 14 por ciento) fue mayor con la terapia triplete.

Basado en estos resultados, el docetaxel fue aprobado en los Estados Unidos y Europa, en combinación con cisplatino y FU, para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Sin embargo, la contribución del cisplatino sigue siendo incierta. Resultados similares (tasa de respuesta general del 38 por ciento, supervivencia media de 9.5 meses) se informan utilizando docetaxel y FU infusional sin cisplatino [168].

Un horario modificado de DCF está asociado con una eficacia preservada y una mejor tolerabilidad (tabla 16) [180]. En una comparación aleatoria de DCF modificado (sin soporte profiláctico de factor de crecimiento) frente a DCF estándar (con soporte de factor de crecimiento) en 85 pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico no tratado previamente, el DCF modificado fue más eficaz (supervivencia global media de 18.8 frente a 12.6 meses) y, incluso sin soporte de factor de crecimiento, menos tóxico [181]. (Ver '**Treatment protocols for esophagogastric cancer**'.)

- **Docetaxel, oxaliplatin, and FU** – Docetaxel, oxaliplatino, FU infusional y leucovorina (FLOT) es un régimen comúnmente utilizado en el entorno neoadyuvante para el cáncer gástrico. (Ver '**Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer**', sección sobre Al menos dos ensayos han explorado el beneficio de la terapia triplete que contiene taxano, fluoropirimidina y oxaliplatino en comparación con un doblete que contiene oxaliplatino, y han llegado a conclusiones opuestas:
- En un ensayo, 143 pacientes de 65 años o más con cáncer esofagogástrico localmente avanzado o metastásico fueron asignados aleatoriamente a FOLFOX con o sin docetaxel 50 mg/m² cada dos semanas [127]. Hubo una tendencia hacia una mayor SLP con la terapia triplete, pero no hubo diferencia en la SG. Además, la terapia triplete también se asoció con una toxicidad significativamente peor.
- En el segundo ensayo aleatorizado de fase II, 248 pacientes con adenocarcinoma gástrico recurrente o metastásico fueron asignados aleatoriamente a docetaxel más oxaliplatino; docetaxel, oxaliplatino y FU (TEF); o docetaxel, oxaliplatino y capecitabina (TEX) [126]. La combinación TEF demostró ser superior en la tasa de respuesta objetiva (46 frente a 26 y 23 por ciento para TEX y docetaxel más oxaliplatino, respectivamente) y la mediana de SLP (7.66 frente a 5.55 y 4.5 meses, respectivamente). La frecuencia y el tipo de eventos adversos fueron similares en los tres grupos.

¿Existe un régimen de combinación óptimo?

Como se mencionó anteriormente, no existe un régimen de quimioterapia de primera línea aceptado globalmente para el cáncer esofagogástrico avanzado, HER2-negativo, y la práctica es variable [182]. Aunque se han realizado múltiples ensayos de diferentes regímenes de quimioterapia para la terapia de primera línea, faltan comparaciones directas (ensayos aleatorizados de fase III) de muchos regímenes. Cuando se comparan múltiples intervenciones específicas a través de ensayos, se puede establecer una red de estudios donde todas las intervenciones estudiadas están vinculadas entre sí por ensayos individuales. El metanálisis en red (también denominado “comparación de tratamiento mixto” o “comparación de tratamiento múltiple”) evalúa todos los estudios y todas las intervenciones simultáneamente para producir múltiples estimaciones pareadas de los efectos relativos de cada intervención en comparación con cada otra intervención, permitiendo tanto comparaciones directas como indirectas.

Un metanálisis en red de la quimioterapia de primera línea para el cáncer esofagogástrico avanzado que incorporó 17 diferentes regímenes de quimioterapia con 37 comparaciones directas para la SG (50 ensayos, 10,249 pacientes) y SLP (34 ensayos, 7,795 pacientes) llegó a las siguientes conclusiones combinando efectos directos e indirectos [17]:- Todos los tratamientos resultaron en una mejor OS y PFS en comparación con el mejor cuidado de apoyo solo, excepto para la monoterapia con antraciclina. Los dobletes que contienen fluoropirimidina y no cisplatino, los dobletes de fluoropirimidina-cisplatino, y todos los regímenes de tripletes mostraron ganancias significativas en OS en comparación con una fluoropirimidina sola.

- Un doblete de fluoropirimidina que contiene oxaliplatino o irinotecán mejoró significativamente la OS en comparación con una fluoropirimidina más cisplatino (para una fluoropirimidina más irinotecán, el HR para la muerte fue 0.85, 95% CI 0.71-0.99; para una fluoropirimidina más oxaliplatino, el HR fue 0.83, 95% CI 0.71-0.98). El doblete de cisplatino-fluoropirimidina también se asoció con más toxicidad de grado 3 o 4.
- Los tripletes que contienen antraciclinas (por ejemplo, ECF, EOX) y el triplete que contiene docetaxel DCF no mostraron beneficios sobre los dobletes de fluoropirimidina en OS o PFS, y fueron más tóxicos.
- Un régimen de triplete que contiene una fluoropirimidina, oxaliplatino y un taxano (por ejemplo, TEX, TEF) mejoró significativamente el PFS (pero no el OS) en comparación con un doblete de fluoropirimidina con un taxano (HR para la progresión 0.61, 95% CI 0.38-0.99), una fluoropirimidina más irinotecán (HR 0.62, 95% CI 0.38-0.99), y una fluoropirimidina más oxaliplatino (HR 0.67, 95% CI 0.44-0.99). Además, el régimen de triplete fue más tóxico que una fluoropirimidina más oxaliplatino.
- En general, basado en la eficacia y toxicidad, los dobletes de fluoropirimidina (una fluoropirimidina más oxaliplatino, una fluoropirimidina más un taxano, o una fluoropirimidina más irinotecán) fueron preferidos como terapia de primera línea sobre los dobletes de cisplatino, los tripletes de antraciclinas y DCF.

Dosificación de quimioterapia en pacientes mayores y frágiles

Al menos con el régimen CAPOX, la atenuación de la dosis no compromete los resultados y comenzar el tratamiento con dosis iniciales más bajas en individuos mayores/frágiles es una estrategia razonable. Si este principio general de terapia con dosis atenuadas se aplica a otros regímenes de quimioterapia no está claro.

La mayoría de los ensayos de quimioterapia paliativa no han incluido pacientes frágiles o mayores, y los beneficios y riesgos de la quimioterapia en estos pacientes son menos ciertos. Al menos algunos datos sugieren que las dosis iniciales más bajas de quimioterapia proporcionan un control del cáncer no inferior y una mejor tolerabilidad en este contexto. Optimal chemotherapy dosing for the XELOX/CAPOX regimen was addressed in a trial in which 514 older/frail patients with advanced esophagogastric cancer, including SCC histology, with an adequate baseline comprehensive geriatric assessment, a glomerular filtration rate (GFR) ≥ 30 mL/min and a total bilirubin < 2 times the upper limit of normal (ULN) were randomly assigned to standard 21-day cycles of oxaliplatin (130 mg/m^2 on day 1) plus capecitabine (625 mg/m^2 twice daily on days 1 to 21), the same regimen with 80 percent of the usual doses, or the same regimen with 60 percent of the usual doses [183]. All patients with a GFR of 30 to 50 mL/min or a total bilirubin of 1.5 to 2 times the ULN received 75 percent of the allocated capecitabine doses. Noninferiority of the lower-dose regimens was assessed primarily using PFS at 12 months, with a noninferiority boundary of 1.34. Patient experience during chemotherapy was assessed using overall treatment utility (OTU), a composite outcome based on clinician-assessed clinical benefit and patient-assessed tolerability, quality of life, and perceived satisfaction with treatment. A good OTU required clinical benefit as scored by the clinician plus patient satisfaction with treatment, no major toxicity, and no decline in quality of life. By contrast, a poor OTU required both a clinician score of “no benefit” and patient dissatisfaction with treatment, major toxicity or deterioration in quality of life, or patient death during treatment.

Overall, the lowest doses tested provided noninferior cancer control and the best patient experience (as assessed by the OTU, toxicity, and quality of life). Compared with standard doses, noninferiority was con-

firmed for both the 80 percent dose regimen (HR for PFS 1.09, 95% CI 0.89-1.32) and the 60 percent dose regimen (HR 1.11, 95% CI 0.9-1.33). Median OS was comparable in all three groups (7.5, 6.7, and 7.6 months, respectively). No subgroup (age, performance status, extent of frailty, baseline geriatric assessment) clearly benefited from higher-dose therapy. The study did not address whether clinicians should subsequently attempt dose escalation if initial doses of XELOX/CAPOX are tolerated.

INVESTIGATIONAL AGENTS

Zolbetuximab — Zolbetuximab is an investigational monoclonal antibody that targets CLDN18.2, which is expressed by gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer [184]. In separate randomized placebo-controlled phase III trials (SPOTLIGHT and GLOW), the addition of zolbetuximab to oxaliplatin-based chemotherapy (either FOLFOX or CAPOX) improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with previously untreated locally advanced or unresectable, human epidermal growth factor# Otros agentes

- **Adenocarcinoma** - En pacientes con adenocarcinoma gástrico o GEJ avanzado previamente no tratado, otros agentes de inmunoterapia que han demostrado un beneficio en la supervivencia global (OS) cuando se combinan con quimioterapia en ensayos aleatorizados incluyen sintilimab (ORIENT-16) [187] y tislelizumab (RATIONALE-305) [188].
- **Carcinoma de células escamosas (SCC)** - En pacientes con SCC esofágico avanzado previamente no tratado, otros agentes de inmunoterapia que han demostrado un beneficio en la OS cuando se combinan con quimioterapia (cisplatino u oxaliplatino más un fluoropirimidina o paclitaxel en ensayos aleatorizados incluyen camrelizumab (ESCORT-1st) [65], sintilimab (ORIENT-15) [63], tislelizumab (RATIONALE-306) [61], y toripalimab (JUPITER-06) [64].

ENLACES A GUÍAS DE SOCIEDADES

Se proporcionan por separado enlaces a guías de sociedades y guías patrocinadas por el gobierno de países y regiones seleccionados de todo el mundo. (Ver “Enlaces a guías de sociedades: Cáncer gástrico” y “Enlaces a guías de sociedades: Cáncer esofágico”).

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

UpToDate ofrece dos tipos de materiales educativos para pacientes, “Lo Básico” y “Más allá de lo Básico”. Los materiales educativos para pacientes de Lo Básico están escritos en un lenguaje sencillo, a nivel de lectura de 5º a 6º grado, y responden las cuatro o cinco preguntas clave que un paciente podría tener sobre una condición dada. Estos artículos son mejores para pacientes que desean una visión general y que prefieren materiales cortos y fáciles de leer. Los materiales educativos para pacientes de Más allá de lo Básico son más largos, más sofisticados y más detallados. Estos artículos están escritos a nivel de lectura de 10º a 12º grado y son mejores para pacientes que desean información en profundidad y se sienten cómodos con algunos términos médicos.

Aquí están los artículos educativos para pacientes que son relevantes para este tema. Le animamos a imprimir o enviar por correo electrónico estos temas a sus pacientes. (También puede localizar artículos educativos para pacientes sobre una variedad de temas buscando “información para pacientes” y la(s) palabra(s) clave de interés).

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp
Temas básicos (ver “Educación del paciente: Cáncer de esófago (Lo básico)” y “Educación del paciente: Cáncer de estómago (Lo básico)”).

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- **Objetivos de la terapia:** En pacientes con cáncer gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) y esofágico avanzado, irresecable y metastásico, los objetivos de la terapia sistémica incluyen paliar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. (Ver 'Objetivos de la terapia' arriba.)
- **Cuidados de apoyo:** Todos los pacientes deben tener una evaluación completa de la carga de síntomas y los apoyos sociales antes de comenzar la quimioterapia. La derivación temprana y la iniciación de servicios interdisciplinarios y de cuidados paliativos mejoran los resultados. (Ver 'Cuidados de apoyo temprano' arriba.)
- **Evaluación de biomarcadores:** Los biomarcadores se utilizan para guiar el manejo inicial (ver 'Evaluación de biomarcadores' arriba):
 - Todos los pacientes, independientemente de la histología, deben tener sus tumores analizados para detectar deficiencia de reparación de desajustes (dMMR), altos niveles de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) utilizando una puntuación combinada positiva (CPS). (Ver 'Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico): Manifestaciones clínicas y diagnóstico', sección sobre 'Pruebas de MSI/IHC del tumor' y 'Estado de expresión de PD-L1 en cánceres del tracto GI superior' arriba y 'Principios de la inmunoterapia contra el cáncer', sección sobre 'Pruebas diagnósticas'.)
 - Todos los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE que sean elegibles para trastuzumab deben tener sus tumores analizados para la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y/o amplificación génica utilizando criterios específicos desarrollados para estos tumores (tabla 1 y algoritmo 2). (Ver 'Evaluación del estado de HER2' arriba.)
- **Selección del tratamiento:** Nuestro enfoque general para la terapia sistémica inicial se basa en la expresión de biomarcadores e histología (algoritmo 1).
- **Tumores dMMR/MSI-H:** Para pacientes con cáncer esofágico y gástrico metastásico dMMR/MSI-H (ya sea carcinoma de células escamosas [CCE] o adenocarcinoma), recomendamos la adición de un inhibidor de punto de control inmunitario (ICI) a la quimioterapia (Grado 1B), ya que este enfoque mejora la SG y puede inducir respuestas duraderas al tratamiento. La inmunoterapia sola (nivolumab más ipilimumab o pembrolizumab en monoterapia) es una alternativa aceptable. Aunque faltan datos para guiar la selección de la terapia, sugerimos la terapia inicial con FOLFOX más nivolumab (Grado 2C), seguida de terapia de mantenimiento para pacientes sin progresión de la enfermedad. (Ver 'Tumores deficientes en reparación de desajustes/MSI-H' arriba.)
- **SCC** – Para pacientes con SCC avanzados y alta expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1 por ciento o CPS ≥ 10), sugerimos terapia de primera línea con quimioterapia más inmunoterapia en lugar de quimioterapia sola (Grado 2B).

Para aquellos cuyos tumores tienen baja expresión de PD-L1, también sugerimos quimioterapia más inmunoterapia en lugar de quimioterapia sola (Grado 2C) dado los beneficios de supervivencia en un metanálisis. Sin embargo, tenemos un umbral más bajo para omitir o discontinuar la inmunoterapia en esta población debido a características desfavorables, ya que la probabilidad de beneficio es menor en tales pacientes. No favorecemos la inmunoterapia sola debido a preocupaciones sobre la progresión temprana/muerte en comparación con la quimioterapia sola. (Ver 'Cánceres de células escamosas' arriba.)

Aunque algunos ensayos clínicos usan cisplatino más quimioterapia basada en fluorouracilo (FU), preferimos pembrolizumab o nivolumab en combinación con un régimen basado en oxaliplatino, como oxaliplatino más leucovorina con bolos más FU a corto plazo (FOLFOX, (tabla 6)). Donde esté disponible (principalmente en China), camrelizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino es una alternativa apropiada. (Ver 'Selección de la base de quimioterapia para la terapia combinada' arriba.)

- **Adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica (GEJ)** – Para pacientes con adenocarcinoma

gástrico o de la GEJ, sugerimos una base de quimioterapia que incluya tanto una fluoropirimidina como oxaliplatino, en lugar de otras combinaciones de quimioterapia (Grado 2C). Las opciones incluyen FOLFOX (tabla 2) o CAPOX/ XELOX (tabla 3). (Ver 'Quimioterapia combinada' arriba.)

La terapia adicional se guía por el estado del tumor HER2 y el nivel de expresión de PD-L1:

- **Adenocarcinoma HER2-positivo** – Para pacientes con adenocarcinomas HER2-positivos, sugerimos la adición de trastuzumab (Grado 2B) a quimioterapia. Las opciones preferidas incluyen FOLFOX más trastuzumab (tabla 6) y CAPOX más trastuzumab (tabla 7). (Ver 'Trastuzumab más quimioterapia' arriba.)

Además, para los cánceres HER2-positivos que también tienen CPS ≥ 1 , sugerimos la adición de pembrolizumab a trastuzumab y quimioterapia (Grado 2B). Las opciones preferidas incluyen pembrolizumab más FOLFOX y trastuzumab (tabla 8) y pembrolizumab más CAPOX y trastuzumab (tabla 9). (Ver 'Pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia' arriba.)

Para los pacientes que no son elegibles para trastuzumab (tabla 4), ofrecemos un enfoque de tratamiento inicial similar al de aquellos con adenocarcinoma HER2-negativo. (Ver 'No elegible para trastuzumab' arriba.)

- **Adenocarcinoma HER2-negativo** – Para los pacientes con adenocarcinomas HER2-negativos y CPS ≥ 10 , recomendamos la adición de nivolumab o pembrolizumab a la quimioterapia (Grado 1B) ya que este enfoque mejoró la supervivencia general (SG) en ensayos aleatorizados. (Ver 'CPS de 10 o más' arriba.)

Para los pacientes con adenocarcinomas HER2-negativos y CPS de 5 a menos de 10, sugerimos la adición de nivolumab a la quimioterapia (Grado 2B). (Ver 'CPS de 5 a menos de 10' arriba.)

Para el adenocarcinoma HER2-negativo con CPS < 5 y competencia en la reparación de desajustes, no incorporamos inmunoterapia, dado que los beneficios son menos claros en esta población y pueden no superar los riesgos. Tales pacientes son tratados solo con quimioterapia. (Ver 'CPS de menos de 5' arriba.)

- **Sin marcador molecular o contraindicación para la terapia dirigida** – Los beneficios de la inmunoterapia son inciertos para los adenocarcinomas sin expresión de PD-L1 y competencia en la reparación de desajustes. Aunque la opinión difiere, sugerimos quimioterapia inicial sola en lugar de inmunoterapia más quimioterapia en estos pacientes (Grado 2C). (Ver 'CPS de menos de 5' arriba.)

La elección del régimen es empírica. En general, los regímenes combinados proporcionan tasas de respuesta más altas pero solo un control de la enfermedad y supervivencia modestamente más largos. (Ver 'Quimioterapia combinada' arriba.)# Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

Para los pacientes que son candidatos a una terapia agresiva, sugerimos un doblete que contenga fluoropirimidina en lugar de un régimen de triplete (Grado 2B). Para la mayoría de los pacientes, preferimos FOLFOX (tabla 2), XELOX/CAPOX (tabla 3), o, donde esté disponible, S-1 más oxaliplatino. Otras opciones razonables incluyen FU más cisplatino o S-1 más cisplatino. (Ver '¿Existe un régimen de combinación óptimo?' y 'Combinaciones de oxaliplatino' y 'Cisplatino más una fluoropirimidina' arriba.)

Para los pacientes mayores y aquellos con un estado funcional deficiente o comorbilidad significativa, elegiríamos FU solo modulado con leucovorina o capecitabina como agente único. Otras opciones razonables son irinotecán como agente único, taxanos semanales en dosis bajas, o XELOX/CAPOX atenuado en dosis. (Ver 'Quimioterapia de agente único' y 'Dosificación de quimioterapia en pacientes mayores y frágiles' arriba.)

AGRADECIMIENTO

El personal editorial de UpToDate agradece a Panos Fidas, MD, y Johanna Bendell, MD, quienes contribuyeron a versiones anteriores de esta revisión del tema.

El uso de UpToDate está sujeto a los Términos de Uso.

REFERENCIAS

1. SEER Cancer Statistics <http://www.seer.cancer.gov/statistics/> (Accedido el 31 de marzo de 2011).
2. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Cambios en los patrones de incidencia del carcinoma esofágico y gástrico en los Estados Unidos. *Cancer* 1998; 83:2049.
3. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, et al. Cambios en las proporciones de adenocarcinomas gástricos. *Arch Surg* 1994; 129:381.
4. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, et al. Los adenocarcinomas del esófago distal y la cardia gástrica son una entidad clínica. Grupo de Estudio de Tumores de Rotterdam. *Br J Surg* 1999; 86:529.
5. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Ensayo aleatorizado comparando epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo versus fluorouracilo, doxorubicina y metotrexato en# Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate
6. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Ensayo prospectivo aleatorizado que compara mitomicina, cisplatino e infusión venosa prolongada de fluorouracilo (PVI 5-FU) con epirubicina, cisplatino y PVI 5-FU en cáncer esofagogástrico avanzado. *J Clin Oncol* 2002; 20:1996.
7. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. El impacto de los orígenes primarios del tumor en pacientes con adenocarcinoma esofágico avanzado, de la unión esofagogástrica y gástrico: datos individuales de pacientes de 1775 pacientes en cuatro ensayos controlados aleatorizados. *Ann Oncol* 2009; 20:885.
8. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel administrado mediante una infusión semanal de 1 hora en cáncer esofágico avanzado. *Ann Oncol* 2007; 18:898.
9. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. Un estudio de fase II de docetaxel como agente único en pacientes con cáncer esofágico metastásico. *Ann Oncol* 2004; 15:955.
10. Einzig AI, Neuberg D, Remick SC, et al. Ensayo de fase II de docetaxel (Taxotere) en pacientes con adenocarcinoma del tracto gastrointestinal superior previamente no tratado con quimioterapia citotóxica: resultados del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG) del protocolo E1293. *Med Oncol* 1996; 13:87.
11. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, et al. Ensayo de fase II de paclitaxel, fluorouracilo y cisplatino en pacientes con carcinoma avanzado del esófago. *J Clin Oncol* 1998; 16:1826.
12. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Quimioterapia con cisplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado, recurrente o metastásico. *Br J Cancer* 1998; 78:511.
13. Wang K, Johnson A, Ali SM, et al. Perfil genómico integral de carcinomas de células escamosas esofágicas avanzadas y adenocarcinomas esofágicos revela similitudes y diferencias. *Oncologist* 2015; 20:1132.
14. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Comparación aleatorizada de fluorouracilo, epidoxorubicina y metotrexato (FEMTX) más cuidados de apoyo con cuidados de apoyo solo en pacientes con cáncer gástrico no resecable. *Br J Cancer* 1995; 71:587.
15. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Comparación aleatorizada entre quimioterapia más el mejor cuidado de apoyo con el mejor cuidado de apoyo en cáncer gástrico avanzado. *Ann Oncol* 1997; 8:163.16. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903.
16. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.

17. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8:CD004064.
 18. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD004063.
 19. van Kleef JJ, Ter Veer E, van den Boorn HG, et al. Quality of Life During Palliative Systemic Therapy for Esophagogastric Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112:12.
 20. Attar A, Malka D, Sabaté JM, et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer* 2012; 64:535.
 21. Anandavadivelan P, Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13:185.
 22. Kim GM, Kim SJ, Song SK, et al. Prevalence and prognostic implications of psychological distress in patients with gastric cancer. *BMC Cancer* 2017; 17:283.
 23. Arends J. Struggling with nutrition in patients with advanced cancer: nutrition and nourishment-focusing on metabolism and supportive care. *Ann Oncol* 2018; 29:ii27.
 24. Lu Z, Fang Y, Liu C, et al. Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients With Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39:748.
 25. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* 2022; 40:1231.
 26. Yamashita K, Iwatsuki M, Harada K, et al. Prognostic impacts of the combined positive score and the tumor proportion score for programmed death ligand-1 expression by double immunohistochemical staining in patients with advanced gastric cancer.
- https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp
 Cancer 2020; 23:95.
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228.
 29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205.
 30. Park SR, Kim MJ, Nam BH, et al. A randomised phase II study of continuous versus stop-and-go S-1 plus oxaliplatin following disease stabilisation in first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer* 2017; 83:32.
 31. Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143:330.
 32. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320.
 33. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375.
 34. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23.

35. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, et al. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:4311.
36. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386:449.
37. FDA List of cleared or approved companion diagnostic devices (in vitro and imaging tools) <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools> (Accessed on February 15, 2022).
38. Ahn S, Kim KM. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Mod Pathol* 2021; 34:1719.
39. Kim SW, Jeong G, Ryu MH, Park YS. Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays in advanced gastric adenocarcinomas using endoscopic biopsy and paired
https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp
KJ, Peterson B, Serritella A, et al. Spatial and Temporal Heterogeneity of PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden in Gastroesophageal Adenocarcinoma at Baseline Diagnosis and after Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020; 26:6453.
- Catenacci DVT, Moya S, Lomnicki S, et al. Personalized Antibodies for Gastroesophageal Adenocarcinoma (PANGEA): A Phase II Study Evaluating an Individualized Treatment Strategy for Metastatic Disease. *Cancer Discov* 2021; 11:308.
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398:27.
- Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022; 603:942.
- Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42:2012.
- Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:1181.
- Moehler M, Xiao H, Blum SI, et al. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2023; 41:5388.
- DailyMed Drug Information: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm> (Accessed on July 01, 2024).
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo> (Accessed on March 09, 2022).
- Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2022; 40:392.
- Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-Line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6:1571.
- Kang YK, Chen LT, Ryu MH, 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; 23:234.

Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; 398:759.

Metges J-P, Kato K, Sun J-M, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study (abstract). *J Clin Oncol* 2022.40. 4_suppl.241. Abstract available online at <https://meetinglibrary.asco.org/record/204509/abstract> (Accessed on February 15, 2022).

Opdivo, INN-nivolumab. European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf (Accessed on June 15, 2022).

Yoon HH, Dong H, Shi Q. Impact of PD-1 Blockade in Nonresponders: Pitfalls and Promise. *Clin Cancer Res* 2022; 28:3173.

OPDIVO- nivolumab injection, prescribing information. DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo/6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394> (Accessed on June 15, 2022).

YERVOY- ipilimumab injection, prescribing information. DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo/253e-11df-8a39-0800200c9a66> (Accessed on June 15, 2022).

FDA approves pembrolizumab for esophageal or GEJ carcinoma. Available at: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-esophageal-or-gej-carcinoma?utm_medium=email&utm_source=FDA (Accessed on March 23, 2021).

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> (Accessed on March 09, 2022).Initial systemic therapy for metastatic esophageal and gastric cancer - UpToDate

22/8/24, 22:02

60. Yap DWT, Leone AG, Wong NZH, et al. Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis Including Low PD-L1 Subgroups. *JAMA Oncol* 2023; 9:215.
61. Xu J, Kato K, Raymond E, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2023; 24:483.
62. Yoon HH, Jin Z, Kour O, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2022; 8:1456.
63. Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2022; 377:e068714.
64. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell* 2022; 40:277.
65. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326:916.
66. Wu HX, Pan YQ, He Y, et al. Clinical Benefit of First-Line Programmed Death-1 Antibody Plus Chemotherapy in Low Programmed Cell Death Ligand 1-Expressing Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of JUPITER-06 and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2023; 41:1735.
67. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2021; 7:895.

68. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687.

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp

Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

22/8/24, 22:02

60. Yap DWT, Leone AG, Wong NZH, et al. Efectividad de los inhibidores de puntos de control inmunitarios en pacientes con carcinoma de células escamosas esofágico avanzado: un metaanálisis que incluye subgrupos con baja expresión de PD-L1. *JAMA Oncol* 2023; 9:215.
61. Xu J, Kato K, Raymond E, et al. Tislelizumab más quimioterapia versus placebo más quimioterapia como tratamiento de primera línea para carcinoma de células escamosas esofágico avanzado o metastásico (RATIONALE-306): un estudio global, aleatorizado, controlado con placebo, fase 3. *Lancet Oncol* 2023; 24:483.
62. Yoon HH, Jin Z, Kour O, et al. Asociación de la expresión de PD-L1 y otras variables con el beneficio de la inhibición de puntos de control inmunitarios en cáncer gastroesofágico avanzado: revisión sistemática y metaanálisis de 17 ensayos clínicos aleatorizados fase 3. *JAMA Oncol* 2022; 8:1456.
63. Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea para carcinoma de células escamosas esofágico localmente avanzado o metastásico (ORIENT-15): ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, fase 3. *BMJ* 2022; 377:e068714.
64. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab más quimioterapia en carcinoma de células escamosas esofágico avanzado, sin tratamiento previo (JUPITER-06): un ensayo multicéntrico fase 3. *Cancer Cell* 2022; 40:277.
65. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Efecto de Camrelizumab vs placebo añadido a la quimioterapia sobre la supervivencia y la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma de células escamosas esofágico avanzado o metastásico: el ensayo clínico aleatorizado ESCORT-1st. *JAMA* 2021; 326:916.
66. Wu HX, Pan YQ, He Y, et al. Beneficio clínico del anticuerpo de muerte programada-1 de primera línea más quimioterapia en carcinoma de células escamosas esofágico con baja expresión de ligando de muerte celular programada 1: un análisis post hoc de JUPITER-06 y metaanálisis. *J Clin Oncol* 2023; 41:1735.
67. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Evaluación de la terapia con pembrolizumab para el tratamiento del cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica con inestabilidad de microsatélites alta entre los pacientes en los ensayos clínicos KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 y KEYNOTE-062. *JAMA Oncol* 2021; 7:895.
68. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado HER2 positivo o cáncer de la unión gastroesofágica (ToGA): un ensayo controlado aleatorizado, fase 3, abierto. *Lancet* 2010; 376:687.

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp

Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico

69. Ter Veer E, Creemers A, de Waal L, et al. Comparación de bases citotóxicas para regímenes de primera línea que contienen trastuzumab en cáncer de esófago avanzado positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano: un meta-análisis. *Int J Cancer* 2018; 143:438.

70. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. Pembrolizumab y trastuzumab de primera línea en cáncer de esófago, gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo: un ensayo de fase 2, abierto, de un solo brazo. *Lancet Oncol* 2020; 21:821.
71. Lee CK, Rha SY, Kim HS, et al. Un ensayo de fase Ib/II de primera línea de pembrolizumab, trastuzumab y quimioterapia para cáncer gástrico avanzado HER2-positivo. *Nat Commun* 2022; 13:6002.
72. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia para adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo: análisis interinos del ensayo fase 3 KEYNOTE-811 controlado con placebo. *Lancet* 2023; 402:2197.
73. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. El ensayo KEYNOTE-811 de bloqueo dual de PD-1 y HER2 en cáncer gástrico HER2-positivo. *Nature* 2021; 600:727.
74. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib en combinación con capecitabina más oxaliplatino en receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano avanzado o metastásico, gástrico, esofágico o adenocarcinoma gastroesofágico: TRIO-013/LOGiC—Un ensayo aleatorizado de fase III. *J Clin Oncol* 2016; 34:443.
75. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab más trastuzumab y quimioterapia para cáncer gástrico metastásico HER2-positivo o de la unión gastroesofágica (JACOB): análisis final de un estudio de fase 3 doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. *Lancet Oncol* 2018; 19:1372.
76. Park H, Jin RU, Wang-Gillam A, et al. FOLFIRINOX para el tratamiento de cánceres gastroesofágicos avanzados: un ensayo clínico no aleatorizado de fase 2. *JAMA Oncol* 2020; 6:1231.
77. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabina y cisplatino con o sin cetuximab para pacientes con cáncer gástrico avanzado no tratado previamente (EXPAND): un ensayo de fase 3 abierto y aleatorizado. *Lancet Oncol* 2013; 14:490.
78. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicina, oxaliplatino y capecitabina con or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:481.
79. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:2119.
80. Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, et al. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol* 2013; 24:1754.
81. Terashima M, Kitada K, Ochiai A, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18:5992.
82. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Ann Oncol* 2012; 23:2656.
83. Okines AF, Thompson LC, Cunningham D, et al. Effect of HER2 on prognosis and benefit from peri-operative chemotherapy in early oesophago-gastric adenocarcinoma in the MAGIC trial. *Ann Oncol* 2013; 24:1253.
84. Lordick F, Kang YK, Salman P, et al. Clinical outcome according to tumor HER2 status and EGFR expression in advanced gastric cancer patients from the EXPAND study. *J Clin Oncol* 2013; 31S: ASCO #4021.
85. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes—a systematic review. *Int J Cancer* 2012; 130:2845.

86. Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, et al. Association of HER2/ErbB2 expression and gene amplification with pathologic features and prognosis in esophageal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2012; 18:546.
87. Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J, et al. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1868.
88. Hu Y, Bandla S, Godfrey TE, et al. HER2 amplification, overexpression and score criteria in esophageal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24:899.
89. Brien TP, Odze RD, Sheehan CE, et al. HER-2/neu gene amplification by FISH predicts# Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

22/8/24, 22:02

pobre supervivencia en el adenocarcinoma asociado al esófago de Barrett. *Hum Pathol* 2000; 31:35.

90. Thompson SK, Sullivan TR, Davies R, Ruszkiewicz AR. Amplificación del gen Her-2/neu en el adenocarcinoma esofágico y su influencia en la supervivencia. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2010.
91. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis MCh, et al. Amplificación homogénea frecuente de HER-2 en el adenocarcinoma esofágico primario y metastásico. *Mod Pathol* 2007; 20:120.
92. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, et al. Predicción basada en nomogramas de la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado que reciben quimioterapia de primera línea: un estudio prospectivo multicéntrico en la era del trastuzumab. *Br J Cancer* 2017; 116:1526.
93. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Actividad del taxol en pacientes con carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma del esófago. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1086.
94. Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, et al. Tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado con docetaxel y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF): un ensayo de fase II. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:341.
95. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al. Docetaxel (Taxotere) en el cáncer gástrico avanzado: resultados de un ensayo clínico de fase II. Grupo de Ensayos Clínicos Tempranos de la EORTC. *Br J Cancer* 1994; 70:380.
96. Kato K, Tahara M, Hironaka S, et al. Un estudio de fase II del paclitaxel mediante infusión semanal de 1 hora para el cáncer esofágico avanzado o recurrente en pacientes que habían recibido quimioterapia basada en platino. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67:1265.
97. Kii T, Takiuchi H, Gotoh M, et al. [Régimen de administración semanal de paclitaxel (PTX) en pacientes con cáncer gástrico inoperable o recurrente]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33:621.
98. Köhne CH, Catane R, Klein B, et al. El irinotecán es activo en pacientes con cáncer gástrico metastásico en quimioterapia: un ensayo multicéntrico de fase II. *Br J Cancer* 2003; 89:997.
99. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, et al. Un ensayo de fase II de irinotecán en pacientes con adenocarcinoma esofágico y gástrico avanzado previamente no tratado. *Dig Dis Sci* 2005; 50:2218.100. Kok TC, van der Gaast A, Splinter TA. 5-fluorouracil and folinic acid in advanced adenocarcinoma of the esophagus or esophago-gastric junction area. Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. *Ann Oncol* 1996; 7:533.
100. Alberts AS, Schoeman L, Burger W, et al. A phase II study of 5-fluorouracil and leucovorin in advanced carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol* 1992; 15:35.
101. Hara H, Kadowaki S, Asayama M, et al. First-line bolus 5-fluorouracil plus leucovorin for peritoneally disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Int J Clin Oncol* 2018; 23:275.
102. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1344.

103. Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, et al. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003; 64:232.
104. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs* 1996; 7:548.
105. van Groeningen CJ, Peters GJ, Schornagel JH, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of oral S-1 in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18:2772.
106. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10:1063.
107. Lee JL, Kang YK, Kang HJ, et al. A randomised multicentre phase II trial of capecitabine vs S-1 as first-line treatment in elderly patients with metastatic or recurrent unresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:584.
108. Lee SJ, Cho SH, Yoon JY, et al. Phase II study of S-1 monotherapy in paclitaxel- and cisplatin-refractory gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65:159.
109. Jeung HC, Rha SY, Shin SJ, et al. A phase II study of S-1 monotherapy administered for 2 weeks of a 3-week cycle in advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Br J Cancer* 2007; 97:458.
110. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGiC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3:767.
111. Sun J, Ilich AI, Kim CA, et al. Concomitant Administration of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine is Associated With Increased Recurrence Risk in Early Stage Colorectal Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:257.
112. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:215.
113. Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:319.
114. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26:1435.
115. van Meerten E, Eskens FA, van Gameren EC, et al. First-line treatment with oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced or metastatic oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer* 2007; 96:1348.
116. Louvet C, André T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20:4543.
117. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:658.
118. Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, et al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17:29.
119. Park YH, Kim BS, Ryoo BY, Yang SH. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94:959.

120. Neri B, Pantaleo P, Giommoni E, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin and epirubicin as first-line treatment in advanced gastric carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2007; 96:680. *Cancer* 2007; 96:1043.
121. Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, et al. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:259.
122. Di Lauro L, Nunziata C, Arena MG, et al. Irinotecan, docetaxel and oxaliplatin combination in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2007; 97:593.
123. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48:518.
124. Wang J, Chang J, Yu H, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with leucovorin and fluorouracil as first-line chemotherapy in patients with metastatic squamous cell carcinoma of esophagus. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71:905.
125. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015; 26:149.
126. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013; 49:835.
127. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016; 34:2736.
128. Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, 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. *J Clin Oncol* 2010; 28S: ASCO #4006.
129. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36.
130. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26:141.
131. Kang YK, Chin K, Chung HC, et al. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:1045.
132. Xu R-H, Wang Z-Q, Shen L, et al. S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse-type or mixed-type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: A randomized, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #4017.
133. Popov I, Radosevic-Jelic L, Jezdic S, et al. Biweekly oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus cisplatin, fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer. *J BUON* 2008; 13:505.
134. Montagnani F, Turrise G, Marinozzi C, et al. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2011; 14:50.
135. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:1216.
136. Warner E, Jensen JL, Cripps C, et al. Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 1999; 38:255.

137. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20:666.
138. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:1529.
139. Jin M, Lu H, Li J, et al. Randomized 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/CDDP (SP) versus 5-FU/CDDP (FP) in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): SC-101 study. *J Clin Oncol* 2008; 26S: ASCO #4533.
140. Nishikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, et al. A randomised phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer: Capecitabine plus cisplatin ascertainment versus S-1 plus cisplatin randomised PII trial (XParTS II). *Eur J Cancer* 2018; 101:220.
141. Ajani JA, Lee FC, Singh DA, et al. Multicenter phase II trial of S-1 plus cisplatin in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:663.
142. Lenz HJ, Lee FC, Haller DG, et al. Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with untreated, advanced gastric carcinoma in a multicenter phase II study. *Cancer* 2007; 109:33.
143. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1547.
144. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. *Eur J Cancer* 2013; 49:3616.
145. Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al. A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer. *Ann Oncol* 2017; 28:2142.
146. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD004064.
147. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, 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 Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22:4319.
148. Oh SC, Sur HY, Sung HJ, et al. A phase II study of biweekly dose-intensified oral capecitabine plus irinotecan (bXELIRI) for patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2007; 96:1514.
149. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophago-gastric junction. *Ann Oncol* 2010; 21:71.
150. Luo HY, Wang ZQ, Wang FH, et al. Phase 2 study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy (modified XELIRI regimen) in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:555.
151. Narahara H, Iishi H, Imamura H, et al. Estudio aleatorizado de fase III que compara la eficacia y seguridad de irinotecán más S-1 con S-1 solo como tratamiento de primera línea para cáncer gástrico avanzado (estudio GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011; 14:72.
152. Ilson DH. Ensayo de fase II de irinotecán/cisplatino semanal en cáncer de esófago avanzado. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18:22.

153. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Ensayo de fase II de irinotecán más cisplatino semanal en cáncer de esófago avanzado. *J Clin Oncol* 1999; 17:3270.
154. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. CPT-11 más cisplatino en pacientes con carcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado y no tratado: resultados de un estudio de fase II. *Cancer* 2002; 94:641.
155. Shirao K, Shimada Y, Kondo H, et al. Estudio de fase I-II de hidroclicloruro de irinotecán combinado con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado. *J Clin Oncol* 1997; 15:921.
156. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Estudio de fase II de una combinación de irinotecán y cisplatino contra el cáncer gástrico metastásico. *J Clin Oncol* 1999; 17:319.
157. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, de fase III de fluorouracilo, leucovorina e irinotecán versus epirubicina, cisplatino y capecitabina en adenocarcinoma gástrico avanzado: un estudio de un grupo intergrupar francés (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, y Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie). *J Clin Oncol* 2014; 32:3520.
158. Findlay M, Cunningham D, Norman A, et al. Un estudio de fase II en cáncer gastroesofágico avanzado utilizando epirubicina y cisplatino en combinación con infusión continua de 5-fluorouracilo (ECF). *Ann Oncol* 1994; 5:609.
159. Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, et al. Infusión semanal de fluorouracilo en dosis altas (HD-FU), HD-FU más ácido folínico (HD-FU/FA), o HD-FU/FA más cisplatino quincenal en cáncer gástrico avanzado: ensayo aleatorizado de fase II 40953 del Grupo Europeo para la Investigación y Tratamiento del Cáncer Gastrointestinal y el Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007; 25:2580.
160. Yun J, Lee J, Park SH, et al. Un estudio aleatorizado de fase II de quimioterapia combinada con epirubicina, cisplatino y capecitabina (ECX) o cisplatino y capecitabina (CX) en advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46:885.
161. Ridwelski K, Fahlke J, Kettner E, et al. Docetaxel-cisplatin (DC) versus 5-fluorouracil-leucovorin-cisplatin (FLC) as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26S: ASCO #4512.
162. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Oba K, Paoletti X, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49:1565.
163. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J, et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:501.
164. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991.
165. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25:3217.
166. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:5660.
167. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23:494.

168. Takahashi H, Arimura Y, Yamashita K, et al. Phase I/II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol* 2010; 5:122.
169. Park SR, Chun JH, Kim YW, et al. Phase II study of low-dose docetaxel/fluorouracil/cisplatin in metastatic gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:433.171. Park SR, Chun JH, Yu MS, et al. Phase II study of docetaxel and irinotecan combination chemotherapy in metastatic gastric carcinoma. *Br J Cancer* 2006; 94:1402.
170. Giordano KF, Jatoi A, Stella PJ, et al. Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17:652.
171. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2005; 68:190.
172. Chun JH, Kim HK, Lee JS, et al. Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:188.
173. Overman MJ, Kazmi SM, Jhamb J, et al. Weekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as initial therapy for patients with advanced gastric and esophageal cancer. *Cancer* 2010; 116:1446.
174. Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, et al. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 2005; 92:2129.
175. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3205.
176. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, 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. *J Clin Oncol* 2007; 25:3210.
177. Kelsen D, Jhaver M, Ilson D, et al. Analysis of survival with modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF), and bevacizumab (BEV) in patients with metastatic gastroesophageal (GE) adenocarcinoma: Results of a phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 2009; 27S: ASCO #4512.
178. Shah MA, Jhaver M, Ilson DH, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:868.
179. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth FactorSupport in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015; 33:3874.
180. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Slingerland M, et al. Heterogeneity of first-line palliative systemic treatment in synchronous metastatic esophagogastric cancer patients: A real-world evidence study. *Int J Cancer* 2020; 146:1889.
181. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:869.
182. Klempner SJ, Lee KW, Shitara K, et al. ILUSTRO: Phase II Multicohort Trial of Zolbetuximab in Patients with Advanced or Metastatic Claudin 18.2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2023; 29:3882.
183. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401:1655.

Partes del estómago

Figure 1: Partes del estómago

184. Xu R, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab + CAPOX in 1L claudin-18.2+ (CLDN18.2+)/HER2– locally advanced (LA) or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Primary phase 3 results from GLOW. J Clin Oncol 2023; 41:36S.
185. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330:2064.
186. Moehler MH, Kato K, Arkenau T. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). J Clin Oncol 2023; 41:4S.

Topic 2473 Version 128.0# Partes del estómago

- **Esophagus** (Esófago)
- **Fundus** (Fondo)
- **Gastroesophageal junction** (Unión gastroesofágica)
- **Cardia** (Cardias)
- **Lesser curvature** (Curvatura menor)
- **Body** (Cuerpo)
- **Greater curvature** (Curvatura mayor)
- **Angular notch (incisura angularis)** (Escotadura angular)
- **Pyloric antrum** (Antro pilórico)
- **Pylorus** (Píloro)
- **Duodenum** (Duodeno)

Este dibujo muestra las partes de la superficie anterior del estómago. El cuerpo del estómago está separado de la parte pilórica por una línea oblicua que se extiende desde la escotadura angular (incisura angularis) en la curvatura menor hasta la curvatura mayor.

Graphic 79793 Version 4.0# Terapia sistémica inicial para el cáncer de esófago y gástrico avanzado y metastásico

graph TD

```
A[Evaluar histología, estado HER2, expresión de PD-L1 y estado de reparación de desajustes/inestabilidad] --> C[Cáncer de células escamosas]
```

```
B --> D{¿HER2 positivo y candidato apropiado para trastuzumab?}
```

```
D -->|Sí| E{¿CPS ≥ 1?}
```

```
E -->|Sí| F[Pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia]
```

```
E -->|No| G[Trastuzumab más quimioterapia]
```

```
D -->|No| H[Evaluar estado de reparación de desajustes/inestabilidad de microsatélites]
```

```
H --> I{dMMR/MSI-H}
```

```
H --> J{pMMR}
```

```
I --> K[Nivolumab o pembrolizumab más quimioterapia con oxaliplatino]
```

```
J --> L[Evaluar expresión de PD-L1]
```

```
L --> M{CPS <5}
```

```
L --> N{CPS ≥ 5 y <10}
```

```
L --> O{CPS ≥ 10}
```

```
M --> P[Quimioterapia citotóxica]
```

```
N --> Q[Nivolumab más quimioterapia con oxaliplatino]
```

```
O --> R[Nivolumab o pembrolizumab más quimioterapia con oxaliplatino]
```

```
C --> S{¿Niveles altos de expresión de PD-L1 (TPS ≥ 1 o CPS ≥ 10)?}
```

S -->|Sí| T[Pembrolizumab o nivolumab más quimioterapia]

S -->|No| U[Opciones incluyen: Pembrolizumab o nivolumab más quimioterapia o quimioterapia citotóxica]

CAPOX/ XELOX: capecitabina más oxaliplatino; CPS: puntuación combinada positiva; dMMR: reparación de desajustes deficiente; FOLFOX: oxaliplatino, leucovorina en bolo y FU infusional a corto plazo; FU: fluorouracilo; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; MSI-H: inestabilidad de microsatélites alta; PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada; pMMR: reparación de desajustes competente; TPS: puntuación de proporción tumoral.

- Consulte el texto para las pautas de exclusión de pacientes para trastuzumab en función del riesgo cardíaco excesivo.

¶ Aunque la base de quimioterapia en el ensayo KEYNOTE-590 fue cisplatino más FU, muchos clínicos prefieren un régimen que contenga oxaliplatino (por ejemplo, FOLFOX, CAPOX [XELOX]) en este contexto.

