# Libro blanco del cáncer gástrico y de unión gastroesofágica en España

MAT-ES-ZOL-2024-00079

astellas

# Libro blanco del cáncer gástrico y de unión gastroesofágica en España

Fundación weber

astellas

Edita
© Fundación Weber
C/ Moreto 17, 5º Dcha.
28014, Madrid

Coordinación editorial:
weber@weber.org.es

ISBN: 978-84-126632-8-0
D.L.: M-12269-2024
DOI: https://doi.org/10.37666/L24-2024

Madrid, noviembre de 2024

# AUTORES


M.ª Belén Alonso Fernández
Servicio de Cuidados, Atención a la Cronicidad y Humanización
Instituto de Estudio de Ciencias de la Salud de Castilla y León (SACYL)

Virginia Arrazubi Arrula
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Navarra

Josep Maria Borràs Andrés
Catedrático de la Universidad de Barcelona

Laura Callejo González
Servicio de Cuidados, Atención a la Cronicidad y Humanización
Instituto de Estudio de Ciencias de la Salud de Castilla y León (SACYL)

Ana Clopés Estela
Direcció Área de medicamento de CatSalut

Enrique De Álava Casado
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Instituto de Biomedicina de Sevilla y Universidad de Sevilla

Angélica López-Angarita
Senior consultant, Health Outcomes Research, Weber

Teresa Martín Lorenzo
Deputy manager, Health Outcomes Research, Weber

Eva Martínez de Castro
Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

María Merino
Manager, Health Outcomes Research, Weber

Jaume Puig-Junoy
Distinguished Professor
Universitat Pompeu Fabra – Barcelona School of Management (UPF-BSM)

Nuria Quer Margall
Farmacia. Instituto Catalán de Oncología (ICO)

Fernando Rivera Herrero
Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Roberto Saldaña Navarro
Director de Innovación y Participación Ciudadana de EUPATI

Ruth Vera García
Servicio de Oncología Médica
Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología (ECO)

# ÍNDICE


PRÓLOGO 9

Capítulo 1 EL IMPACTO DEL CÁNCER GÁSTRICO Y LAS POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN DESDE UNA PERSPECTIVA DE CONTROL DEL CÁNCER 11
*Josep Maria Borràs Andrés*

Capítulo 2 EL CÁNCER GÁSTRICO: DEFINICIÓN Y ASPECTOS RELEVANTES 23
*Eva Martínez de Castro y Fernando Rivera Herrero*

Capítulo 3 EL MODELO ASISTENCIAL PARA EL ABORDAJE DEL CÁNCER GÁSTRICO EN ESPAÑA 47
*3.1. Ruth Vera García y Virginia Arrazubi Arrula* 47
*3.2. Ana Clopés Estela y Nuria Quer Margall* 61

Capítulo 4 LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL CÁNCER GÁSTRICO Y LAS NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS 73
*Enrique De Álava Casado*

Capítulo 5 LOS RESULTADOS EN SALUD Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO 85
*Angélica López-Angarita, Teresa Martín Lorenzo y María Merino*

Capítulo 6 LA CARGA ECONÓMICA DEL CÁNCER GÁSTRICO 97
*Jaume Puig-Junoy*

Capítulo 7 EL IMPACTO SOCIAL DEL CÁNCER GÁSTRICO 111
*Roberto Saldaña Navarro*

Capítulo 8 LA HUMANIZACIÓN EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO 125
*Laura Callejo González y M.ª Belén Alonso Fernández*

Capítulo 9 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 143
*Todos los autores*

LISTDO DE ABREVIATURAS 149

LISTADO DE FIGURAS 151

LISTADO DE TABLAS 151

# PRÓLOGO

La combinación de formar parte del Instituto de Salud Carlos III y ser oncólogo médico me