Δ Los pacientes con carcinoma de células escamosas y bajos niveles de expresión de PD-L1 pueden ser tratados con inmunoterapia más quimioterapia. Sin embargo, tenemos un umbral más bajo para omitir o discontinuar la inmunoterapia para características basales desfavorables (por ejemplo, CPS <1, significativa no cancerosa).NO_CONTENT_HERE# Pautas de puntuación para la interpretación de la tinción inmunohistoquímica HER2 (IHC) en adenocarcinoma esofagogástrico

Patrón de tinción de la muestra quirúrgica	Patrón de tinción de la muestra de biopsia	Puntuación	Evaluación de la expresión de HER2
Sin reactividad o reactividad membranosa en <10% de las células tumorales	Sin reactividad o sin reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	0	Negativo
Reactividad membranosa débil/apenas perceptible en ≥10% de las células tumorales; las células son reactivas solo en parte de su membrana	Grupo de células tumorales* con una reactividad membranosa débil/apenas perceptible independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	1+	Negativo
Reactividad membranosa débil a moderada, completa, basolateral o lateral en ≥10% de las células tumorales	Grupo de células tumorales* con una reactividad membranosa débil a moderada, completa, basolateral o lateral independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	2+	Equívoco
Reactividad membranosa fuerte, completa, basolateral o lateral en ≥10% de las células tumorales	Grupo de células tumorales* con una reactividad membranosa fuerte, completa, basolateral o lateral independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	3+	Positivo

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. * Grupo de células tumorales (5 células neoplásicas).

Tabla original publicada en Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Histopathology 2008; 52:797. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x/abstract>. Copyright © 2008. Reproducido con permiso de John Wiley & Sons Inc. Esta imagen ha sido proporcionada por o es propiedad de Wiley. Se

necesita más permiso antes de que pueda descargarse a PowerPoint, imprimirse, compartirse o enviarse por correo electrónico. Comuníquese con el departamento de permisos de Wiley por correo electrónico: permissions@wiley.com o use el servicio RightsLink haciendo clic en el enlace 'Request Permission' que acompaña a este artículo en la Biblioteca en línea de Wiley (<http://onlinelibrary.wiley.com>).

Tabla modificada reimpresa de Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med 2016; 140(12):1345-1363. From Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Copyright 2016 College of American Pathologists.NO_CONTENT_HERE# Algoritmo para la prueba de HER2 en adenocarcinoma gastroesofágico avanzado

Muestra de tejido de paciente diagnosticado con GEA

Realizar prueba de HER2 usando IHC

Especimen quirúrgico

Reactividad completa basolateral o lateral fuerte en 10% de las células tumorales

Muestra de biopsia

Grupo de células tumorales* con reactividad basolateral o lateral completa fuerte, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas

IHC 3+ positivo

No se requiere más pruebas de ISH

Especimen quirúrgico

Reactividad completa basolateral o lateral moderada en 10% de las células tumorales

Muestra de biopsia

Grupo de células tumorales* con reactividad basolateral o lateral completa débil a moderada, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas

IHC 2+ equivoco

Realizar pruebas de ISH

Algoritmo para patólogos.

Recomendaciones adicionales: Los patólogos deben asegurarse de que las muestras de biopsia o resección utilizadas para la prueba de HER2 se coloquen rápidamente en fijador, idealmente dentro de 1 hora (tiempo de isquemia en frío), y se fijen en formalina tamponada neutra al 10% durante 6 a 72 horas. El procesamiento rutinario de histología y las pruebas de HER2 deben realizarse de acuerdo con protocolos validados analíticamente. Los patólogos deben identificar áreas de adenocarcinoma invasivo y también marcar áreas con la mayor intensidad de expresión de HER2 mediante IHC en la muestra de GEA para la puntuación posterior cuando se requiera ISH.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; GEA: adenocarcinoma gastroesofágico; IHC: inmunohistoquímica; ISH: hibridación in situ.

- Un grupo de células tumorales se define como un grupo de 5 o más células tumorales.

Reimpreso de Bartley AN, Washington MK, Ventura CB, et al. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. Arch Pathol Lab Med 2016; 140(12):1345-1363. From Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Copyright 2016 College of American Pathologists.

Graphic 110995 Version 4.0# Regímenes de quimioterapia para el cáncer gastrointestinal: FOLFOX6 Modificado

Duración del ciclo: 14 días.

Medicamento	Dosis y Administración	Días de administración
Oxaliplatino	85 mg/m ² IV*	Día 1
Leucovorín	400 mg/m ² IV◇	Día 1
Fluorouracilo (FU)	400 mg/m ² IV bolus	Día 1
FU	2400 mg/m ² IV	Día 1

Consideraciones previas al tratamiento:

Riesgo de emesis: - MODERADO. - Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión: - No existe un régimen estándar de premedicación. - Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes: - El oxaliplatino y el FU están clasificados como irritantes, pero el oxaliplatino puede causar daño tisular significativo; evitar la extravasación.

Fuente# Profilaxis de infección

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (riesgo estimado de neutropenia febril <5%[2]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- Puede ser necesario un inicio de dosis más baja de oxaliplatino para insuficiencia renal grave.[4] Puede ser necesario un inicio de dosis más baja de FU para pacientes con insuficiencia hepática.[5]
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales y hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad aguda

- Aconseje a los pacientes evitar la exposición al frío durante y aproximadamente 72 horas después de cada infusión. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede

mitigar la neurotoxicidad aguda.

- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Problemas cardíacos

- Se han reportado prolongación del QT y arritmias ventriculares después del oxaliplatino. Se recomienda el monitoreo de ECG si la terapia se inicia en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, coadministración de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y anomalías electrolíticas. Evite el oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Corrija la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de iniciar el oxaliplatino.

Parámetros de monitoreo

- CBC con diferencial y recuento de plaquetas antes de cada tratamiento.
- Evaluar electrolitos (especialmente potasio y magnesio) y función hepática y renal antes de cada tratamiento.
- Evaluar cambios en la función neurológica antes de cada tratamiento.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad

Mielotoxicidad

- Retrase el ciclo de tratamiento una semana para ANC <1500/microl, o plaquetas <75,000/microl el día del tratamiento. Si el tratamiento se retrasa por dos weeks or delayed for one week on two separate occasions, eliminate FU bolus. With the second occurrence, reduce infusional FU by 20% and reduce oxaliplatin dose from 85 to 65 mg/m².

Neurologic toxicity | - For grade 2 symptoms lasting longer than seven days, decrease oxaliplatin dose by 20%. Discontinue oxaliplatin for grade 3 paresthesias/dysesthesias. The US Prescribing Information recommends a dose reduction in oxaliplatin (to 75 mg/m² in patients treated in the adjuvant setting and to 65 mg/m² in patients with advanced disease) for persistent grade 2 neurosensory events that do not resolve and discontinuation for persistent grade 3 neurosensory events.[4]

- There is no recommended dose for resumption of FU administration following development of hyperammonemic encephalopathy, acute cerebellar syndrome, confusion, disorientation, ataxia, or visual disturbances; the drug should be permanently discontinued.[5] |

Diarrhea | - Withhold treatment for grade 2 or worse diarrhea, and restart at a 20% lower dose of all agents after complete resolution. The US Prescribing Information recommends dose reduction of oxaliplatin (to 75 mg/m² in patients treated in the adjuvant setting and to 65 mg/m² for patients treated for advanced disease), as well as a reduction of bolus FU and infusional FU after recovery from grade 3 or 4 diarrhea during the prior cycle.[4, 5]

- NOTE: Severe diarrhea, mucositis, and myelosuppression after FU should prompt evaluation for DPD deficiency.
- Refer to UpToDate topics on enterotoxicity of chemotherapeutic agents. |

Cardiopulmonary toxicity | - Oxaliplatin has rarely been associated with pulmonary toxicity. Withhold oxaliplatin for unexplained pulmonary symptoms until interstitial lung disease or pulmonary fibrosis is excluded.

- Refer to UpToDate topics on pulmonary toxicity associated with antineoplastic therapy, cytotoxic agents.
- Cardiotoxicity observed with FU includes myocardial infarction/ischemia, angina, dysrhythmias, cardiac arrest, cardiac failure, sudden death, ECG changes, and cardiomyopathy. There is no recommended dose for resumption of FU administration following development of cardiac toxicity, and the drug should be discontinued.[5] |

If there is a change in body weight of at least 10%, doses should be recalculated.

This table is provided as an example of how to administer this regimen; there may be other acceptable methods. This regimen must be administered by a clinician trained in the use of chemotherapy, who should use independent medical judgment in the context of individual circumstances to make adjustments, as necessary. ANC: recuento absoluto de neutrófilos; CBC: recuento sanguíneo completo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; D5W: dextrosa al 5% en agua; ECG: electrocardiograma; G-CSF: factores estimulantes de colonias de granulocitos; IV: intravenoso; NS: solución salina normal; QT: tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T (ciclo eléctrico cardíaco).

- Muchos centros infunden rutinariamente oxaliplatino a través de una línea venosa central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

¶ Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

Δ La dosis de leucovorina se da para la mezcla racémica d,l. [6] Use la mitad de la dosis para LEVOleucovorina (l-leucovorina).

□ La dosis de leucovorina en los dos ensayos de FOLFOX6 modificado fue de 350 mg/m². Sin embargo, la mayoría de los clínicos usan la dosis estándar de 400 mg/m² como se usó para el FOLFOX6 original. [7]

Referencias:

1. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002; 87:393.
2. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.
3. Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: Oxaliplatin Can Be Safely Infused at a Rate of 1 mg/m²/min. *J Oncol Pract* 2016; 12:e459.
4. Oxaliplatin injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 13 de diciembre de 2015).
5. Fluorouracil injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 13 de diciembre de 2011).
6. Leucovorin calcium injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 13 de diciembre de 2011).
7. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229. # Regímenes de quimioterapia para el cáncer esofagogástrico avanzado: Capecitabina más oxaliplatino[1,2]

Duración del ciclo: 21 días.

Duración del tratamiento: El tratamiento se continúa hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del paciente.

Fármaco	Dosis y vía de administración	Administración	Días de administración
Oxaliplatino	130 mg/m ² IV*	Diluir en 500 mL D5W¶ y administrar durante dos horas. Los esquemas más cortos de administración de oxaliplatino (por ejemplo, 1 mg/m ² por minuto) parecen ser seguros.[3]	Día 1
Capecitabina	850 mg/m ² o 1000 mg/m ² por dosis, por vía oral□	Dos veces al día (dosis total 1700 o 2000 mg/m ² por día). Tragar entero con agua dentro de los 30 minutos después de una comida, con cada dosis lo más cerca posible a 12 horas de diferencia. No cortar ni triturar los comprimidos.§	Días 1 a 14

Consideraciones de pretratamiento:

Riesgo de emesis:

- Oxaliplatino: MODERADO.
- Capecitabina oral: BAJO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión:

- No hay un régimen estándar de premedicación para el oxaliplatino.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes:

- El oxaliplatino es un irritante pero puede causar daño tisular significativo; evitar la extravasación.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de la quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infecciones:

- La profilaxis primaria con G-CSF no está indicada (el riesgo estimado de neutropenia febril es <5%).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico, y otras.## Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal
- Dosis iniciales más bajas de oxaliplatino y capecitabina pueden ser necesarias para la insuficiencia renal.
- Consulte los temas de UpToDate sobre nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad

- Aconseje a los pacientes evitar la exposición al frío durante y aproximadamente 48 horas después de cada infusión. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede mitigar la neurotoxicidad aguda.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Problemas cardíacos

- Se ha informado de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y arritmias ventriculares después del oxaliplatino. Se recomienda el monitoreo de ECG si la terapia se inicia en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, coadministración de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc y anomalías electrolíticas. Evite el oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Corrija la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de iniciar el oxaliplatino.
- Consulte los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad de la quimioterapia contra el cáncer, agentes distintos de las antraciclinas, agentes dirigidos a HER2 y fluoropirimidinas.

Parámetros de monitoreo:

- Hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas semanalmente durante el tratamiento.
- Evaluar electrolitos (especialmente potasio y magnesio) y función hepática y renal cada tres semanas antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.
- Evaluar cambios en la función neurológica antes de cada tratamiento.
- Monitorear diarrea y eritrodismestesia palmo-plantar durante el tratamiento.
 - Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos y efectos secundarios cutáneos de agentes de quimioterapia convencionales.
- Es necesario un monitoreo más frecuente de la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) en pacientes que reciben capecitabina concomitante y anticoagulantes derivados de la cumarina oral.
- La cardiotoxicidad observada con capecitabina incluye infarto/isquemia de miocardio, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y miocardiopatía. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria.## Sugerencias de modificaciones de dosis por toxicidad:

Mielotoxicidad

- Un nuevo ciclo de tratamiento no debe comenzar hasta que los neutrófilos se recuperen a $>1500/\mu\text{mol}$ y las plaquetas se recuperen a $>100,000/\mu\text{mol}$. [2] Interrumpir capecitabina hasta que comience el siguiente ciclo por cualquier toxicidad hematológica de grado 2 o peor y retrasar el tratamiento hasta la recuperación completa o mejora a \leq grado 1. Después de la recuperación, reducir las dosis de ambos medicamentos en un 20% por neutropenia febril en el ciclo anterior. [1]

Toxicidad gastrointestinal

- Interrumpir capecitabina hasta el inicio del siguiente ciclo y retrasar oxaliplatino por cualquier toxicidad gastrointestinal de grado 2 o peor; reiniciar el tratamiento solo después de la recuperación completa o mejora a \leq grado 1. Reducir la dosis de capecitabina en un 20% en ciclos subsecuentes ante la primera aparición de toxicidad gastrointestinal de grado 2, y en un 30% por toxicidad de grado 3 o 4, incluyendo mucositis. [1] Después de la recuperación, reducir la dosis de oxaliplatino en un 25% por diarrea de grado 4. [1]
- **NOTA:** Diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de capecitabina deben provocar una evaluación para deficiencia de DPD.
- Referirse a los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Neurotoxicidad¶

- Reducir la dosis de oxaliplatino en un 25% por parestesia persistente (14 días o más) o parestesia dolorosa temporal (7 a 14 días) o deterioro funcional.[2] Para parestesia dolorosa persistente o deterioro funcional, omitir oxaliplatino hasta la recuperación y reiniciar al 50% de la dosis.[2] Descontinuar si las toxicidades recurren a pesar de la reducción de dosis.

Toxicidad pulmonar

- El oxaliplatino rara vez se ha asociado con toxicidad pulmonar. Suspender oxaliplatino por síntomas pulmonares inexplicables hasta que se excluya la enfermedad pulmonar intersticial o la fibrosis pulmonar.[1]
- Referirse a los temas de UpToDate sobre toxicidad pulmonar asociada con terapia antineoplásica, agentes citotóxicos.

Otra toxicidad (incluyendo hepatotoxicidad)

- Interrumpir capecitabina y retrasar oxaliplatino por cualquier toxicidad no neurológica de grado 2 o peor (excepto alopecia); reiniciar el tratamiento solo después de la recuperación completa o mejora a ≤grado 1.[2] Los pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 pueden reanudar capecitabina una vez que la toxicidad se haya reducido a grado ≤2, pero a una dosis reducida.[4]
- Reducir la dosis de oxaliplatino en un 25% por cualquier toxicidad de grado 3 relacionada con el medicamento que no sea la descrita anteriormente. Reducir la dosis de capecitabina en un 20 a 30% en ciclos subsecuentes por toxicidad de grado 2 o 3 (incluyendo síndrome mano-pie) durante un ciclo anterior.[1]##
- Discontinuar capecitabina permanentemente si, a pesar de la reducción de la dosis, ocurre una toxicidad por cuarta vez en grado 2, tercera vez en grado 3, o segunda vez en grado 4. [4]
- Para insuficiencia renal transitoria en el ciclo anterior, reducir las dosis de ambos medicamentos.

Las dosis de capecitabina omitidas por toxicidad no se reemplazan ni restauran; en su lugar, el paciente debe reanudar con el siguiente ciclo de tratamiento planificado.

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos el 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un clínico capacitado en el uso de quimioterapia, quien debe usar su juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

CBC: hemograma completo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; D5W: dextrosa al 5% en agua; ECG: electrocardiograma; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; INR: relación internacional normalizada; IV: intravenoso; QT: tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T (ciclo eléctrico del corazón).

- Muchos centros infunden rutinariamente oxaliplatino a través de una línea venosa central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

¶ Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades. El oxaliplatino es incompatible con solución salina normal y se recomienda una infusión de D5W antes de iniciar la infusión del medicamento.

Δ No se ha demostrado que ninguna dosis de capecitabina sea segura en pacientes con deficiencia completa de DPD, y los datos son insuficientes para recomendar una dosis en pacientes con actividad parcial de DPD.

□ El protocolo original usaba 1000 mg/m² por vía oral, dos veces al día, durante 14 días. La información de prescripción de los Estados Unidos sugiere 850 mg/m² o 1000 mg/m², dos veces al día, y que la dosis se individualice según los factores de riesgo del paciente y las reacciones adversas.

§ Se ha recomendado la preparación extemporánea de formas líquidas de dosificación, pero las terapias intravenosas pueden ser más apropiadas para pacientes con dificultad significativa para tragar.

¥ La neurotoxicidad se calificó en el estudio original basado en la escala de Levis: Grado 1, parestesias de intensidad moderada que duran menos de siete días; grado 2, parestesias dolorosas que duran de 8 a 14 días (sin deterioro funcional); grado 3, parestesias persistentes (>14 días) (sin deterioro funcional); grado 4, inicio de deterioro funcional.

Referencias:

1. Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, et al. Oxaliplatino y capecitabina en pacientes con adenocarcinoma metastásico del esófago, unión gastroesofágica y cardias gástrico: un estudio de fase II del North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17:29.
2. van Meerten E, Eskens FA, van Gameren EC, et al. Tratamiento de primera línea con oxaliplatino y capecitabina en pacientes with advanced or metastatic oesophageal cancer: A phase II study. *Br J Cancer* 2007; 96:1348.
3. Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: Oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. *J Oncol Pract* 2016; 12:e459.
4. Capecitabine. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020896s044s045s046s047s048s049s050s051bl.pdf, accessed on December 20, 2022).

Graphic 112347 Version 13.0# Criterios de inelegibilidad cardíaca en los ensayos adyuvantes de trastuzumab NSABP B-31 y NCCTG N9831

- Angina de pecho que requiere medicación antianginal
- Arritmia que requiere medicación
- Anomalia severa de conducción
- Enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa
- Cardiomegalia en radiografía de tórax
- Hipertrofia ventricular izquierda en ecocardiograma (solo NSABP B-31)
- Hipertensión mal controlada
- Derrame pericárdico clínicamente significativo (solo ensayo NCCTG N9831)
- Historia de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o miocardiopatía
- Fracción de eyección ventricular izquierda por debajo del límite inferior de lo normal

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group.

Graphic 74571 Version 2.0# Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST)

Evaluación de respuesta	Directriz RECIST, versión 1.0[1]	Directriz RECIST, versión 1.1[2]
Lesiones objetivo		
CR	Desaparición de todas las lesiones objetivo	Desaparición de todas las lesiones objetivo y reducción en la medición del eje corto de todos los ganglios linfáticos patológicos a ≤10 mm
PR	≥30% de disminución en la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivo en comparación con la línea base	≥30% de disminución en la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivo en comparación con la línea base

Evaluación de respuesta	Directriz RECIST, versión 1.0[1]	Directriz RECIST, versión 1.1[2]
PD	≥20% de aumento en la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivo en comparación con la suma más pequeña del diámetro más largo registrado desde el inicio del tratamiento O La aparición de 1 o más lesiones nuevas	≥20% de aumento de al menos 5 mm en la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivo en comparación con la suma más pequeña del diámetro más largo registrado O La aparición de nuevas lesiones, incluidas las detectadas por FDG-PET
SD	Ni PR ni PD	Ni PR ni PD
Lesiones no objetivo		
CR	Desaparición de todas las lesiones no objetivo y normalización de los niveles de marcadores tumorales	Desaparición de todas las lesiones no objetivo y normalización de los niveles de marcadores tumorales
IR, SD	Persistencia de 1 o más lesiones no objetivo y/o el mantenimiento de los niveles de marcadores tumorales por encima de los límites normales	Persistencia de 1 o más lesiones no objetivo y/o el mantenimiento de los niveles de marcadores tumorales por encima de los límites normales
PD	Aparición de 1 o más lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de las lesiones no objetivo	Aparición de 1 o más lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de las lesiones no objetivo Si el paciente tiene enfermedad medible, un aumento en la

[1] Directriz RECIST, versión 1.0

[2] Directriz RECIST, versión 1.1 NO_CONTENT_HERE# Regímenes de quimioterapia para el cáncer gástrico metastásico y de la unión gastroesofágica que sobreexpresa HER2: FOLFOX más trastuzumab

Duración del ciclo: 14 días.

Medicamento	Dosis y Administración	Días de administración
Trastuzumab	6 mg/kg IV (dosis de carga)	Día 1 (solo ciclo 1)
Trastuzumab	4 mg/kg IV	Día 1 de cada ciclo subsecuente, comenzando con el ciclo 2
Oxaliplatino	85 mg/m ² IV	Día 1
Leucovorina	400 mg/m ² IV	Día 1
Fluorouracilo (FU)	400 mg/m ² IV en bolo	Día 1

Medicamento	Dosis y Administración	Días de administración
FU	2400 mg/m ² dosis total IV Diluir con 500 a 1000 mL de D5W¶ y administrar como IV continuo durante 46 horas (comenzar inmediatamente después del bolo de FU IV). Para acomodar una bomba ambulatoria para tratamiento ambulatorio, puede administrarse sin diluir (50 mg/mL) o la dosis total puede diluirse en 100 a 150 mL de NS.	Día 1

Notas: - NS: Solución salina normal. - D5W: Solución de dextrosa al 5% en agua. - Δ: Oxaliplatino. - □: Leucovorina. - §: Fluorouracilo. # Consideraciones previas al tratamiento:

Riesgo de emesis

- MODERADO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión

- No existe un régimen de premedicación estándar para FOLFOX. La mayoría de los clínicos no premedican rutinariamente antes de la primera dosis de trastuzumab. Sin embargo, se puede instruir a los pacientes para que se autoadministren acetaminofén o un AINE si desarrollan síntomas similares a la gripe dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones relacionadas con la infusión a anticuerpos monoclonales terapéuticos utilizados para la terapia contra el cáncer y reacciones a la infusión a quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- El oxaliplatino y el FU se clasifican como irritantes, pero el oxaliplatino (raro) puede causar daño tisular significativo; evite la extravasación.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de la quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infecciones

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (riesgo estimado de neutropenia febril <5%[1]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal de base

- Puede ser necesario un inicio de dosis más baja de oxaliplatino para pacientes con insuficiencia renal grave.[3] Puede ser necesario un inicio de dosis más baja de FU para pacientes con insuficiencia hepática.
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales y hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad

- Aconseje a los pacientes evitar la exposición al frío durante y aproximadamente 72 horas después de cada infusión. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede mitigar la neurotoxicidad aguda.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Cardiopulmonar

- Prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y ventricular arrhythmias has been reported after oxaliplatin. ECG monitoring is recommended if therapy is initiated in patients with heart failure, bradyarrhythmias, coadministration of drugs known to prolong the QTc interval, and electrolyte abnormalities. Avoid oxaliplatin in patients with congenital long QT syndrome. Correct hypokalemia and hypomagnesemia prior to initiating oxaliplatin. Cases of pulmonary fibrosis are rarely reported with oxaliplatin.
- Trastuzumab is associated with cardiotoxicity; assess baseline LVEF prior to therapy and then at least every three months during therapy.[4] Patients with heart failure or a baseline LVEF <50% were excluded from the study.[1] Trastuzumab may cause serious pulmonary toxicity and should be used with caution in patients with preexisting pulmonary disease.
- Refer to UpToDate topics on cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents.
- Cardiotoxicity observed with FU includes myocardial infarction/ischemia angina, dysrhythmias, cardiac arrest, cardiac failure, sudden death, electrocardiographic changes, and cardiomyopathy.
- Refer to UpToDate topics on cardiotoxicity of cancer chemotherapy agents other than anthracyclines, HER2-targeted agents, and fluoropyrimidines.

Monitoring parameters:

- CBC with differential and platelet count prior to each treatment.
- Assess electrolytes (especially potassium and magnesium) and liver and kidney function every two weeks prior to each treatment.
- Assess changes in neurologic function prior to each treatment.
- Monitor for infusion reactions, especially during the first two courses of trastuzumab.
- Monitor for mucositis, diarrhea, and palmar-plantar erythrodysesthesia during treatment.
- Refer to UpToDate topics on oral toxicity associated with chemotherapy, cutaneous side effects of conventional chemotherapy agents, and enterotoxicity of chemotherapeutic agents.
- Assess cardiac function as clinically indicated.
- Refer to UpToDate topics on cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents.

Suggested dose modifications for toxicity:

Myelotoxicity

- Delay treatment cycle by one week for absolute neutrophil count <1500/microL or platelets <75,000/microL on the day of treatment. If treatment is delayed for two weeks or delayed for one week on two# Toxicidad neurológica
- Suspender oxaliplatino para parestesias/disestesias persistentes de grado 2 o cualquier grado 3 hasta la recuperación. La Información de Prescripción de los Estados Unidos recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m² para eventos neurosensoriales de grado 2 persistentes que no se resuelven, y la discontinuación permanente para eventos neurosensoriales de grado 3.

- Consultar los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.
- No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de encefalopatía hiperamonémica, síndrome cerebeloso, confusión, desorientación, ataxia o alteraciones visuales; el medicamento debe ser discontinuado permanentemente.

Toxicidad gastrointestinal

- Suspender el tratamiento para diarrea de grado 2 o peor, y reiniciar con una dosis 20% menor de todos los agentes después de la resolución completa. La Información de Prescripción de los Estados Unidos recomienda la reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m², así como una reducción del bolo de FU y FU infusional después de la recuperación de diarrea de grado 3 o 4 durante el ciclo anterior.
- NOTA: Diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de FU deben promptar una evaluación para deficiencia de DPD.
- Consultar los temas de UpToDate sobre la enterotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos.

Toxicidad cardiaca

- Evaluar la FEVI al menos cada tres meses durante el tratamiento con trastuzumab. La Información de Prescripción de los Estados Unidos recomienda suspender el trastuzumab durante al menos cuatro semanas para una disminución de la FEVI $\geq 16\%$ desde el valor basal o la FEVI por debajo de los límites normales y una disminución $\geq 10\%$ desde el valor basal; repetir la evaluación de la FEVI cada cuatro semanas. Se puede reanudar el tratamiento con trastuzumab si la FEVI vuelve a los límites normales dentro de cuatro a ocho semanas y permanece con una disminución $\leq 15\%$ desde el valor basal. Discontinuar permanentemente para una disminución persistente de la FEVI (>8 semanas) o para ≥ 3 incidentes de interrupciones del tratamiento por miocardiopatía. Las guías para manejar la disfunción cardíaca durante la terapia con agentes dirigidos a HER2 están disponibles.
- Consultar los temas de UpToDate sobre la cardiotoxicidad de trastuzumab y otros agentes dirigidos a HER2.
- La cardiotoxicidad observada con FU incluye infarto de miocardio/isquemia, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios en el ECG.
- Discontinuar trastuzumab por toxicidad pulmonar grave. Suspender oxaliplatino por síntomas pulmonares inexplicables hasta que se excluya la enfermedad pulmonar intersticial o la fibrosis pulmonar.
- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidad pulmonar asociada con terapia antineoplásica, agentes moleculares dirigidos y toxicidad pulmonar asociada con terapia antineoplásica, agentes citotóxicos.

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un médico capacitado en el uso de quimioterapia, quien debe usar juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

CBC: conteo sanguíneo completo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; D5W: dextrosa al 5% en agua; ECG: electrocardiograma; FISH: hibridación fluorescente in situ; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHC: inmunohistoquímica; IV: intravenoso; LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda; NS: solución salina normal; NSAID: fármaco antiinflamatorio no esteroideo; QT: tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T (ciclo eléctrico del corazón).

- Niveles altos de sobreexpresión de HER2, determinados por IHC 3+ o FISH positivo, se utilizan para seleccionar pacientes para terapia con trastuzumab. Consulte los temas de UpToDate sobre terapia sistémica inicial para cáncer de esófago y gástrico localmente avanzado no resecable y metastásico.

¶ Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

Δ Muchos centros rutinariamente infunden oxaliplatino a través de un catéter venoso central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

□ La dosis de leucovorina se da para la mezcla racémica de dl. Use la mitad de la dosis para LEVOleucovorina (l-leucovorina).

§ No se ha demostrado que la dosis de FU sea segura en pacientes con deficiencia completa de DPD, y los datos son insuficientes para recomendar una dosis en pacientes con actividad parcial de DPD.

Referencias:

1. Soulaireu E, Cohen R, Tournigand C, et al. Eficacia y seguridad de trastuzumab en combinación con oxaliplatino y quimioterapia basada en fluorouracilo para pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica y gástrica metastásico HER2-positivo: un estudio retrospectivo. Bull Cancer 2015; 102:324.
2. Cercek A, Park V, Yoeger R, et al. FOLFOX más rápido: el oxaliplatino puede infundirse de manera segura a una tasa de 1 mg/m²/min. J OncolNO_CONTENT_HERE# Regímenes de quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado y de la unión gastroesofágica con sobreexpresión de HER2: Capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) más trastuzumab

Duración del ciclo: 21 días.

Medicamento	Dosis y vía de administración	Administración	Días de administración
Trastuzumab	Dosis de carga: 8 mg/kg IV	Diluir en 250 mL de solución salina normal (NS)¶ y administrar durante 90 minutos para la dosis de carga. No mezclar con D5W y no administrar como un empuje IV o bolo.	Día 1 (ciclo 1)
Trastuzumab	6 mg/kg IV	Diluir en 250 mL de NS¶ y administrar durante 30 a 90 minutos. No mezclar con D5W y no administrar como un empuje IV o bolo.	Día 1 de cada ciclo subsecuente, comenzando con el ciclo 2
Oxaliplatino	Δ30 mg/m ² IV	Diluir en 500 mL de D5W¶ y administrar durante dos horas. Los esquemas de administración más cortos de oxaliplatino (por ejemplo, 1 mg/m ² por minuto) parecen ser seguros.[2]	Día 1
Capecitabina	Δ1000 mg/m ² por dosis oral	Dos veces al día (dosis total 2000 mg/m ² por día); tragar entero con agua dentro de los 30 minutos después de una comida, con cada dosis lo más cerca posible de 12 horas de diferencia. No cortar ni triturar los comprimidos.§	Días 1 a 14

Consideraciones previas al tratamiento:

Riesgo de emesis:

- Oxaliplatino: MODERADO.

- Capecitabina oral: BAJO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión:

- No existe un régimen estándar de premedicación para el oxaliplatino. La mayoría de los médicos no premedican rutinariamente antes de la primera dosis de trastuzumab. Sin embargo, se puede instruir a los pacientes a autoadministrarse acetaminofén o un AINE si desarrollan síntomas similares a la gripe dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones relacionadas con la infusión a agentes terapéuticos.# Propiedades de vesicante/irritante
- El oxaliplatino se clasifica como un irritante, pero puede causar daño tisular significativo (raro); evitar la extravasación.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de la quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infección

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (riesgo estimado de neutropenia febril <20%[1]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- Pueden ser necesarias dosis iniciales más bajas de oxaliplatino y capecitabina para la insuficiencia renal.
- Consulte los temas de UpToDate sobre nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad

- Aconseje a los pacientes evitar la exposición al frío durante y aproximadamente 72 horas después de cada infusión. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede mitigar la neurotoxicidad aguda.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Problemas cardíacos

- Se ha informado la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y arritmias ventriculares después del oxaliplatino. Se recomienda el monitoreo de ECG si se inicia la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, coadministración de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y anomalías electrolíticas. Evite el oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Corrija la hipocalcemia e hipomagnesemia antes de iniciar el oxaliplatino. La toxicidad pulmonar rara vez se informa con el oxaliplatino.

- El trastuzumab está asociado con cardiomiopatía; evalúe la LVEF basal antes de la terapia y al menos cada tres meses durante la terapia.[3] Los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, infarto de miocardio en los últimos seis meses o LVEF basal <50% fueron excluidos del estudio.[1] El trastuzumab también puede causar toxicidad pulmonar grave y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la cardiotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer distintos a las antraciclinas, agentes dirigidos a HER2 y otros.

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&disp
y cardiotoxicidad del trastuzumab y otros agentes dirigidos a HER2.

Parámetros de monitoreo:

- Obtener CBC con diferencial y recuento de plaquetas antes de cada tratamiento.
- Evaluar electrolitos y función hepática y renal cada tres semanas antes de cada nuevo tratamiento.
- Evaluar cambios en la función neurológica antes de cada tratamiento.
- Evaluar la función cardíaca cada tres meses durante la terapia o según lo indicado clínicamente.
- Monitorear mucositis, diarrea y eritrodisestesia palmar-plantar durante el tratamiento.
- Referirse a los temas de UpToDate sobre toxicidad oral asociada con quimioterapia, efectos secundarios cutáneos de agentes quimioterapéuticos convencionales y enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.
- Es necesario un monitoreo más frecuente de la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) para pacientes que reciben capecitabina concomitante y terapia anticoagulante derivada de cumarina oral.
- La cardiotoxicidad observada con capecitabina incluye infarto/isquemia miocárdica, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y miocardiopatía.
- Referirse a los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad de agentes quimioterapéuticos no antracínicos.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Mielotoxicidad

- Un nuevo ciclo de tratamiento no debe comenzar hasta que los neutrófilos se recuperen a >1500/microL y las plaquetas se recuperen a >100,000/microL. Interrumpir la capecitabina para cualquier toxicidad hematológica de grado 2 o peor y retrasar el tratamiento con capecitabina y oxaliplatino hasta la recuperación completa o mejora a ≤ grado 1. Reducir la dosis de capecitabina en un 25% en ciclos subsecuentes en la primera ocurrencia de una toxicidad de grado 2 o grado 3, y en un 50% en la segunda ocurrencia de una toxicidad de grado 2 o grado 3, o en la primera ocurrencia de un evento de grado 4. Después de la recuperación, reducir el oxaliplatino en un 25% para cualquier toxicidad de grado 3 o 4 de neutropenia o trombocitopenia. Discontinuar permanentemente la capecitabina y el oxaliplatino si, a pesar de la reducción de dosis, la toxicidad hematológica ocurre por tercera vez en grado 2 o grado 3, o por segunda vez en grado 4.

Neurotoxicidad

- Retener el oxaliplatino para parestesias/disestesias persistentes de grado 2 o cualquier evento de grado 3 hasta la recuperación. La información de prescripción de los Estados Unidos recomienda una reducción de dosis de oxaliplatino a 65 mg/m² para eventos neurosensoriales persistentes de grado 2 que no se resuelven.# Toxicidad gastrointestinal

- Interrumpir capecitabina y retrasar oxaliplatino para cualquier toxicidad gastrointestinal de grado 2 o peor; reiniciar el tratamiento solo después de una recuperación completa o mejora a \leq grado 1.[4,6] Después de la recuperación, reducir la dosis de oxaliplatino en un 25% después del primer episodio de diarrea o mucositis de grado 3 o peor. Reducir la dosis de capecitabina en un 25% en ciclos posteriores en la primera aparición de toxicidad de grado 2 o 3, y en un 50% en la segunda aparición de una toxicidad de grado 2 o 3 o en la primera aparición de un evento de grado 4. Discontinuar capecitabina permanentemente si, a pesar de la reducción de dosis, ocurre una toxicidad dada por tercera vez en grado 2 o 3, o una segunda vez en grado 4.[4]
- NOTA: La diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de capecitabina deben provocar una evaluación para la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Toxicidad cardiaca

- Evaluar la FEVI al menos cada tres meses durante el tratamiento con trastuzumab.[3] En el ensayo original, si la FEVI disminuía en 10 puntos desde la línea base y por debajo del 50%, se suspendía el trastuzumab y se realizaba una evaluación repetida de la FEVI dentro de las tres semanas.[1] Si la FEVI no mejoraba, se sugería la discontinuación de trastuzumab. La información de prescripción de los Estados Unidos sugiere suspender trastuzumab durante al menos cuatro semanas para una disminución de la FEVI $\geq 16\%$ desde la línea base o FEVI por debajo de los límites normales y $\geq 10\%$ desde la línea base, y repetir la FEVI cada cuatro semanas. Se puede reanudar el tratamiento con trastuzumab si la FEVI vuelve a los límites normales dentro de cuatro a ocho semanas y permanece en $\leq 15\%$ desde el valor base. Discontinuar permanentemente por una disminución persistente (>8 semanas) de la FEVI o por >3 incidentes de interrupciones del tratamiento por cardiomiopatía.[3] Las guías para manejar la disfunción cardíaca durante la terapia con agentes dirigidos a HER2 están disponibles.
- Consulte los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad de trastuzumab y otros agentes dirigidos a HER2.

Toxicidad pulmonar

- Discontinuar trastuzumab por toxicidad pulmonar grave. Suspender oxaliplatino por síntomas pulmonares inexplicables hasta que se excluya la enfermedad pulmonar intersticial o la fibrosis pulmonar.
- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidad pulmonar asociada con terapia antineoplásica, agentes dirigidos molecularmente y toxicidad pulmonar asociada con terapia antineoplásica, agentes citotóxicos.# Otras toxicidades (incluyendo hepatotoxicidad)
- Interrumpir capecitabina y retrasar oxaliplatino para cualquier grado 2 o peor de toxicidad no neurológica (excepto alopecia); reiniciar el tratamiento solo después de la recuperación completa o mejora a \leq grado 1.[4]
- Los pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 pueden reanudar la capecitabina una vez que la toxicidad se haya reducido a grado ≤ 2 , pero a una dosis reducida.[4]
- Reducir la dosis de oxaliplatino para ciclos subsecuentes en un 25% para toxicidad de grado 3 relacionada con el fármaco. Reducir la dosis de capecitabina en un 25% en ciclos subsecuentes en la primera ocurrencia de una toxicidad de grado 2 o 3, y en un 50% en la segunda ocurrencia de una toxicidad de grado 2 o 3, o en la primera ocurrencia de un evento de grado 4.[4]
- Discontinuar permanentemente la capecitabina si, a pesar de la reducción de dosis, una toxicidad dada ocurre por tercera vez en grado 2 o 3, o una segunda vez en grado 4.[4]

Las dosis de capecitabina omitidas por toxicidad no se reemplazan ni restauran; en su lugar, el paciente debe reanudar con el siguiente ciclo de tratamiento planificado.

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos el 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un clínico capacitado en el uso de quimioterapia, quien debe usar juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

CBC: conteo sanguíneo completo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; D5W: dextrosa al 5% en agua; ECG: electrocardiograma; FISH: hibridación in situ por fluorescencia; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHC: inmunohistoquímico; INR: razón normalizada internacional; IV: intravenoso; LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda; NS: solución salina normal; NSAID: fármaco antiinflamatorio no esteroideo; QT: tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T (ciclo eléctrico del corazón).

- Alta expresión de HER2, determinada por tinción IHC 3+ o FISH positivo, se utiliza para seleccionar pacientes para terapia con trastuzumab. Consulte los temas de UpToDate sobre terapia sistémica inicial para cáncer esofágico y gástrico localmente avanzado no resecable y metastásico.

¶ Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

Δ Muchas clínicas administran rutinariamente oxaliplatino a través de un catéter venoso central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

□ No se ha demostrado que la dosis de capecitabina sea segura en pacientes con deficiencia completa de DPD, y los datos son insuficientes para recomendar una dosis en pacientes con actividad parcial de DPD.

§ Se ha informado la preparación extemporánea de formas de dosificación líquidas,[7] pero las alternativas intravenosas pueden ser más apropiadas para pacientes con dificultad significativa para tragar. # Referencias:

1. Gong J, Liu T, Fan Q, et al. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): A multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 2016; 16:68.
2. Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: Oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. *J Oncol Pract* 2016; 12:e459.
3. Trastuzumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on May 11, 2016).
4. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: A prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 2008; 98:309.
5. Oxaliplatin injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on May 11, 2016).
6. Capecitabine. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020896s044s045s046s047s048s049s050s051lbl.pdf, accessed on December 20, 2022).
7. Lam MS. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy* 2011; 31:164.

Graphic 109415 Version 16.0# Regímenes de terapia sistémica para el cáncer gástrico metastásico y de la unión gastroesofágica con sobreexpresión de HER2: Pembrolizumab más FOLFOX y trastuzumab[1,2]

Duración del ciclo: 14 días.

Medicamento	Dosis y vía de administración	Administración	Días de administración
Trastuzumab	6 mg/kg IV (dosis de carga)	Diluir en 250 mL de solución salina normal (NS) y administrar durante 90 minutos para la dosis de carga. No mezclar con D5W y no administrar como un empuje o bolo IV.	Día 1 (solo ciclo 1)
Trastuzumab	4 mg/kg IV	Diluir en 250 mL de NS y administrar durante 30 minutos. No mezclar con D5W y no administrar como un empuje o bolo IV.	Día 1 de cada ciclo subsiguiente, comenzando con el ciclo 2
Oxaliplatino	85 mg/m ² IV	Diluir con 500 mL de D5W y administrar durante dos horas. Oxaliplatino y leucovorina pueden administrarse simultáneamente en bolsas separadas usando un conector en Y. Los horarios de administración más cortos de oxaliplatino (por ejemplo, 1 mg/m ² por minuto) parecen ser seguros.[3]	Día 1
Leucovorina	400 mg/m ² IV	Diluir con 250 mL de D5W y administrar durante dos horas concurrentemente con oxaliplatino.	Día 1
Fluorouracilo (FU) §	400 mg/m ² IV en bolo	Empuje IV lento (durante dos a cinco minutos). Administrar inmediatamente después de la leucovorina.	Día 1
FU	2400 mg/m ² dosis total IV	Diluir con 500 a 1000 mL de D5W y administrar como IV continua durante 46 horas (comenzar inmediatamente después del bolo IV de FU). Para acomodar una bomba ambulatoria para el tratamiento ambulatorio, puede administrarse sin diluir (50 mg/mL) o la dosis total puede diluirse en 100 a 150	Día 1

Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

Pembrozilumab

Medicamento	Dosis	Instrucciones de dilución y administración	Frecuencia
Pembrozilumab	200 mg IV	Diluir en NS o D5W a una concentración final entre 1 y 10 mg/mL e infundir durante 30 minutos a través de un filtro estéril de 0.2 a 5 micrones, no pirogénico, de baja unión a proteínas, en línea o adicional.	Día 1, cada 3 semanas
O	400 mg IV	Diluir en NS o D5W a una concentración final entre 1 y 10 mg/mL e infundir durante 30 minutos a través de un filtro estéril de 0.2 a 5 micrones, no pirogénico, de baja unión a proteínas, en línea o adicional.	Día 1, cada 6 semanas

Consideraciones previas al tratamiento:

Estado inmunológico

- Los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 generan una respuesta inmune que puede agravar trastornos autoinmunes subyacentes o eventos adversos relacionados con el sistema inmune. Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de los inhibidores de puntos de control como el pembrozilumab en pacientes con un trastorno autoinmune subyacente. El pembrozilumab debe usarse con extrema precaución en tales individuos.

Riesgo de emesis

- Oxaliplatino: MODERADO.
- Fluorouracilo: BAJO.
- Pembrozilumab y trastuzumab: BAJO A MÍNIMO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión

- No existe un régimen estándar de premedicación para FOLFOX o pembrozilumab. La mayoría de los clínicos no premedican de manera rutinaria antes de la primera dosis de trastuzumab. Sin embargo, se puede instruir a los pacientes a autoadministrarse acetaminofén o un AINE si desarrollan síntomas similares a la gripe dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones relacionadas con la infusión a anticuerpos monoclonales terapéuticos utilizados para la terapia contra el cáncer y reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- El oxaliplatino y el FU se clasifican como irritantes, pero el oxaliplatino puede causar daño tisular significativo en casos raros; evitar la extravasación.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Fuente: UpToDate# Profilaxis de infecciones - La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (riesgo estimado de neutropenia febril <5%).[1] - Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- Puede ser necesario un inicio de dosis más baja de oxaliplatino para insuficiencia renal severa.[5]
- Puede ser necesario un inicio de dosis más baja de FU para pacientes con insuficiencia hepática.
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Pruebas de función tiroidea

- Evaluar las pruebas de función tiroidea basal (TSH, FT4) antes de iniciar la terapia y periódicamente durante el tratamiento.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad

- Aconsejar a los pacientes evitar la exposición al frío durante y aproximadamente 72 horas después de cada infusión de oxaliplatino. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede mitigar la neurotoxicidad aguda.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Problemas cardiopulmonares

- Se ha reportado la prolongación del intervalo QTc y arritmias ventriculares después del oxaliplatino. Se recomienda el monitoreo de ECG si la terapia se inicia en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, coadministración de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc y anomalías electrolíticas. Evitar el oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de iniciar el oxaliplatino. Los casos de fibrosis pulmonar rara vez se reportan con oxaliplatino.
- El trastuzumab está asociado con cardiotoxicidad; evaluar la LVEF basal antes de la terapia y luego al menos cada tres meses durante la terapia.[6] Los pacientes con insuficiencia cardíaca o una LVEF basal <50% fueron excluidos de un estudio.[2] El trastuzumab puede causar toxicidad pulmonar grave y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente.
- La cardiotoxicidad observada con FU incluye infarto de miocardio/isquemia, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y miocardiopatía.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la cardiotoxicidad del trastuzumab y otros.# Problemas regulatorios
- Una guía de medicación para el paciente aprobada por la FDA, que está disponible con la Información de Prescripción de los Estados Unidos,[4] debe dispensarse con pembrolizumab.

Parámetros de monitoreo:

- CBC con diferencial y recuento de plaquetas antes de cada tratamiento.
- Evaluar electrolitos y función hepática y renal cada dos semanas antes de cada tratamiento.
- Evaluar cambios en la función neurológica antes de cada tratamiento.
- Todos los pacientes deben ser monitoreados y evaluados de cerca por efectos adversos mediados por el sistema inmunológico al menos cada tres semanas durante la terapia.
- Monitorear fatiga, colitis, hepatotoxicidad, hipofisitis, insuficiencia adrenal, hipo- o hipertiroidismo, nefrotoxicidad, neumonitis, hiperglucemia y erupción cutánea. Se han observado muchas otras toxicidades mediadas por el sistema inmunológico clínicamente relevantes, que pueden involucrar cualquier sistema u órgano, y pueden ser graves o fatales.
- Aunque las toxicidades mediadas por el sistema inmunológico generalmente ocurren durante el tratamiento con pembrolizumab, las reacciones adversas, incluidas las reacciones relacionadas con la infusión, también pueden desarrollarse semanas o meses después de la discontinuación de la terapia.
- Consultar los temas de UpToDate sobre toxicidades asociadas con la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control.
- Evaluar la función cardíaca cada tres meses durante la terapia o según lo indicado clínicamente.

- Consultar los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad de trastuzumab y otros agentes dirigidos a HER2 y cardiotoxicidad asociada a fluoropirimidinas.
- Monitorear reacciones a la infusión durante la infusión de pembrolizumab y durante la infusión de trastuzumab. Para pembrolizumab, interrumpir la infusión y discontinuar permanentemente en caso de reacciones relacionadas con la infusión graves o potencialmente mortales, como se indica en la Información de Prescripción de los Estados Unidos.[7]
- Monitorear mucositis, diarrea y eritrodisestesia palmar-plantar durante el tratamiento.
- Consultar los temas de UpToDate sobre toxicidad oral asociada con la quimioterapia, efectos secundarios cutáneos de agentes quimioterapéuticos convencionales y enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Toxicidad mediada por el sistema inmunológico

- No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab; el tratamiento se retiene o se discontinúa para manejar las toxicidades.[2,7]
- En general, si se sospecha un evento adverso mediado por el sistema inmunológico, evaluarlo adecuadamente para confirmar o excluir otras causas. Según el tipo y la gravedad de la reacción, sin tratamiento y administrar glucocorticoides sistémicos. Al resolverse a \leq grado 1, iniciar glucocorticoides# Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

taper. Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunológico que no se resuelven con glucocorticoides sistémicos pueden manejarse con otros inmunosupresores sistémicos (basado en datos limitados). Suspendir permanentemente pembrolizumab para cualquier evento adverso mediado por el sistema inmunológico de grado 4 o cualquier evento adverso mediado por el sistema inmunológico recurrente de grado 3 o que ponga en peligro la vida, neumonitis de grado 3, elevación de AST/ALT >8 veces el LSN, elevación total de bilirrubina >3 veces el LSN en pacientes sin implicación tumoral hepática, elevación de AST/ALT >10 veces el LSN para hepatitis con implicación tumoral hepática, miocarditis de grado ≥ 2 , toxicidad neurológica de grado 3, sospecha de condición dermatológica exfoliativa, reacciones graves (grado 3) o que pongan en peligro la vida (grado 4) a la infusión, o si hay una incapacidad para reducir la dosis de glucocorticoides a 10 mg o menos de equivalente de prednisona por día dentro de las 12 semanas de iniciar glucocorticoides.[4]

- Las pautas para manejar toxicidades específicas, incluidas las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunológico, están disponibles en la Información de Prescripción de los Estados Unidos para pembrolizumab,[4] de ASCO,[7] de MASCC,[8] de NCCN,[9] y de SITC.[10]
- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidades asociadas con la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control.

Mielotoxicidad

- Retrasar el ciclo de tratamiento una semana para un recuento absoluto de neutrófilos $<1500/\mu\text{L}$ o plaquetas $<75,000/\mu\text{L}$ el día del tratamiento. Si el tratamiento se retrasa dos semanas o se retrasa una semana en dos ocasiones separadas, eliminar el bolo de FU. Con la segunda ocurrencia, reducir el FU infusional en un 20% y reducir la dosis de oxaliplatino de 85 a 65 mg/m^2 . [5]
- NOTA: La mielosupresión severa después de FU debe provocar una evaluación para la deficiencia de DPD.

Toxicidad neurológica

- Retener oxaliplatino para parestesias/disestesias persistentes de grado 2 o cualquier grado 3 hasta la recuperación.[1] La Información de Prescripción de los Estados Unidos recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino a 65 mg/m² para eventos neurosensoriales de grado 2 persistentes que no se resuelven, y la discontinuación permanente para eventos neurosensoriales de grado 3 persistentes.[5]
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.
- No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de encefalopatía hiperamonémica, síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o alteraciones visuales; el medicamento debe ser discontinuado permanentemente.[11]

Gastrointestinal

- Retener el tratamiento para diarrea de grado 2 o peor, y reiniciar con una reducción del 20% lower dose of all agents after complete resolution. The United States Prescribing Information recommends dose reduction of oxaliplatin to 65 mg/m² as well as a reduction of bolus FU and infusional FU after recovery from grade 3 or 4 diarrhea during the prior cycle.[5]

NOTE: Severe diarrhea, mucositis, and myelosuppression after FU should prompt evaluation for DPD deficiency.[11]

- Refer to UpToDate topics on enterotoxicity of chemotherapeutic agents.

Cardiotoxicity

- The United States Prescribing Information recommends withholding trastuzumab for at least four weeks for LVEF $\geq 16\%$ decrease from baseline or LVEF below normal limits and $\geq 10\%$ decrease from baseline; repeat LVEF assessment every four weeks.[6] May resume trastuzumab treatment if LVEF returns to normal limits within four to eight weeks and remains at $\leq 15\%$ decrease from baseline value. Discontinue permanently for persistent (>8 weeks) LVEF decline or for >3 incidents of treatment interruptions for cardiomyopathy.[6] Guidelines for managing cardiac dysfunction during therapy with HER2-targeted agents are available.
- There is no recommended dose for resumption of FU administration following development of cardiac toxicity, and the drug should be discontinued.[11]
- Refer to UpToDate topics on cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents and fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity.

Pulmonary toxicity

- Discontinue trastuzumab for serious pulmonary toxicity. Withhold oxaliplatin for unexplained pulmonary symptoms until interstitial lung disease or pulmonary fibrosis is excluded.
- Refer to UpToDate topics on pulmonary toxicity associated with antineoplastic therapy, molecularly targeted agents and pulmonary toxicity associated with antineoplastic therapy, cytotoxic agents.

If there is a change in body weight of at least 10%, doses should be recalculated.

This table is provided as an example of how to administer this regimen; there may be other acceptable methods. This regimen must be administered by a clinician trained in the use of systemic therapy, who should use independent medical judgment in the context of individual circumstances to make adjustments, as necessary.

HER2: human epidermal growth factor receptor 2; IV: intravenous; NS: normal saline; D5W: 5% dextrose in water; PD-1: programmed cell death protein; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; G-CSF:

granulocyte-colony stimulating factors; TSH: thyroid-stimulating hormone; FT4: free thyroxine; QT: time between the start of the Q wave and the end of the T wave (heart electrical cycle); QTc: corrected QT; ECG: electrocardiogram; LVEF: left ventricular ejection fraction; FDA: US Food and Drug Administration; CBC: complete blood count; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; ULN: upper limit normal; ASCO: American Society of Clinical Oncology; MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SITC: Society for Immunotherapy of Cancer; DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; IHC: immunohistochemical; FISH: fluorescence in situ hybridization.

- Altos niveles de sobreexpresión de HER2, determinados por tinción IHC 3+ o FISH positivo, se utilizan para seleccionar pacientes para terapia con trastuzumab. Consulte los temas de UpToDate sobre terapia sistémica inicial para cáncer de esófago y gástrico localmente avanzado no resecable y metastásico.

¶ Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

Δ Muchos centros infunden oxaliplatino a través de un catéter venoso central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

□ Se administra leucovorina para la mezcla racémica de di-racemato. [12] Use la mitad de la dosis para LEVOleucovorina (L-leucovorina).

§ No se ha demostrado que ninguna dosis de FU sea segura en pacientes con deficiencia completa de DPD, y los datos son insuficientes para recomendar una dosis en pacientes con actividad parcial de DPD.

¥ Algunos expertos de UpToDate omiten el bolo de FU para pacientes con enfermedad metastásica.

Referencias:

1. Soularue E, Cohen R, Tournigand C, et al. Eficacia y seguridad del trastuzumab en combinación con oxaliplatino y quimioterapia basada en fluorouracilo para pacientes con cáncer metastásico HER2-positivo de la unión gástrica y gastroesofágica: un estudio retrospectivo. *Bull Cancer* 2015; 102:324.
2. Janjigian Y, Kawazoe A, Yañez P, et al. El ensayo KEYNOTE-811 de bloqueo dual de PD-1 y HER2 en cáncer gástrico HER2-positivo metastásico. *Nature* 2021; 600:727.
3. Cereck A, Park V, Veeger R, et al. FOLFOX más rápido: el oxaliplatino se puede infundir de manera segura a una tasa de 1 mg/m²/min. *J Oncol Pract* 2016; 12:e548.
4. Pembrolizumab. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 14 de diciembre de 2022).
5. Inyección de oxaliplatino. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 14 de diciembre de 2022).
6. Inyección de trastuzumab. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 14 de diciembre de 2022).
7. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Manejo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico en pacientes tratados con terapia inhibidora de puntos de control inmunitario: actualización de la guía ASCO. *J Clin Oncol* 2021; 39:4073.
8. Recomendaciones prácticas clínicas de MASCC 2020 para el manejo de eventos adversos mediados por el sistema inmunológico de los inhibidores de puntos de control. (Disponible en link.springer.com/journal/520/topicalCollection, consultado el 18 de abril de 2023).
9. Directrices de NCCN para el manejo de toxicidades relacionadas con la inmunoterapia. (Disponible en [nccn.org](https://www.nccn.org), consultado el 18 de abril de 2023).

10. Directrices de la Sociedad para la Inmunoterapia del Cáncer. (Disponible en sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines, consultado el 18 de abril de 2023).
11. Inyección de fluorouracilo. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 14 de diciembre de 2022).
12. Inyección de calcio leucovorina. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 14 de diciembre de 2022).NO_CONTENT_HERE# Terapias sistémicas para adenocarcinoma avanzado de estómago y unión gastroesofágica HER2-sobreexpresado: Pembrolizumab más CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) y trastuzumab

Duración del ciclo: 21 días.

Duración de la terapia: Máximo 35 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis y vía de administración	Administración	Día de administración
Trastuzumab Dosis de carga: 8 mg/kg IV	Diluir en 250 mL de NS¶ y administrar durante 90 minutos para la dosis de carga. No mezclar con D5W y no infundir como un bolo IV.	Día 1 (solo ciclo 1)
Trastuzumab 6 mg/kg IV	Diluir en 250 mL de NS¶ y administrar durante 30 a 90 minutos. No mezclar con D5W y no infundir como un bolo IV.	Día 1 de cada ciclo subsiguiente, comenzando con el ciclo 2
Oxaliplatino 130 mg/m² IV	Diluir en 500 mL de D5W¶ y administrar durante dos horas. Esquemas de administración más cortos de oxaliplatino (por ejemplo, 1 mg/m² por minuto) parecen ser seguros.[2]	Día 1
Capecitabina 1000 mg/m² por dosis oral	Dos veces al día (dosis total 2000 mg/m² por día), redondeada al tamaño de tableta más cercano; tragar entero con agua dentro de los 30 minutos posteriores a una comida, con cada dosis lo más cerca posible de 12 horas de diferencia. No cortar ni triturar las tabletas.§	Días 1 a 14
Pembrolizumab 200 mg IV	Diluir en NS o D5W¶ a una concentración final entre 1 y 10 mg/mL e infundir durante 30 minutos a través de un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas de 0.2 a 5 micrones en línea o adicional.	Día 1, cada 3 semanas
O Pembrolizumab 400 mg IV	Diluir en NS o D5W¶ a una concentración final entre 1 y 10 mg/mL e infundir durante 30 minutos a través de un filtro estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas de 0.2 a 5 micrones en línea o adicional.	Día 1, cada 6 semanas

[1] https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&di
Consideraciones previas al tratamiento:

Estado inmunológico

- Los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 generan una respuesta inmune que puede agravar trastornos autoinmunes subyacentes o eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico. Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de los inhibidores de puntos de control como el pembrolizumab en pacientes con un trastorno autoinmune subyacente.[3] El pembrolizumab debe usarse con extrema precaución en tales individuos.

Riesgo de emesis

- Oxaliplatino: MODERADO.
- Capecitabina oral: BAJO.
- Pembrolizumab y trastuzumab: BAJO A MÍNIMO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión

- No existe un régimen de premedicación estándar para oxaliplatino o pembrolizumab. La mayoría de los clínicos no premedican rutinariamente antes de la primera dosis de trastuzumab. Sin embargo, se puede instruir a los pacientes a autoadministrarse acetaminofén o un AINE si desarrollan síntomas similares a la gripe dentro de las 24 horas posteriores a la administración del medicamento.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones relacionadas con la infusión a anticuerpos monoclonales terapéuticos utilizados para la terapia contra el cáncer y reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- El oxaliplatino se clasifica como un irritante, pero puede causar daño tisular significativo (raro); evitar la extravasación.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de la quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infecciones

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (riesgo estimado de neutropenia febril <20%[1]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- Se pueden necesitar dosis iniciales más bajas de oxaliplatino y capecitabina para la insuficiencia renal.
- Consulte los temas de UpToDate sobre nefrotoxicidad por quimioterapia y ajuste de dosis/modificación en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Pruebas de función tiroidea

- Evaluar las pruebas de función tiroidea basal (TSH, FT4) antes de iniciar la terapia y periódicamente durante el tratamiento.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad

- Aconsejar a los pacientes que eviten la exposición al frío durante y aproximadamente 72 horas después de cada infusión de oxaliplatino. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede mitigar la neurotoxicidad aguda.
- Consultar los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Problemas cardiopulmonares

- Se ha informado de la prolongación del intervalo QTc y arritmias ventriculares después del oxaliplatino. Se recomienda la monitorización del ECG si se inicia la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, coadministración de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y anomalías electrolíticas. Evitar el oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de iniciar el oxaliplatino. Raramente se informa de toxicidad pulmonar con el oxaliplatino.
- El trastuzumab está asociado con cardiomiopatía; evaluar la LVEF basal antes de la terapia y al menos cada tres meses durante la terapia. Los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio en los seis meses anteriores o LVEF basal <50% fueron excluidos de un estudio. El trastuzumab también puede causar toxicidad pulmonar grave y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente.
- La cardiotoxicidad observada con capecitabina incluye infarto de miocardio/isquemia, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y cardiomiopatía.
- Consultar los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad del trastuzumab y otros agentes dirigidos a HER2 y cardiotoxicidad asociada a fluoropirimidinas.

Problemas regulatorios

- Una guía de medicación aprobada por la FDA, que está disponible con la Información de Prescripción de los Estados Unidos, debe dispensarse con pembrolizumab.

Parámetros de monitoreo:

- Obtener un hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas antes de cada tratamiento.
- Evaluar los electrolitos y la función hepática y renal cada tres semanas antes de cada nuevo tratamiento.## Evaluar los cambios en la función neurológica antes de cada tratamiento.
- Todos los pacientes deben ser monitoreados y evaluados de cerca por efectos adversos mediados por el sistema inmunológico al menos cada tres semanas durante la terapia.
- Monitorear la fatiga, colitis, hepatotoxicidad, hipofisitis, insuficiencia adrenal, hipo- o hipertiroidismo, nefrotoxicidad, neumonitis, hiperglucemia y erupción cutánea. Se han observado muchas otras toxicidades clínicamente relevantes mediadas por el sistema inmunológico, que pueden involucrar cualquier sistema u órgano y pueden ser graves o fatales.
- Aunque las toxicidades mediadas por el sistema inmunológico generalmente ocurren durante el tratamiento con pembrolizumab, las reacciones adversas, incluidas las reacciones relacionadas con la infusión, también pueden desarrollarse semanas o meses después de la discontinuación de la terapia.
- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidades asociadas con la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control.

Evaluar la función cardíaca cada tres meses durante la terapia o según lo indicado clínicamente.

- Consulte los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad del trastuzumab y otros agentes dirigidos a HER2 y cardiotoxicidad asociada a fluoropirimidinas.

Monitorear las reacciones a la infusión durante la infusión de pembrolizumab y durante la infusión de trastuzumab. Para pembrolizumab, interrumpir la infusión y discontinuar permanentemente en caso de reacciones relacionadas con la infusión graves o potencialmente mortales, como se indica en la Información de Prescripción de los Estados Unidos.[3]

Monitorear la mucositis, diarrea y eritrodisestesia palmar-plantar durante el tratamiento.

- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidad oral asociada con la quimioterapia, efectos secundarios cutáneos de agentes quimioterapéuticos convencionales y enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Es necesario un monitoreo más frecuente de la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) para los pacientes que reciben capecitabina concomitante y terapia anticoagulante derivada de cumarina oral.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Toxicidad mediada por el sistema inmunológico

- No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab; el tratamiento se retiene o se discontinúa para manejar las toxicidades.[1]
- En general, si se sospecha un evento adverso mediado por el sistema inmunológico, evalúe adecuadamente para confirmar o excluir otras causas. Según el tipo y la gravedad de la reacción, retenga el tratamiento y administre glucocorticoides sistémicos. Una vez resuelto a \leq grado 1, inicie la reducción gradual de glucocorticoides. Las reacciones adversas mediadas por el sistema inmunológico que no se resuelven con glucocorticoides sistémicos pueden manejarse con otros inmunosupresores sistémicos (basado en datos limitados). Discontinúe permanentemente el pembrolizumab por cualquier evento adverso mediado por el sistema inmunológico de grado 4 o recurrente de grado 3, neumonitis de grado 3, elevación de AST/ALT > 8 veces el LSN, elevación de bilirrubina total $> \#$ Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

times ULN in patients with no hepatic tumor involvement, AST/ALT elevation to > 10 times ULN for hepatitis with hepatic tumor involvement grade ≥ 2 myocarditis, grade 3 neurologic toxicity, suspected exfoliative dermatologic condition, severe (grade 3) or life-threatening (grade 4) infusion reactions, or if there is an inability to reduce glucocorticoid dose to 10 mg or less of prednisone equivalent per day within 12 weeks of initiating glucocorticoids.[3]

- La mayoría de las erupciones asociadas con pembrolizumab pueden manejarse con cremas de corticosteroides tópicos.
- Las pautas para manejar toxicidades específicas, incluidos los eventos adversos mediados por el sistema inmunológico, están disponibles en la Información de Prescripción de los Estados Unidos para pembrolizumab,[3] de ASCO,[5] de MASCC,[6] de NCCN,[7] y de SITC.[8]
- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidades asociadas con la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control.

Mielotoxicidad

- Un nuevo ciclo de tratamiento no debe comenzar hasta que los neutrófilos se recuperen a $>1500/\mu\text{L}$ y las plaquetas se recuperen a $>75,000/\mu\text{L}$. [11] Interrumpa la capecitabina para cualquier toxicidad hematológica de grado 2 o peor y retrase el tratamiento con capecitabina y oxaliplatino hasta la recuperación completa o la mejora a \leq grado 1. [9] Reduzca la dosis de capecitabina en un 25% en ciclos posteriores en la primera aparición de una toxicidad de grado 2 o 3 y en un 50% en la segunda aparición de una toxicidad de grado 2 o 3 o en la primera aparición de un evento de grado 4. [10] Después de la recuperación, reduzca el oxaliplatino a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ para cualquier ciclo intratecal de neutropenia o trombocitopenia de grado 3 o 4. Discontinúe permanentemente la capecitabina y el oxaliplatino si, a pesar de la reducción de la dosis, la toxicidad hematológica ocurre por tercera vez en grado 2 o 3, o por segunda vez en grado 4.

Neurotoxicidad

- Suspenda el oxaliplatino para parestesias/disestesias de grado 3 a 4 y reduzca la dosis en un 25% hasta la resolución al grado 0 a 2. [1] La Información de Prescripción de los Estados Unidos recomienda una reducción de la dosis de oxaliplatino a $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ para eventos neurosensoriales persistentes de grado 2 que no se resuelvan, y la discontinuación permanente para eventos neurosensoriales persistentes de grado 3. [11]
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Toxicidad gastrointestinal

- Interrumpa la capecitabina y retrase el oxaliplatino para cualquier toxicidad gastrointestinal de grado 2 o peor; reinicie el tratamiento solo después de la recuperación completa o la mejora a \leq grado 1. [1,4,6] Después de la recuperación, reduzca la dosis de oxaliplatino a $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ después del primer episodio de toxicidad gastrointestinal de grado 2 o peor. # Toxicidad Cardíaca
- Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al menos cada tres meses durante el tratamiento con trastuzumab. En el protocolo original, publicado como suplemento al informe clínico, los pacientes con cualquier signo o síntoma de insuficiencia cardíaca tuvieron el tratamiento con trastuzumab suspendido mientras recibían tratamiento para la insuficiencia cardíaca. Las disminuciones asintomáticas en la FEVI de ≥ 16 puntos porcentuales o ≥ 10 puntos por debajo del límite inferior de lo normal tuvieron el tratamiento con trastuzumab suspendido. Se permitió la reanudación del tratamiento tras la resolución de los síntomas y/o el retorno de la FEVI a los valores basales, sin un cronograma específico. La información de prescripción de los Estados Unidos sugiere suspender el trastuzumab durante al menos cuatro semanas para disminuciones de la FEVI $\geq 16\%$ desde el valor basal o FEVI por debajo de los límites normales y $\geq 10\%$ desde el valor basal y repetir la FEVI cada cuatro semanas. Se puede reanudar el tratamiento con trastuzumab si la FEVI vuelve a los límites normales dentro de cuatro a ocho semanas y permanece con una disminución $\leq 15\%$ desde el valor basal. Suspender permanentemente para disminuciones persistentes (>8 semanas) de la FEVI o para >3 incidentes de interrupciones del tratamiento por miocardiopatía.
- No hay una dosis recomendada para la reanudación de capecitabina tras el desarrollo de toxicidad cardíaca, y el fármaco debe ser discontinuado.
- Consulte los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad de trastuzumab y otros agentes dirigidos a HER2 y cardiotoxicidad asociada a fluoropirimidinas.

Toxicidad Pulmonar

- Suspender trastuzumab por toxicidad pulmonar grave. Suspender oxaliplatino por síntomas pulmonares inexplicables hasta que se excluya la enfermedad pulmonar intersticial o la fibrosis pulmonar.

- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidad pulmonar asociada a terapia antineoplásica, terapia dirigida molecularmente y toxicidad pulmonar asociada a agentes citotóxicos.

Otras Toxicidades (incluyendo hepatotoxicidad)

- Interrumpir capecitabina y retrasar oxaliplatino para cualquier toxicidad no neurológica de grado 2 o peor (excepto alopecia); reanudar el tratamiento solo después de la recuperación completa o mejora a grado ≤ 1 . Los pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 pueden reanudar capecitabina una vez que la toxicidad se haya reducido a grado ≤ 2 , pero a una dosis reducida.##
- Reducir la dosis de oxaliplatino para ciclos subsecuentes a 100 mg/m² por toxicidad de grado 3 relacionada con el fármaco. Reducir la dosis de capecitabina en un 25% en ciclos subsecuentes en la primera aparición de una toxicidad de grado 2 o grado 3 y en un 50% en la segunda aparición de una toxicidad de grado 2 o grado 3 dada o en la primera aparición de un evento de grado 4.[10] Descontinuar permanentemente la capecitabina si, a pesar de la reducción de la dosis, ocurre una toxicidad dada por tercera vez en grado 2 o grado 3, o una segunda vez en grado 4.

Las dosis de capecitabina y trastuzumab omitidas por toxicidad no se reemplazan ni restauran; en su lugar, el paciente debe reanudar con el siguiente ciclo de tratamiento planificado.[1] |

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos el 10%, las dosis deben recalcularse. |

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un clínico capacitado en el uso de terapia sistémica, quien debe usar juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IV: intravenoso; NS: solución salina normal; D5W: dextrosa al 5% en agua; PD-1: proteína de muerte celular programada 1; NSAID: fármaco antiinflamatorio no esteroideo; G-CSF: factores estimulantes de colonias de granulocitos; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FT4: tiroxina libre; QT: tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T (ciclo cardíaco); QTc: QT corregido; ECG: electrocardiograma; LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda; FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; CBC: conteo sanguíneo completo; INR: índice internacional normalizado; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; ULN: límite superior normal; ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica; MASCC: Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Cáncer; NCCN: Red Nacional Integral de Cáncer; SITC: Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; IHC: inmunohistoquímica; FISH: hibridación fluorescente in situ.

- La alta sobreexpresión de HER2, determinada por tinción IHC 3+ o FISH positiva, se utiliza para seleccionar pacientes para terapia con trastuzumab. Consulte los temas de UpToDate sobre terapia sistémica inicial para cáncer de esófago y gástrico localmente avanzado no resecable y metastásico.

¶ Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

Δ Muchos centros rutinariamente infunden oxaliplatino a través de un catéter venoso central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

◇ No se ha demostrado que ninguna dosis de capecitabina sea segura en pacientes con deficiencia completa de DPD, y los datos son insuficientes para recomendar una dosis en pacientes con actividad parcial de DPD.

§ Se ha informado la preparación extemporánea de formas líquidas de dosis de capecitabina,[12] pero las alternativas intravenosas de fluoropirimidina pueden ser más apropiadas para pacientes que no pueden tragar la tableta.# Tabletas de capecitabina

Referencias:

1. Janjigian Y, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021; 600:727.
2. Cerek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: Oxaliplatin can be safely infused at a rate of 1 mg/m²/min. *J Oncol Pract* 2016; 12:e548.
3. Pembrolizumab. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 13 de diciembre de 2022).
4. Trastuzumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 13 de diciembre de 2022).
5. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021; 39:4073.
6. MASCC 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-mediated adverse events from checkpoint inhibitors. (Disponible en link.springer.com/journal/520/topicalCollection, consultado el 18 de abril de 2023).
7. NCCN guidelines for management of immunotherapy-related toxicities. (Disponible en [nccn.org](https://www.nccn.org), consultado el 18 de abril de 2023).
8. SITC cancer immunotherapy guidelines. (Disponible en sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines, consultado el 18 de abril de 2023).
9. Nehls O, Oettle H, Hartmann JT, et al. Capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in patients with advanced biliary system adenocarcinoma: a prospective multicentre phase II trial. *Br J Cancer* 2008; 98:309.
10. Capecitabine. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020896s044s045s046s047s048s049s050s051lbl.pdf, consultado el 20 de diciembre de 2022).
11. Oxaliplatin injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Disponible en dailymed.nlm.nih.gov, consultado el 13 de diciembre de 2022).
12. Lam MS. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy* 2011; 31:164.

Graphic 141602 Version 1.0# Regímenes de quimioterapia para cáncer de páncreas metastásico: FOLFIRINOX

Duración del ciclo: 14 días.

Medicamento	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Oxaliplatino¶	85 mg/m ² IV	Diluir en 500 mL de D5W^A y administrar durante dos horas (antes de leucovorina). Esquemas de administración más cortos de oxaliplatino (por ejemplo, 1 mg/m ² por minuto) parecen ser seguros.[2]	Día 1
Leucovorina□	400 mg/m ² IV	Diluir en 250 mL de D5W^A y administrar durante dos horas (después de oxaliplatino).	Día 1
Irinotecán§	180 mg/m ² IV	Diluir en 500 mL de D5W^A y administrar durante 90 minutos. Administrar concurrentemente con los últimos 90 minutos de la infusión de leucovorina, en bolsas separadas, usando una conexión en Y.	Día 1

Medicamento	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Fluorouracilo (FU)	400 mg/m ² IV bolus	Administrar sin diluir (50 mg/mL) como un empuje IV lento durante cinco minutos (administrar inmediatamente después de leucovorina).	Día 1
FU	2400 mg/m ² IV	Diluir en 500 a 1000 mL de NS al 0.9% o D5W^A y administrar como una infusión IV continua durante 46 horas (comenzar inmediatamente después del bolus IV de FU). Para acomodar una bomba ambulatoria para tratamiento ambulatorio, se puede administrar sin diluir (50 mg/mL) o la dosis total diluida en 100 a 150 mL de NS.Δ	Día 1

Consideraciones de pretratamiento:

- **Riesgo de emesis:**
 - ALTO (>90% de frecuencia de emesis).¥
 - Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Referencias: 1. https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-...result&selectedTitle=3%7E150&usage_ty
 Profilaxis para reacciones a la infusión - No hay un régimen estándar de premedicación. - Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- Oxaliplatino y FU son irritantes, pero el oxaliplatino puede causar daño tisular significativo; evite la extravasación.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de la quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infección

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada. Sin embargo, dado el riesgo de neutropenia de grado 3 o 4 (46%[1]), la profilaxis primaria con G-CSF se utiliza en muchas instituciones.
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas de la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- Puede ser necesario una dosis inicial más baja de oxaliplatino e irinotecán para insuficiencia renal grave.[3,4] Puede ser necesaria una dosis inicial más baja de irinotecán y FU para pacientes con insuficiencia hepática.[4,5]
- NOTA: No recomendamos la administración de FOLFIRINOX a menos que la bilirrubina sérica sea normal.
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales; hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos

molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad

- Los métodos farmacológicos para prevenir/demorar la aparición de neuropatía relacionada con oxaliplatino son controvertidos debido a la ausencia de ensayos clínicos grandes que demuestren beneficio. Aconseje a los pacientes evitar la exposición al frío durante aproximadamente 48 horas después de cada infusión.[3] La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede mitigar la neurotoxicidad.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Problemas cardíacos

- Se han reportado prolongación del QT y arritmias ventriculares con oxaliplatino. Se recomienda monitoreo ECG si se inicia la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, coadministración de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y anomalías electrolíticas. Evite el oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Corrija la hipocalcemia e hipomagnesemia antes de iniciar el oxaliplatino. # Parámetros de monitoreo:
- Hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas antes de cada tratamiento.
- Electrolitos (especialmente potasio y magnesio), y función hepática y renal antes de cada tratamiento.
- El irinotecán está asociado con diarrea temprana y tardía, ambas pueden ser severas. [4] Para los pacientes que desarrollen calambres abdominales y/o diarrea dentro de las 24 horas posteriores a la administración de irinotecán, administrar atropina (0.3 a 0.6 mg IV) y premedicar con atropina durante ciclos posteriores. Se debe instruir a los pacientes en el uso temprano de loperamida para la diarrea tardía. Los pacientes que desarrollen diarrea deben ser monitoreados de cerca, y se deben proporcionar medidas de cuidado de apoyo (por ejemplo, reemplazo de líquidos y electrolitos, loperamida, antibióticos, etc.) según sea necesario.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxidad de los agentes quimioterapéuticos.
- Evaluar los cambios en la función neurológica antes de cada tratamiento.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Mielotoxicidad

- No volver a tratar a menos que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1500/\mu\text{L}$ y las plaquetas sean $\geq 75,000/\mu\text{L}$.
- Neutropenia
 - Las siguientes pautas de reducción de dosis para la toxicidad hematológica se proporcionaron en el protocolo original: [1] Si el tratamiento del día 1 se retrasa por granulocitos $< 1500/\mu\text{L}$, o neutropenia febril o neutropenia de grado 4 > 7 días: Reducir la dosis de irinotecán a $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ y eliminar el bolo de FU y leucovorina. Para la segunda ocurrencia: Reducir la dosis de oxaliplatino a $60 \text{ mg}/\text{m}^2$. Si no hay recuperación después de un retraso de dos semanas o una tercera ocurrencia de granulocitos $< 1500/\mu\text{L}$ en el día 1, o neutropenia febril o neutropenia de grado 4 en cualquier momento durante el ciclo, discontinuar el tratamiento.
- Trombocitopenia

- Las siguientes pautas de reducción de dosis para la toxicidad hematológica se proporcionaron en el protocolo original: [1] Si el tratamiento del día 1 se retrasa por un recuento de plaquetas <75,000/microL, reducir la dosis de oxaliplatino a 60 mg/m² y reducir tanto el bolo como la infusión continua de FU al 75% de las dosis originales. Para la segunda ocurrencia, reducir la dosis de irinotecán a 150 mg/m². Si no hay recuperación después de un retraso de dos semanas o una tercera ocurrencia de plaquetas <75,000/microL, discontinuar el tratamiento. Para trombocitopenia de grado 3 o 4 durante el tratamiento, reducir la dosis de oxaliplatino a 60 mg/m² y la dosis de infusión de FU al 75% de la dosis original. Para la segunda ocurrencia, reducir la dosis de irinotecán a 150 mg/m² y la dosis de infusión de FU un 25% adicional. Discontinuar el tratamiento. # Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate

Diarrea

- No volver a tratar con FOLFIRINOX hasta la resolución de la diarrea durante al menos 24 horas sin medicación antidiarreica. Para diarrea de grado 3 o 4, o diarrea con fiebre y/o neutropenia de grado 3 o 4, reducir la dosis de irinotecán a 150 mg/m² y eliminar el bolo de FU. Para la segunda ocurrencia, reducir la dosis de oxaliplatino a 60 mg/m² y la dosis continua de FU al 75% de la dosis original. Suspender el tratamiento para la tercera ocurrencia.
- **NOTA:** La diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de FU deben ser evaluadas rápidamente para deficiencia de DPD.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Mucositis o síndrome mano-pie

- Para toxicidad de grado 3 a 4, reducir la dosis tanto del bolo como de la infusión de FU en un 25%.

Toxicidad pulmonar

- El oxaliplatino rara vez se ha asociado con toxicidad pulmonar. Suspender el oxaliplatino por síntomas pulmonares inexplicables hasta que se excluya la enfermedad pulmonar intersticial o la fibrosis pulmonar.
- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidad pulmonar asociada con terapia antineoplásica, agentes citotóxicos.

Toxicidad neurológica

- Para parestesias/disestesias transitorias de grado 3 o síntomas de grado 2 que duren >7 días, disminuir la dosis de oxaliplatino en un 25%. [3] Suspender el oxaliplatino para grado 4 o parestesias/disestesias persistentes de grado 3.
- No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de encefalopatía hiperamonémica, síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o alteraciones visuales; el medicamento debe ser suspendido permanentemente. [5]

Cardiotoxicidad

- La cardiotoxicidad observada con FU incluye infarto/isquemia miocárdica, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios en el ECG y miocardiopatía. No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de toxicidad cardíaca, y el medicamento debe ser suspendido. [5]

Otra toxicidad

- Cualquier otra toxicidad \geq grado 2, excepto anemia y alopecia, puede justificar la reducción de la dosis si está médicamente indicado.
- Para otras toxicidades no hematológicas, si es de grado 2, suspender el tratamiento hasta \leq grado 1; si es de grado 3 o 4, suspender el tratamiento hasta \leq grado 2.[4]

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos un 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un clínico capacitado en el uso de la quimioterapia, quien debe usar el juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

CBC: hemograma completo; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; D5W: dextrosa al 5% en agua; ECG: electrocardiograma; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IV: intravenoso; QT: tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T (ciclo cardíaco eléctrico); NS: solución salina normal.

¶ Muchos centros infunden rutinariamente oxaliplatino a través de una línea venosa central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

Δ Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

□ La dosis de leucovorina se da para la mezcla d,l- racémica. [6] Use la mitad de la dosis para LEVOleucovorina (l-leucovorina).

§ Se puede considerar una dosis inicial más baja de irinotecán para pacientes con mal estado de rendimiento, radioterapia pélvica o abdominal previa, o niveles elevados de bilirrubina. [4] Si se necesita una dosis reducida en pacientes que son homocigotos para el alelo UGT 1A1*28 (síndrome de Gilbert) y si se debe realizar la prueba de este alelo antes de comenzar el irinotecán es controvertido. Consulte los temas de UpToDate sobre la enterotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos.

¥ En muchas instituciones, los regímenes que combinan oxaliplatino con irinotecán en el día 1 se consideran altamente emetogénicos, lo que justifica el uso de un antagonista del receptor de neurocinina-1 en el día 1. La Red Nacional Integral del Cáncer considera este y regímenes similares como moderadamente emetogénicos.

Referencias:

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817.
2. Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Faster FOLFOX: Oxaliplatin Can Be Safely Infused at a Rate of 1 mg/m²/min. *J Oncol Pract* 2016; 12:e459.
3. Oxaliplatin injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on August 30, 2016).
4. Irinotecan hydrochloride injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on August 30, 2016).
5. Fluorouracil injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on August 30, 2016).
6. Leucovorin calcium injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on August 30, 2016).

Graphic 79571 Version 33.0# Regímenes de quimioterapia para cáncer gastrointestinal: FOLFIRI

Duración del ciclo: 14 días.

Fármaco	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Irinotecán	180 mg/m ² IV¶	Diluir en 500 mL de D5WΔ y administrar durante 90 minutos (puede administrarse simultáneamente con leucovorina a través de una conexión en Y).	Día 1
Leucovorina	400 mg/m ² IV	Diluir en 250 mL de D5WΔ y administrar durante dos horas.	Día 1
Fluorouracilo (FU), bolo§	400 mg/m ² IV	Inyección IV lenta durante cinco minutos (administrar inmediatamente después de la leucovorina).	Día 1
FU, infusión	2400 mg/m ² IV¶	Diluir en 500 a 1000 mL de D5WΔ y administrar durante 46 horas (comenzar inmediatamente después del bolo de FU). Para acomodar una bomba ambulatoria para tratamiento ambulatorio, puede administrarse sin diluir (50 mg/mL) o la dosis total puede diluirse en 100 a 150 mL de NS.Δ	Día 1

Consideraciones previas al tratamiento:

Riesgo de emesis:

- MODERADO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión:

- No existe un régimen de premedicación estándar para la profilaxis de reacciones a la infusión.

Profilaxis de infecciones:

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (riesgo estimado de neutropenia febril aproximadamente 6%[1]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas de leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Dosis:

- Puede ser necesaria una dosis inicial más baja de FU e irinotecán para pacientes con...# Ajuste para disfunción hepática o renal basal
- La dosis inicial de irinotecán puede necesitar ser menor para pacientes con insuficiencia renal grave.
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales; hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Diarrea

- El irinotecán está asociado con diarrea temprana y tardía, ambas pueden ser graves. Para pacientes que desarrollen calambres abdominales y/o diarrea dentro de las 24 horas del tratamiento, administrar atropina (0.3 a 0.6 mg IV) y premedicar con atropina durante ciclos posteriores. Se debe instruir a los pacientes sobre el uso temprano de loperamida como tratamiento para la diarrea tardía.

- **NOTA:** La diarrea grave, mucositis y mielosupresión después de FU deben ser evaluadas rápidamente para deficiencia de DPD.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Parámetros de monitoreo:

- Obtener CBC con diferencial y recuento de plaquetas antes de cada tratamiento.
- Evaluar electrolitos y función hepática y renal antes de cada tratamiento.
- Los pacientes que desarrollen diarrea deben ser monitoreados de cerca y se deben proporcionar medidas de cuidado de apoyo (por ejemplo, reemplazo de líquidos y electrolitos, loperamida, antibióticos, etc.) según sea necesario. No reiniciar el tratamiento hasta la resolución de la diarrea durante al menos 24 horas sin medicación antidiarreica.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Mielotoxicidad

- Retrasar el tratamiento hasta que el ANC sea $>1500/\mu\text{L}$ y el recuento de plaquetas sea $>100,000/\mu\text{L}$. La información de prescripción de los Estados Unidos sugiere la reducción de dosis de irinotecán para toxicidad hematológica de grado 2 o peor durante un ciclo anterior.
- Algunos clínicos utilizan un enfoque diferente. Si el tratamiento se retrasa dos semanas o se retrasa una semana en dos ocasiones separadas, se elimina el bolo de FU del día 1. Con la segunda ocurrencia, reducir la dosis de infusión de FU en un 20% y reducir la dosis de irinotecán a 150 mg/m^2 .

Diarrea

- Suspender el tratamiento hasta la resolución de la diarrea durante al menos 24 horas sin medicación antidiarreica. Reducir la dosis de irinotecán para pacientes con diarrea de grado 2 o peor durante un ciclo anterior.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Otra toxicidad

- Si es de grado 2, suspender el tratamiento hasta \leq grado 1; si es de grado 3 o 4, suspender el tratamiento. # until \leq grade 2.[2] Withhold FU for grade 2 or worse diarrhea, and restart at a lower dose after complete resolution.[3] Reduce irinotecan dose for patients with grade 2 or worse other nonhematologic toxicities during a prior treatment cycle except anorexia, alopecia, or asthenia.[2] For grade 3 mucositis, eliminate FU bolus dose; prophylactic ice chips may be beneficial.
- Refer to UpToDate topics on oral toxicity associated with chemotherapy.

Neurologic toxicity

- There is no recommended dose for resumption of FU administration following development of hyperammonemic encephalopathy, acute cerebellar syndrome, confusion, disorientation, ataxia, or visual disturbances; the drug should be permanently discontinued.[3]

Cardiotoxicity

- Cardiotoxicity observed with FU includes myocardial infarction/ischemia, angina, dysrhythmias, cardiac arrest, cardiac failure, sudden death, ECG changes, and cardiomyopathy. There is no recommended dose for resumption of FU administration following development of cardiac toxicity, and the drug should be discontinued.[3]

If there is a change in body weight of at least 10%, doses should be recalculated.

This table is provided as an example of how to administer this regimen; there may be other acceptable methods. This regimen must be administered by a clinician trained in the use of chemotherapy, who should use independent medical judgment in the context of individual circumstances to make adjustments, as necessary.

ANC: absolute neutrophil count; **CBC:** complete blood count; **DPD:** dihydropyrimidine dehydrogenase; **D5W:** 5% dextrose in water; **ECG:** electrocardiogram; **G-CSF:** granulocyte-colony stimulating factors; **IV:** intravenous; **NS:** normal saline.

- Un menor dosis inicial de irinotecán puede considerarse para pacientes con mal estado funcional, radioterapia pélvica o abdominal previa, o niveles elevados de bilirrubina.[2] Si se necesita una dosis inicial reducida en pacientes que son homocigotos para el alelo UGT 1A1*28 (síndrome de Gilbert) y si las pruebas para este alelo deben realizarse antes de iniciar el irinotecán es controvertido. Consulte los temas de UpToDate sobre la enterotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos.
- Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.
- La dosis de leucovorina se da para la mezcla racémica d,l.[4] Use la mitad de la dosis para LEVOleucovorina (l-leucovorina).
- En muchas instituciones, la dosis de bolo de un día de FU se omite rutinariamente, comenzando con el ciclo 1, para mejorar la tolerabilidad en el contexto de la enfermedad metastásica.
- Si no hay toxicidad de grado 1 o peor en los ciclos 1 y 2, algunos clínicos aumentan la dosis a 3000 mg/m² comenzando con el ciclo 3.[1]# Referencias:

1. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004; 22:229.
2. Irinotecan hydrochloride injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at www.dailymed.nlm.nih.gov, accessed on July 23, 2018).
3. Fluorouracil injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at www.dailymed.nlm.nih.gov, accessed on July 23, 2018).
4. Leucovorin calcium injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at www.dailymed.nlm.nih.gov, accessed on July 23, 2018).

Graphic 76300 Version 39.0# Regímenes de quimioterapia para cáncer esofagogástrico avanzado: Epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo (ECF)[1,2]

Fármaco	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Epirrubicina	50 mg/m ² IV	Administrar en una solución IV de flujo libre con NS,* generalmente durante 3 a 20 minutos.	Día 1
Cisplatino	60 mg/m ² IV	Diluir con 250 mL de NS* y administrar durante dos horas. No administrar con agujas o sets IV de aluminio.	Día 1
Fluorouracilo (FU)	200 mg/m ² por día IV	Infundir a través de una línea central como una infusión continua mediante un dispositivo de infusión portátil.	Diario por hasta seis meses

Consideraciones previas al tratamiento:

Hidratación

- Administrar líquido IV para establecer un flujo urinario de al menos 100 mL/hora durante al menos dos horas antes y dos horas después de la administración de cisplatino.
- Consulte los temas de UpToDate sobre nefrotoxicidad por cisplatino.

Riesgo de emesis

- Epirrubicina más cisplatino: ALTO; infusión continua diaria de baja dosis.
- FU: BAJO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión

- No hay premedicaciones recomendadas para prevenir reacciones a la infusión con el régimen ECF.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- La epirrubicina es un vesicante; el cisplatino es un irritante pero puede causar daño significativo al tejido. Evitar la extravasación de cualquiera de los agentes.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infecciones

- La profilaxis primaria con G-CSF no está garantizada (la incidencia de neutropenia febril de grado 3 o 4 fue del 9% en un ensayo;[3] en un segundo ensayo, el 14% desarrolló neutropenia febril o infección[1]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

*NS: Solución salina normal (Normal Saline). ## Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- El enfoque óptimo para la terapia con cisplatino en pacientes con deterioro renal preexistente es desconocido. En el protocolo ECF original, no se administró cisplatino a pacientes con un FG <40 mL/min, se administró cisplatino a dosis completa a pacientes con un FG ≥60 mL/min, y si el FG estaba entre 40 y 60 mL/min, la dosis de cisplatino (en mg) era igual al valor de FG en mL/min.[2] Pueden ser necesarias dosis iniciales más bajas de epirrubicina en pacientes con deterioro renal o hepático preexistente.[4] Pueden ser necesarias dosis iniciales más bajas de FU en caso de deterioro hepático severo.[5]
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales; hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con deterioro renal, agentes citotóxicos convencionales.

Problemas cardíacos

- La epirrubicina está asociada con cardiomiopatía dependiente de la dosis, cuya incidencia está relacionada con la dosis acumulativa. Evalúe la LVEF basal antes de iniciar la terapia. La epirrubicina

está contraindicada en pacientes con infarto de miocardio reciente, disfunción miocárdica severa, arritmias severas o tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de antraciclinas. En el protocolo original, se excluyó a los pacientes de recibir epirubicina si su LVEF basal era inferior al 50%. [2]

Parámetros de monitoreo:

- Hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas el día 1 antes de cada ciclo de tratamiento.
 - Evaluar el panel metabólico básico, incluyendo creatinina y pruebas de función hepática una vez por ciclo el día 1 antes de cada ciclo de tratamiento.
 - Monitorear la neurotoxicidad antes de cada ciclo de tratamiento.
 - Monitorear la pérdida auditiva antes de cada dosis de cisplatino; audiometría según lo indicado clínicamente.
 - Monitorear la dosis acumulativa de epirubicina. Reevaluar la LVEF periódicamente durante la terapia ECF según lo indicado clínicamente.
 - Consulte los temas de UpToDate sobre manifestaciones clínicas, monitoreo y diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y prevención y manejo de la cardiotoxicidad por antraciclinas.
- # Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Mielotoxicidad

- Suspender epirubicina hasta que las plaquetas sean $\geq 100,000/\text{microL}$ y el ANC sea $\geq 1500/\text{microL}$. [4] En el protocolo original de ECF, las dosis de epirubicina se retrasaron una semana o hasta que la mielosupresión se resolviera si el recuento de plaquetas era $< 100,000/\text{microL}$ o el total de leucocitos (WBC) era $< 2000/\text{microL}$ en el día 1. [2] La dosis de epirubicina se redujo en un 25% por una segunda exposición al tratamiento debido a mielosupresión o neutropenia febril. No hubo reducciones de dosis para el FU infusional basadas en recuentos sanguíneos, pero la Información de Prescripción de los Estados Unidos recomienda la discontinuación del tratamiento por neutropenia (WBC $< 3500/\text{microL}$ o en rápido descenso) o recuento de plaquetas $< 100,000/\text{microL}$. [5]

Disfunción renal

- Suspender cisplatino hasta que la creatinina sérica sea $< 1.5 \text{ mg/dL}$ y/o BUN $< 25 \text{ mg/dL}$. [6] En el ensayo original de ECF, se administró cisplatino en dosis completas en cada ciclo si la TFG estimada era $> 60 \text{ mL/min}$, y el medicamento se suspendió si la TFG estimada era $< 40 \text{ mL/min}$. [2] Para una TFG estimada de 40 a 60 mL/min, la dosis de cisplatino (en mg) era equivalente a la TFG estimada (en mL/min). [2]

Mucositis o diarrea

- En el protocolo original, se recomendó una pausa en el tratamiento con FU para la diarrea de grado 2 o peor. El tratamiento se suspendió hasta que los síntomas se resolvieron, luego se reinició a 150 mg/m^2 por día para toxicidad de grado 2, y a 100 mg/m^2 por día para toxicidad de grado 3 o 4. [2]
- NOTA: La diarrea severa y la mucositis después del FU deben provocar una evaluación para la deficiencia de DPD.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Neurotoxicidad

- La neuropatía generalmente se observa con dosis acumulativas de cisplatino $> 400 \text{ mg/m}^2$, aunque hay una variación interindividual marcada. Los pacientes con neuropatía leve pueden continuar recibiendo

dosis completas de cisplatino. Si la neuropatía interfiere con la función, el riesgo de una neuropatía potencialmente discapacitante debe sopesarse contra el beneficio de continuar el tratamiento.

- Consulte los temas de UpToDate sobre complicaciones neurológicas de la quimioterapia convencional no basada en platino.
- No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de encefalopatía hiperamonémica, síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o alteraciones visuales; el medicamento debe suspenderse permanentemente. [5]# Palmar-plantar erythrodysesthesia
- In the original trial, FU was withheld for one week for any grade of palmar-plantar erythrodysesthesia and then restarted at a dose of 150 mg/m² per day.[2]
- Refer to UpToDate topics on cutaneous complications of conventional chemotherapy agents.

Cardiotoxicity

- Cardiotoxicity observed with FU includes myocardial infarction/ischemia, angina, dysrhythmias, cardiac arrest, cardiac failure, sudden death, electrocardiographic changes, and cardiomyopathy. There is no recommended dose for resumption of FU administration following development of cardiac toxicity, and the drug should be discontinued.[5]

Other toxicity

- Hold epirubicin until all nonhematologic toxicity resolves to ≤grade 1[4]
- Reduce epirubicin dose by 25% for any grade 3/4 nonhematologic toxicity in previous cycles.

If there is a change in body weight of at least 10%, doses should be recalculated.

This table is provided as an example of how to administer this regimen; there may be other acceptable methods. This regimen must be administered by a clinician trained in the use of chemotherapy, who should use independent medical judgment in the context of individual circumstances to make adjustments, as necessary.

ANC: absolute neutrophil count; BUN: blood urea nitrogen; CBC: complete blood count; DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; GFR: glomerular filtration rate; G-CSF: granulocyte colony stimulating factors; IV: intravenous; LVEF: left ventricular ejection fraction; NS: normal saline; WBC: white blood cell count.

- Diluent solutions should not be modified without consulting a detailed reference due to potential incompatibility(ies).

References:

1. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261.
2. Findlay M, Cunningham D, Norman A, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol* 1994; 5:609.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36.
4. Epirubicin hydrochloride injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on December 6, 2011).
5. Fluorouracil injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on December 6, 2011).

6. Cisplatin injection, powder, lyophilized, for solution. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on December 6, 2011).

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&displ

Regímenes de quimioterapia para el cáncer esofagogástrico avanzado: Epirubicina, cisplatino y capecitabina (ECX)[1,2]

Duración del ciclo: 21 días.

Fármaco	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Epirubicina	50 mg/m ² IV	Administrar en una solución de NS* de flujo libre, generalmente durante 3 a 20 minutos.	Día 1
Cisplatino	60 mg/m ² IV	Diluir con al menos 250 mL de NS* y administrar durante 120 minutos. No usar agujas o sets de IV de aluminio.	Día 1
Capecitabina	1250 mg/m ² por dosis oral	Dos veces al día (dosis diaria total 1250 mg/m ²). Tragar entero con agua dentro de los 30 minutos posteriores a una comida, con cada dosis lo más cerca posible de 12 horas de diferencia. No cortar ni triturar las tabletas.Δ	Días 1 a 21

Consideraciones previas al tratamiento:

Hidratación

- Administrar líquidos IV para establecer un flujo urinario de al menos 100 mL/hora al menos dos horas antes y dos horas después de la administración de cisplatino.
- Consultar los temas de UpToDate sobre nefrotoxicidad por cisplatino.

Riesgo de emesis

- Epirubicina más cisplatino: ALTO.
- Capecitabina oral sola: BAJO.
- Consultar los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión

- No hay premedicaciones recomendadas para prevenir reacciones a la infusión.
- Consultar los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- La epirubicina es un vesicante; el cisplatino es un irritante pero puede causar daño tisular significativo. Evitar la extravasación de cualquiera de los agentes.
- Consultar los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

[NS]: Solución salina normal [IV]: Intravenosa *[UpToDate]: Base de datos de información médica# Profilaxis de infección

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (la incidencia de neutropenia febril con ECX fue de 0% y 7% en dos ensayos [1,2]).

- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- El enfoque óptimo para la terapia con cisplatino en pacientes con deterioro renal preexistente es desconocido. En el protocolo original de ECX, se requería que los pacientes tuvieran un GFR ≥ 60 mL/min y una creatinina sérica dentro del rango normal.[2] Se pueden necesitar dosis iniciales más bajas de capecitabina en pacientes con deterioro renal.[3] Se pueden necesitar dosis iniciales más bajas de epirubicina en pacientes con deterioro renal o hepático preexistente.[4]
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales; hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con deterioro renal, agentes citotóxicos convencionales.

Problemas cardíacos

- La epirubicina está asociada con cardiomiopatía dependiente de la dosis, cuya incidencia está relacionada con la dosis acumulativa. Evalúe la LVEF basal antes de iniciar la terapia. La epirubicina está contraindicada en pacientes con infarto de miocardio reciente, disfunción miocárdica severa, arritmias severas o tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de antraciclinas. En el protocolo original, se excluyó a los pacientes de recibir epirubicina si su LVEF estaba por debajo del rango normal.[2]

Parámetros de monitoreo:

- CBC con diferencial y recuento de plaquetas el día 1 antes de cada ciclo de tratamiento.
- Evaluar el panel metabólico básico, incluyendo creatinina y pruebas de función hepática el día 1 antes de cada ciclo de tratamiento.
- Monitorear la neurotoxicidad antes de cada ciclo de tratamiento.
- Monitorear la estomatitis, diarrea y eritrodisestesia palmar-plantar durante el tratamiento.
- Monitorear la pérdida auditiva antes de cada dosis de cisplatino; audiometría según lo indicado clínicamente.
- Monitorear la dosis acumulativa de epirubicina. Reevaluar la LVEF periódicamente según lo indicado clínicamente.
- Consulte los temas de UpToDate sobre manifestaciones clínicas, monitoreo y diagnóstico de anthracycline-induced cardiotoxicity and prevention and management of anthracycline cardiotoxicity.
- La cardiotoxicidad observada con capecitabina incluye infarto/isquemia miocárdica, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y cardiomiopatía. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria.
- Consulte los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer distintos de las antraciclinas, agentes dirigidos a HER2 y fluoropirimidinas.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Mielotoxicidad

- Suspender epirubicina hasta que las plaquetas sean $\geq 100,000/\text{microL}$ y el ANC sea $\geq 1500/\text{microL}$. [4] En el protocolo original de ECX, las dosis de cisplatino y epirubicina se retrasaron una semana o hasta que se resolviera la mielosupresión si el recuento de plaquetas era $< 100,000/\text{microL}$ o el recuento total de leucocitos era $< 2000/\text{microL}$ el día 1. [2] La dosis de epirubicina se redujo en un 25% para un segundo episodio de retraso en el tratamiento debido a mielosupresión o neutropenia febril. No hubo reducciones de dosis para capecitabina basadas en recuentos sanguíneos.

Disfunción renal

- Suspender cisplatino hasta que la creatinina sérica sea $< 1.5 \text{ mg/dL}$ y/o BUN $< 25 \text{ mg/dL}$. [5] En el ensayo original de ECX, se administró cisplatino a dosis completa si el GFR estimado era $> 60 \text{ mL/min}$, y se suspendió el fármaco si el GFR estimado era $< 40 \text{ mL/min}$. [2] Para un GFR estimado de 40 a 60 mL/min, la dosis de cisplatino (en mg) era equivalente al GFR estimado (en mL/min).

Mucositis, diarrea, náuseas y vómitos

- En el ensayo original, se suspendió capecitabina para estomatitis, diarrea o náuseas y vómitos de grado 2 a 3. [2] Si la toxicidad de grado 3 se controlaba adecuadamente dentro de dos días y después de la resolución de cualquier toxicidad de grado 2, se continuaba con capecitabina a dosis completa. Si la toxicidad de grado 2 ocurría una segunda vez, la dosis se reducía en un 25%; una tercera vez, en un 50%; y si ocurría una cuarta vez, se suspendía el tratamiento. Si la toxicidad de grado 3 tardaba más de dos días en resolverse, la dosis de capecitabina para el siguiente ciclo se reducía en un 25%; si la toxicidad de grado 3 recurría, la dosis se reducía en un 50%; y si recurría, se suspendía el fármaco. Para mucositis, diarrea, náuseas o vómitos de grado 4, se suspendía el fármaco o se reducía la dosis en un 50%. [3]
- NOTA: La diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de capecitabina deben motivar la evaluación de la deficiencia de DPD.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos. # Neurotoxicidad
- La neuropatía generalmente se observa con dosis acumulativas de cisplatino $> 400 \text{ mg/m}^2$, aunque hay una variación interindividual marcada. Los pacientes con neuropatía leve pueden continuar recibiendo dosis completas de cisplatino. Si la neuropatía interfiere con la función, el riesgo de una neurotoxicidad potencialmente discapacitante debe sopesarse frente al beneficio de continuar el tratamiento.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia convencional no basada en platino.

Eritrodistesia palmar-plantar

- En el ensayo original, se suspendió la capecitabina para la eritrodistesia palmar-plantar de grado 2 o peor hasta la resolución y las dosis subsiguientes se redujeron en un 15% para el grado 2, un 30% para el grado 3 y un 50% para el grado 4 de toxicidad. [2]
- Consulte los temas de UpToDate sobre las complicaciones cutáneas de los agentes de quimioterapia convencionales.

Otra toxicidad (incluida la hepatotoxicidad)

- Suspenda la epirubicina hasta que toda la toxicidad no hematológica se resuelva a \leq grado 1.[4] Reduzca la dosis de epirubicina en un 25% para cualquier toxicidad no hematológica de grado 3/4 en ciclos anteriores.
- Para la capecitabina:
 - Grado 2: Para la primera, segunda y tercera ocurrencia, suspenda la capecitabina.[3] Después de la resolución a grado 1 o menos, reanude el tratamiento (primera ocurrencia, sin ajuste de dosis; segunda ocurrencia, 75% de la dosis inicial; tercera ocurrencia, 50% de la dosis inicial). Para la cuarta ocurrencia de una toxicidad de grado 2, suspenda la terapia con capecitabina.
 - Grado 3: Para la primera y segunda ocurrencia, suspenda la terapia con capecitabina. Después de la resolución a grado 1 o menos, reanude el tratamiento a una dosis reducida (primera ocurrencia, 75% de la dosis inicial; segunda ocurrencia, 50% de la dosis inicial). Para la tercera ocurrencia de una toxicidad de grado 3, suspenda la capecitabina.
 - Grado 4: Suspenda la terapia con capecitabina. Alternativamente, suspenda la terapia con capecitabina y comience el siguiente tratamiento al 50% de la dosis inicial cuando la toxicidad se resuelva a grado 1 o menos; suspenda el tratamiento para la primera recurrencia de toxicidad de grado 4.

Las dosis de capecitabina que se omiten por toxicidad no se reemplazan ni restauran. En su lugar, el paciente debe reanudar los ciclos de tratamiento planificados a la dosis modificada.

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos el 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros acceptable methods. This regimen must be administered by a clinician trained in the use of chemotherapy, who should use independent medical judgment in the context of individual circumstances to make adjustments, as necessary.

ANC: absolute neutrophil count; BUN: blood urea nitrogen; CBC: complete blood count; DPD: dihydropyrimidine dehydrogenase; GFR: glomerular filtration rate; G-CSF: granulocyte-colony stimulating factors; IV: intravenous; LVEF: left ventricular ejection fraction; NS: normal saline; WBC: white blood cell.

- Diluent solutions should not be modified without consulting a detailed reference due to potential incompatibility(ies).

¶ No capecitabine dose has been shown to be safe in patients with complete DPD deficiency, and data are insufficient to recommend a dose in patients with partial DPD activity.

Δ Extemporaneous compounding of liquid dosage forms has been recommended, but IV therapies may be more appropriate for patients with significant swallowing difficulty.

Referencias:

1. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36.
2. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92:1976.
3. Capecitabine. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on August 29, 2016).
4. Epirubicin hydrochloride injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on August 29, 2016).
5. Cisplatin injection, powder, lyophilized, for solution. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on August 29, 2016).

Graphic 53899 Version 37.0# Regímenes de quimioterapia para el cáncer esofagogástrico avanzado: Epirubicina, oxaliplatino y capecitabina (EOX)[1,2]

Duración del ciclo: 21 días.

Fármaco	Dosis y vía de administración	Administración	Días de administración
Epirubicina	50 mg/m ² IV	Administrar en una solución IV de flujo libre con NS,* generalmente durante 3 a 20 minutos.	Día 1
Oxaliplatino	130 mg/m ² IV†	Diluir con 500 mL de D5W* y administrar durante dos horas. Los esquemas de administración más cortos de oxaliplatino (por ejemplo, 1 mg/m ² por minuto) parecen ser seguros.[3]	Día 1
Capecitabina	625 mg/m ² por dosis por vía oral	Dos veces al día; tomar con agua dentro de los 30 minutos después de una comida. Las tabletas de capecitabina deben tragarse enteras. No triturar ni cortar las tabletas. ◇	Días 1 a 21

Consideraciones previas al tratamiento:

Riesgo de emesis

- Epirubicina más oxaliplatino: MODERADO (30 a 90% de riesgo de emesis).
- Capecitabina oral sola: BAJO (10 a 30% de riesgo de emesis).
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión

- No existe un régimen de premedicación estándar para la profilaxis de reacciones a la infusión con este régimen.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- La epirubicina es un vesicante; el oxaliplatino es un irritante pero puede causar daño tisular significativo. Evitar la extravasación de cualquiera de los agentes.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infecciones

- La profilaxis primaria con G-CSF no está garantizada (la incidencia de neutropenia febril con el régimen EOX fue del 10% en dos ensayos[1,2]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y otras condiciones.

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&displ

Página 132 de 148conditions other than acute leukemia, myelodysplastic syndrome, and hematopoietic cell transplantation.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal de base

- Dosis iniciales más bajas de capecitabina y oxaliplatino pueden ser necesarias en pacientes con insuficiencia renal.[4,5] Dosis iniciales más bajas de epirubicina pueden ser necesarias en pacientes con insuficiencia renal o hepática preexistente.[6]
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales; hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Maniobras para prevenir la neurotoxicidad

- Los métodos farmacológicos para prevenir/demorar la aparición de neuropatía relacionada con oxaliplatino son controvertidos debido a la ausencia de grandes ensayos clínicos que demuestren beneficio. Aconseje a los pacientes evitar la exposición al frío durante y aproximadamente 48 horas después de cada infusión. La prolongación del tiempo de infusión de oxaliplatino de dos a seis horas puede mitigar la neurotoxicidad aguda.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.

Problemas cardíacos

- La epirubicina está asociada con cardiomiopatía dependiente de la dosis, cuya incidencia está relacionada con la dosis acumulativa. Evalúe la LVEF basal antes de iniciar la terapia. La epirubicina está contraindicada en pacientes con infarto de miocardio reciente, disfunción miocárdica severa, arritmias severas o tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de antraciclinas. En el protocolo original de EOX, se excluyó a los pacientes de recibir epirubicina si su LVEF estaba por debajo del rango normal.[2]
- Se han reportado prolongación del QT y arritmias ventriculares después del oxaliplatino. Se recomienda el monitoreo de ECG si se inicia la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca, bradiarritmias, coadministración de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y anomalías electrolíticas. Evite el oxaliplatino en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Corrija la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de iniciar el oxaliplatino.

Parámetros de monitoreo:

- Hemograma completo con diferencial y recuento de plaquetas el día 1 antes de cada ciclo de tratamiento.
- Evaluar electrolitos (especialmente magnesio y fosfato) y función hepática y renal una vez por ciclo el día 1.## Monitorización y modificaciones de dosis sugeridas para toxicidad
- Monitorear estomatitis, diarrea y eritrodisestesia palmar-plantar durante la terapia.
- Monitorear neurotoxicidad antes de cada ciclo de tratamiento.
- Monitorear la dosis acumulativa de epirubicina. Reevaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) periódicamente durante la terapia EOX según lo indicado clínicamente.
- Referirse a los temas de UpToDate sobre manifestaciones clínicas, monitoreo y diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y prevención y manejo de la cardiotoxicidad por antraciclinas.
- La cardiotoxicidad observada con capecitabina incluye infarto de miocardio/isquemia, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y miocardiopatía. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria.

- Referirse a los temas de UpToDate sobre cardiotoxicidad de agentes quimioterapéuticos distintos de las antraciclinas, agentes dirigidos a HER2 y fluoropirimidinas.

Modificaciones de dosis sugeridas para toxicidad:

Mielotoxicidad

- Suspender la epirubicina hasta que las plaquetas sean $\geq 100,000/\text{microL}$ y el ANC sea $\geq 1500/\text{microL}$. En el protocolo EOX original, las dosis de epirubicina del día 1 se retrasaron hasta que el recuento de plaquetas fue $\geq 100,000/\text{microL}$ y el recuento total de leucocitos fue $\geq 2000/\text{microL}$. [2] La dosis de epirubicina se redujo en un 25% para un segundo episodio de retraso en el tratamiento debido a mielosupresión o neutropenia febril. El oxaliplatino se retrasó una semana si el recuento de neutrófilos fue $< 1000/\text{microL}$ o el recuento de plaquetas fue $< 75,000/\text{microL}$. Después de la recuperación de trombocitopenia de grado 2 a 4 o neutropenia de grado 3 o 4, la dosis de oxaliplatino se redujo a 100 mg/m^2 . No hubo reducciones de dosis para capecitabina basadas en recuentos sanguíneos.

Mucositis, diarrea, náuseas y vómitos

- En el protocolo original, la capecitabina se detuvo si los pacientes desarrollaron estomatitis de grado 2 o 3, diarrea, náuseas o vómitos. [2] Si la toxicidad de grado 3 se controló adecuadamente dentro de dos días, la capecitabina se reanudó a dosis completa después de la resolución a toxicidad de grado ≤ 1 . Si la toxicidad de grado 2 recurre, la dosis se redujo en un 25%; una tercera vez, en un 50%, y después del cuarto episodio, se suspendió el tratamiento. Si la toxicidad de grado 3 tardó más de dos días en resolverse, la dosis de capecitabina para el siguiente ciclo se redujo en un 25%; si la toxicidad de grado 3 recurre, la dosis se redujo en un 50%, y si recurre nuevamente, se suspendió el medicamento. Para la mucositis de grado 4, diarrea, náuseas o vómitos, el medicamento se suspendió o la dosis se redujo en un 50%. Para la diarrea o estomatitis persistente de grado 3 o 4 después de la reducción adecuada de capecitabina, la dosis de oxaliplatino se redujo a 100 mg/m^2 .
- **NOTA:** La diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de la capecitabina deben llevar a una evaluación para la deficiencia de DPD.
- Consulte los temas de UpToDate sobre enterotoxicidad de agentes quimioterapéuticos.

Neurotoxicidad

- En el protocolo original, el oxaliplatino se retrasó una semana por neuropatía persistente de grado 1 o peor.[2] Después de la recuperación de la neuropatía persistente de grado 1 a 2 entre ciclos, o para cualquier neuropatía de grado 3 a 4 que dure de 7 a 14 días, la dosis de oxaliplatino se redujo a 100 mg/m^2 . Omitir oxaliplatino para neuropatía persistente de grado 3 a 4 que dure más de 14 días.

Eritrodistesia palmar-plantar

- En el ensayo original, la capecitabina se suspendió para eritrodistesia palmar-plantar de grado 2 o superior hasta la resolución y las dosis subsiguientes se redujeron en un 15% para toxicidad de grado 2, 30% para grado 3 y 50% para toxicidad de grado 4.[2]
- Consulte los temas de UpToDate sobre efectos secundarios cutáneos de los agentes quimioterapéuticos convencionales.

Toxicidad pulmonar

- El oxaliplatino rara vez se ha asociado con toxicidad pulmonar. Suspender el oxaliplatino para síntomas pulmonares inexplicables hasta que se excluya la enfermedad pulmonar intersticial o la fibrosis pulmonar.

- Consulte los temas de UpToDate sobre toxicidad pulmonar asociada con terapia antineoplásica, agentes citotóxicos.

Otra toxicidad (incluyendo hepatotoxicidad)

- Suspender la epirubicina hasta que toda la toxicidad no hematológica se resuelva a \leq grado 1.[6] Reducir la dosis de epirubicina en un 25% para cualquier toxicidad no hematológica de grado 3/4 en ciclos anteriores.
- Para capecitabina:
 - **Grado 2:** Para la primera, segunda y tercera ocurrencia, suspender la capecitabina.[4] Después de la resolución a grado 1 o menos, reanudar el tratamiento (primera ocurrencia, sin ajuste de dosis; segunda ocurrencia, 75% de la dosis inicial; tercera ocurrencia, 50% de la dosis inicial). Para la cuarta ocurrencia de una toxicidad de grado 2, suspender la terapia con capecitabina.
 - **Grado 3:** Para la primera y segunda ocurrencia, suspender la terapia con capecitabina. Después de la resolución a grado 1 o menos, reanudar el tratamiento a una dosis reducida (primera ocurrencia, 75% de la dosis inicial; segunda ocurrencia, 50% de la dosis inicial). Para la tercera ocurrencia de una toxicidad de grado 3, suspender la terapia con capecitabina.
 - **Grado 4:** Suspender la terapia con capecitabina. Alternativamente, suspender la terapia con capecitabina y comenzar el siguiente tratamiento al 50% de la# Terapia sistémica inicial para el cáncer esofágico y gástrico metastásico - UpToDate
- Fecha: 22/8/24, 22:02

Dosis de capecitabina que se omiten por toxicidad no se reemplazan ni restauran. En su lugar, el paciente debe reanudar los ciclos de tratamiento planificados a la dosis modificada.[4]

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un clínico capacitado en el uso de quimioterapia, quien debe usar su juicio médico independiente en el contexto de las circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

Abreviaturas:

- ANC: recuento absoluto de neutrófilos
- CBC: recuento sanguíneo completo
- DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa
- D5W: dextrosa al 5% en agua
- ECG: electrocardiograma
- G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos
- IV: intravenoso
- LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda
- NS: solución salina normal
- QT: tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T (ciclo eléctrico cardíaco)
- WBC: recuento de glóbulos blancos

- Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades. La oxaliplatino es incompatible con solución salina normal, y se recomienda un lavado con D5W antes de iniciar la infusión del medicamento.

¶ Muchos centros infunden rutinariamente oxaliplatino a través de una línea venosa central debido al dolor local con la infusión en una vena periférica.

Δ No se ha demostrado que ninguna dosis de capecitabina sea segura en pacientes con deficiencia completa de DPD, y los datos son insuficientes para recomendar una dosis en pacientes con actividad parcial de DPD.

□ Se ha recomendado la preparación extemporánea de formas de dosificación líquidas, pero las terapias intravenosas pueden ser más apropiadas para pacientes con dificultad significativa para tragar.

Referencias:

1. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabina y oxaliplatino para el cáncer esofagogástrico avanzado. N Engl J Med 2008; 358:36.
2. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Informe de dos análisis interinos planificados de un ensayo multicéntrico de fase III aleatorizado que compara capecitabina con fluorouracilo y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer esofagogástrico avanzado que reciben ECF. Br J Cancer 2005; 92:1976.
3. Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. FOLFOX más rápido: la oxaliplatino puede infundirse de manera segura a una tasa de 1 mg/m²/min. J Oncol Pract 2016; 12:e459.
4. Capecitabina. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en línea en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020896s044 consultado el 20 de diciembre de 2022).
5. Inyección de oxaliplatino. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en línea en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020896s044 consultado el 20 de diciembre de 2022). dailymed.nlm.nih.gov, accedido el 6 de diciembre de 2011).
6. Epirubicina hidrocloreto inyección. Información de prescripción de los Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. (Disponible en línea en dailymed.nlm.nih.gov, accedido el 6 de diciembre de 2011).

Graphic 75288 Versión 34.0# Regímenes de quimioterapia para el cáncer esofagogástrico avanzado: Docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (DCF)[1]

Duración del ciclo: 21 días.

Fármaco	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Docetaxel	75 mg/m ² IV	Diluir en 250 mL de NS* a una concentración final de 0.3 a 0.74 mg/mL y administrar durante 60 minutos.	Día 1
Cisplatino	75 mg/m ² IV	Diluir en 250 mL de NS* y administrar durante 60 minutos. No administrar con agujas o sets de IV de aluminio.	Día 1

Fármaco	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Fluorouracilo (FU)	750 mg/m ² por día IV	Diluir en 500 a 1000 mL de D5W* y administrar como infusión continua durante 24 horas. Para uso en una bomba de infusión ambulatoria. Para acomodar una bomba ambulatoria para tratamiento ambulatorio, se puede administrar sin diluir (50 mg/mL) o la dosis total se puede diluir en 100 a 150 mL de NS.*	Días 1 a 5

Consideraciones de pretratamiento:

Hidratación - Líquido IV para establecer un flujo de orina de al menos 100 mL/hora durante dos horas antes y dos horas después de la administración de cisplatino. - Consulte los temas de UpToDate sobre nefrotoxicidad por cisplatino.

Riesgo de emesis - ALTO (>90% de frecuencia de emesis). - Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

Profilaxis para reacciones a la infusión - Premedicar con dexametasona antes de la administración de docetaxel. - Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes - Docetaxel y cisplatino son irritantes, pero pueden causar daño tisular significativo; evitar la extravasación. - Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

[NS: Solución salina normal (Normal Saline)]

[D5W: Solución de dextrosa al 5% en agua (Dextrose 5% in Water)]# Profilaxis de infección

- Profilaxis primaria con G-CSF indicada (incidencia de fiebre neutropénica 29%[1]).
- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a la leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- No se debe administrar docetaxel si la bilirrubina sérica está por encima del ULN, o si el AST y/o ALT >1.5 veces el ULN concomitante con AP >2.5 veces el ULN.[3] Pueden ser necesarias modificaciones de dosis de FU para pacientes con deterioro hepático.[4] El enfoque óptimo para la terapia con cisplatino en pacientes con deterioro renal preexistente es desconocido; dichos pacientes fueron excluidos del ensayo original.[1]
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales; hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con deterioro renal, agentes citotóxicos convencionales.

Ajuste de dosis para interacciones medicamentosas conocidas

- Se requiere precaución si se administra docetaxel con inhibidores fuertes de CYP3A4.¶ Según la Información de Prescripción de los Estados Unidos, evite el uso de docetaxel con inhibidores fuertes de CYP3A4 (si es posible). Si no se puede evitar la terapia concomitante, monitoree de cerca la toxicidad y considere una reducción de dosis de docetaxel.[3] La reducción de dosis de docetaxel para

terapias concomitantes debe individualizarse según los factores del paciente (por ejemplo, estado de rendimiento) y la intención de la terapia (es decir, curativa o paliativa).

- Consulte "Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad" a continuación.

Parámetros de monitoreo:

- Evaluar CBC con diferencial y recuento de plaquetas antes de cada ciclo de tratamiento.
- Evaluar el panel metabólico básico, incluyendo creatinina y electrolitos, y pruebas de función hepática antes de cada ciclo de tratamiento.
- Monitorear neurotoxicidad, diarrea y eritrodisestesia palmar-plantar antes de cada ciclo de tratamiento.
- Monitorear la pérdida de audición antes de cada dosis de cisplatino; audiometría según lo indicado clínicamente.
- Los pacientes con deterioro renal, hiperuricemia y tumores voluminosos están en riesgo de TLS y deben someterse a corrección de la deshidratación y reducción de los niveles altos de ácido úrico sérico antes de iniciar el tratamiento, y ser monitoreados de cerca para TLS durante y después del tratamiento.## Sugerencias de modificaciones de dosis por toxicidad:

Mielotoxicidad

- Los pacientes no deben ser tratados nuevamente hasta que los neutrófilos se recuperen a $>1500/\text{microL}$ y las plaquetas se recuperen a $>100,000/\text{microL}$. [3] Si el recuento de plaquetas disminuye a $<25,000/\text{microL}$ durante la terapia, reducir las dosis subsiguientes de docetaxel en un 20%. Después del primer episodio de ANC $<1000/\text{microL}$ que dure >7 días o neutropenia febril o infección neutropénica a pesar del soporte de G-CSF, reducir la dosis de docetaxel en un 20%. [3,5] Para un segundo episodio, reducir las dosis subsiguientes de docetaxel en otro 20%.

Disfunción renal

- Suspender el cisplatino hasta que la creatinina sérica sea $<1.5 \text{ mg/dL}$ y/o BUN $<25 \text{ mg/dL}$. [2] Para la nefrotoxicidad de grado ≥ 2 durante el tratamiento (creatinina >1.5 veces el valor normal a pesar de una rehidratación adecuada), se debe determinar la depuración de creatinina antes del siguiente ciclo y reducir la dosis de cisplatino si es $<60 \text{ mL/min}$.

Neurotoxicidad

- La neuropatía generalmente se observa con dosis acumulativas de cisplatino $>400 \text{ mg/m}^2$, aunque hay una variación interindividual marcada. Reducir la dosis de cisplatino en un 20% para neuropatía periférica de grado ≥ 2 y discontinuar para neuropatía de grado 3. [2,5]
- Consultar los temas de UpToDate sobre la visión general de las complicaciones neurológicas de la quimioterapia basada en platino.
- No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de encefalopatía hiperamonémica, síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o alteraciones visuales; el medicamento debe ser discontinuado permanentemente. [6]

Toxicidad gastrointestinal

- Suspender el tratamiento con FU para diarrea de grado 3 o peor y reiniciar a una dosis más baja después de la resolución completa. Para el primer episodio de diarrea de grado 3 o estomatitis de grado 3 o 4, reducir FU en un 20%; episodios subsiguientes, reducir docetaxel en un 20%. [3] Primer episodio de diarrea de grado 4, reducir tanto docetaxel como FU en un 20%; episodios subsiguientes, discontinuar el tratamiento.

- **NOTA:** La diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de FU deben llevar a una evaluación para la deficiencia de DPD.
- Consultar los temas de UpToDate sobre la enterotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos.

Eritrodistesia palmar-plantar

- Suspender el tratamiento con FU para eritrodistesia palmar-plantar de grado 2 o mayor y reducir la dosis subsiguiente en un 20%. [6]
- Consultar los temas de UpToDate sobre las complicaciones cutáneas de los agentes convencionales.

Referencias: 1. https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=Hepatotoxicity

- Docetaxel no debe administrarse si la bilirrubina sérica está por encima del ULN, o si el AST y/o ALT >1.5 veces el ULN concomitante con AP >2.5 veces el ULN. [3] Para aumentos intraciclo de AST/ALT >2.5 pero ≤5 veces el ULN, y AP <2.5 veces el ULN o AST/ALT >1.5 a ≤5 veces el ULN y AP >2.5 a ≤5 veces el ULN, reducir docetaxel en un 20%. [3] Suspender docetaxel si AST/ALT >5 veces el ULN y/o AP >5 veces el ULN.

Cardiotoxicidad

- La cardiotoxicidad observada con FU incluye infarto/isquemia miocárdica, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios en el ECG y miocardiopatía. No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de toxicidad cardíaca, y el medicamento debe suspenderse. [6]

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos el 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un clínico capacitado en el uso de quimioterapia, quien debe usar juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

ALT: alanina aminotransferasa; ANC: recuento absoluto de neutrófilos; AP: fosfatasa alcalina; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; CBC: recuento sanguíneo completo; CYP3A4: citocromo P450 3A4; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; D5W: dextrosa al 5% en agua; ECG: electrocardiograma; G-CSF: factores estimulantes de colonias de granulocitos; IV: intravenoso; NS: solución salina normal; TLS: síndrome de lisis tumoral; ULN: límite superior de lo normal.

- Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

¶ Una lista de inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4 está disponible como una tabla separada en UpToDate. Las interacciones específicas pueden determinarse mediante el uso del programa de interacciones de medicamentos incluido en UpToDate.

Referencias:

1. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991.
2. Cisplatin injection, powder, lyophilized, for solution. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on March 10, 2011).
3. Docetaxel injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on March 15, 2022).NO_CONTENT_HERE# Regímenes de quimioterapia para el cáncer esofagogástrico avanzado: Docetaxel modificado, cisplatino y fluorouracilo (DCF modificado)[1]

Duración del ciclo: 14 días.

Medicamento	Dosis y vía	Administración	Días de administración
Docetaxel	40 mg/m ² IV	Diluir con 250 mL de SSN* a una concentración final de 0.3 a 0.74 mg/mL y administrar en 60 minutos.	Día 1
Leucovorina¶	400 mg/m ² IV	Diluir con 250 mL de D5W* y administrar en dos horas.	Día 1
Fluorouracilo (FU)	400 mg/m ² IV en bolo	Inyección IV lenta durante cinco minutos. Administrar inmediatamente después de la leucovorina.	Día 1
FU	2000 mg/m ² IV	Diluir con 500 a 1000 mL de D5W* y administrar mediante infusión continua durante 48 horas comenzando inmediatamente después del bolo de FU el día 1. Para acomodar una bomba ambulatoria para tratamiento ambulatorio, se puede administrar sin diluir (50 mg/mL) o la dosis total se puede diluir en 100 a 150 mL de SSN.*	Día 1
Cisplatino	40 mg/m ² IV	Diluir con 250 mL de SSN* y administrar en 60 minutos. No administrar con agujas o sets IV de aluminio.	Día 3

Consideraciones previas al tratamiento:

Hidratación

- Líquidos IV para establecer un flujo urinario de al menos 100 mL/hora durante al menos dos horas antes y dos horas después de la administración de cisplatino.
- Consulte los temas de UpToDate sobre nefrotoxicidad por cisplatino.

Riesgo de emesis

- Día 1 y 2: BAJO; Día 3: ALTO.
- Consulte los temas de UpToDate sobre la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en adultos.

SSN: *Solución salina normal* D5W: Dextrosa al 5% en agua# Profilaxis para reacciones a la infusión

- Premedicar con dexametasona antes de la administración de docetaxel.
- Consulte los temas de UpToDate sobre reacciones a la infusión a la quimioterapia sistémica.

Propiedades vesicantes/irritantes

- Docetaxel y cisplatino son irritantes pero pueden causar daño tisular significativo; evitar la extravasación.
- Consulte los temas de UpToDate sobre lesiones por extravasación de quimioterapia y otros vesicantes no antineoplásicos.

Profilaxis de infección

- La profilaxis primaria con G-CSF no está justificada (incidencia de fiebre neutropénica aproximadamente 7%[1]).

- Consulte los temas de UpToDate sobre el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes adultos con neutropenia inducida por quimioterapia y condiciones distintas a leucemia aguda, síndrome mielodisplásico y trasplante de células hematopoyéticas.

Ajuste de dosis para disfunción hepática o renal basal

- El enfoque óptimo para la terapia con cisplatino en pacientes con deterioro renal preexistente es desconocido. Los pacientes con creatinina sérica >1.5 mg/dL fueron excluidos del ensayo original.[1] No se debe administrar docetaxel a pacientes con bilirrubina sérica por encima del ULN o a aquellos con elevaciones de transaminasas >1.5 veces el ULN en conjunto con AP >2.5 veces el ULN.[2] Pueden ser necesarias dosis iniciales más bajas de FU para deterioro hepático severo.
- Consulte los temas de UpToDate sobre hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes citotóxicos convencionales; hepatotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con enfermedad hepática, agentes dirigidos molecularmente; y nefrotoxicidad por quimioterapia y modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal, agentes citotóxicos convencionales.

Ajuste de dosis para interacciones medicamentosas conocidas

- Se requiere precaución si se administra docetaxel con inhibidores fuertes de CYP3A4. Según la información de prescripción de los Estados Unidos, evite el uso de docetaxel con inhibidores fuertes de CYP3A4 (si es posible). Si no se puede evitar la terapia concomitante, monitoree de cerca la toxicidad y considere una reducción de dosis de docetaxel.[2] Las reducciones de dosis de docetaxel para terapias concomitantes deben individualizarse según factores del paciente (por ejemplo, estado funcional) y la intención de la terapia (es decir, curativa o paliativa).
- Consulte “Modificaciones de dosis sugeridas para toxicidad” a continuación.

Parámetros de monitoreo:

- Evaluar CBC con diferencial y recuento de plaquetas el día 1 antes de cada nuevo curso de tratamiento.
- Evaluar el panel metabólico básico, incluyendo creatinina y electrolitos, y pruebas de función hepática.## antes de cada nuevo ciclo de tratamiento.
- Monitorear neurotoxicidad, diarrea y retención de líquidos antes de cada ciclo de tratamiento.
- Monitorear la pérdida de audición antes de cada dosis de cisplatino; realizar audiometría según lo indicado clínicamente.
- Los pacientes con insuficiencia renal, hiperuricemia y tumores voluminosos están en riesgo de síndrome de lisis tumoral (TLS) y deben someterse a corrección de la deshidratación y reducción de los niveles altos de ácido úrico en suero antes de iniciar el tratamiento, y ser monitoreados de cerca para TLS durante y después del tratamiento.
- Consulte los temas de UpToDate sobre el síndrome de lisis tumoral.

Modificaciones de dosis sugeridas por toxicidad:

Mielotoxicidad

- Los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ciclos subsiguientes de DCF modificado hasta que los neutrófilos se recuperen a $\geq 1000/\text{microL}$ y las plaquetas se recuperen a $>75,000/\text{microL}$. Re-

ducir la dosis de docetaxel en 10 mg/m² para neutropenia febril, neutropenia de grado 3 o 4 o neutropenia durante ≥7 días, o recuento de plaquetas ≤75,000/microL el día del tratamiento.[1]

Nefrotoxicidad

- Retener cisplatino hasta que la creatinina sérica sea ≤2 mg/dL.[1,3] Reducir la dosis de cisplatino en 10 mg/m² para creatinina sérica de 1.8 o 1.9 mg/dL.

Neurotoxicidad

- La neuropatía generalmente se observa con dosis acumulativas de cisplatino >400 mg/m², aunque hay una variación interindividual marcada. El docetaxel también puede causar neuropatía sensorial y motora, cuya incidencia está relacionada con la dosis acumulativa. Los pacientes con neuropatía leve pueden continuar recibiendo dosis completas de cisplatino y docetaxel. Sin embargo, si la neuropatía interfiere con la función, el riesgo de neurotoxicidad potencialmente discapacitante debe sopesarse contra el beneficio del tratamiento continuo. El protocolo recomendó una reducción de 10 mg/m² en la dosis de cisplatino para ototoxicidad de grado 3 o 4 y una reducción de 10 mg/m² en la dosis de docetaxel para neuropatía periférica ≥2.[1]
- No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU después del desarrollo de encefalopatía hiperamonémica, síndrome cerebeloso agudo, confusión, desorientación, ataxia o alteraciones visuales; el medicamento debe suspenderse permanentemente.[4]

Toxicidad gastrointestinal

- Después de la resolución de la toxicidad, reducir las dosis de FU y leucovorina para diarrea o estomatitis de grado 3 o 4.[4] El protocolo sugirió una reducción inicial de la dosis de 400 a 300 mg/m² para la dosis en bolo de FU y leucovorina, y una reducción de 1000 a 800 mg/m² por día para el FU infusional.[1] Reducir la dosis de cisplatino en 10 mg/m² para náuseas o vómitos de grado 4 o náuseas de grado 3 durante >5 días.
- NOTA: La diarrea severa, mucositis y mielosupresión después de FU deben evaluar rápidamente la deficiencia de DPD.## Hepatotoxicidad
- Mantener docetaxel para bilirrubina de 1.5 a 2.0 mg/dL o bilirrubina total de una a dos veces el LSN, o para AST/ALT >5 veces el LSN, o AP >5 veces el LSN, o AST/ALT >2 pero ≤5 veces el LSN y AP >3 veces el LSN, o AST/ALT >1 a ≤2 veces el LSN y AP >5 veces el LSN. [1] Reducir la dosis de docetaxel en 10 mg/m² si AST/ALT >2 pero ≤5 veces el LSN y AP >1 pero ≤3 veces el LSN o AST/ALT >1 pero ≤2 veces el LSN y AP >3 pero ≤5 veces el LSN. [1]

Cardiotoxicidad

- La cardiotoxicidad observada con FU incluye infarto/isquemia miocárdica, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y miocardiopatía. No hay una dosis recomendada para la reanudación de la administración de FU tras el desarrollo de toxicidad cardíaca, y el fármaco debe ser discontinuado. [4]

Otra toxicidad

- Mantener la quimioterapia para cualquier otra toxicidad no hematológica de grado 3 a 4 (con excepción de anomalías electrolíticas de grado 3 o anemia de grado 3 no asociada con sangrado).

Si hay un cambio en el peso corporal de al menos 10%, las dosis deben recalcularse.

Esta tabla se proporciona como un ejemplo de cómo administrar este régimen; puede haber otros métodos aceptables. Este régimen debe ser administrado por un clínico capacitado en el uso de quimioterapia, quien

debe usar su juicio médico independiente en el contexto de circunstancias individuales para hacer ajustes, según sea necesario.

ALT: alanina aminotransferasa; AP: fosfatasa alcalina; AST: aspartato aminotransferasa; CBC: conteo sanguíneo completo; CYP3A4: citocromo P450 3A4; D5W: dextrosa al 5% en agua; DPD: dihidropirimidina deshidrogenasa; G-CSF: factores estimulantes de colonias de granulocitos; IV: intravenoso; NS: solución salina normal; TLS: síndrome de lisis tumoral; ULN: límite superior de lo normal.

- Las soluciones diluyentes no deben modificarse sin consultar una referencia detallada debido a posibles incompatibilidades.

¶ La dosis de leucovorina se da para la mezcla racémica d,l. [5] Use la mitad de la dosis para LEVOleucovorina (l-leucovorina).

Δ Una lista de inhibidores fuertes y moderados de CYP3A4 está disponible como una tabla separada en UpToDate. Las interacciones específicas pueden determinarse mediante el uso del programa de interacciones de medicamentos incluido en UpToDate.

Referencias:

1. Shah M, Janjigian YY, Stoller R, et al. Estudio multicéntrico fase II aleatorizado de Docetaxel modificado, Cisplatino y Fluorouracilo (DCF) versus DCF más soporte de factor de crecimiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico: Un estudio del Consorcio de Cáncer Gástrico de EE. UU. *J Clin Oncol* 2015; 33:3874.
2. Inyección de docetaxel. Información de prescripción de Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. (Disponible en https://www.upToDate.com/contents/initial-systemic-therapy-for...result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3)dailymed.nlm.nih.gov, accessed on March 15, 2022).
3. Cisplatin injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on December 14, 2011).
4. Fluorouracil injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on December 14, 2011).
5. Leucovorin calcium injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. (Available online at dailymed.nlm.nih.gov, accessed on December 14, 2011).

Graphic 79612 Version 35.0# Divulgaciones de los Contribuyentes

Harry H Yoon, MD, MHS

Subvención/Investigación/Soporte de Ensayos Clínicos: Amgen [terapéutica del cáncer y cáncer GI]; Bristol Myer Squibb [terapéutica del cáncer]; CARsgen Therapeutics [terapéutica del cáncer]; MacroGenics [terapéutica del cáncer]; Merck [terapéutica del cáncer]. Juntas Consultivas/Asesoras: ALX Oncology [terapéutica del cáncer]; Amgen [terapéutica del cáncer y cáncer GI]; Astellas [terapéutica del cáncer]; AstraZeneca [terapéutica del cáncer]; BeiGene [terapéutica del cáncer]; Bristol Myer Squibb [terapéutica del cáncer]; Daiichi Sankyo [terapéutica del cáncer]; Elevation Oncology [terapéutica del cáncer]; MacroGenics [terapéutica del cáncer]; Merck [terapéutica del cáncer]; Novartis [terapéutica del cáncer]; OncXerna [terapéutica del cáncer]; Zymeworks [terapéutica del cáncer]. Otro Interés Financiero: Astellas [proporcionó educación a los empleados de la empresa]. Todas las relaciones financieras relevantes han sido mitigadas.

Richard M Goldberg, MD

Propiedad de Acciones/Opciones: Compass Therapeutics [cáncer de tracto biliar y colorrectal]; Haystack Oncology [Genotipado – Relación financiera finalizada en 2023]. Juntas Consultivas/Asesoras: AbbVie [cánceres GI]; AdaptImmune [cáncer GI]; American Regent [cáncer colorrectal]; Artemida [cáncer GI]; AstraZeneca [cáncer GI]; Bayer [cáncer GI]; Compass Therapeutics [cáncer GI]; Focal Medical [cáncer GI]; G1 Therapeutics [cáncer GI]; GSK [cáncer colorrectal]; Innovative Cellular Therapeutics [cáncer colorrectal]; Inspira [cáncer colorrectal]; Merck [cáncer GI]; Modulation Therapeutics [linfoma]; Novartis [cáncer GI]; Quest

(anteriormente Haystack Oncology) [Genotipado de cualquier cáncer]; RIN Institute [cáncer GI]; Sorrento Therapeutics [cáncer GI]; Taiho [cáncer GI]; Takeda [cáncer GI]; Valar Laboratories [cáncer GI]. Otro Interés Financiero: Taiho [Testimonio experto en cáncer GI]. Todas las relaciones financieras relevantes han sido mitigadas.

Sonali M Shah, MD

No tiene ninguna relación financiera relevante con empresas inhabilitadas para divulgar.

Las divulgaciones de los contribuyentes son revisadas para detectar conflictos de interés por el grupo editorial. Cuando se encuentran, estos se abordan mediante un proceso de revisión de múltiples niveles y a través de requisitos para que se proporcionen referencias que respalden el contenido. Se requiere contenido adecuadamente referenciado de todos los autores y debe cumplir con los estándares de evidencia de UpToDate.

Política de conflicto de intereses

https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display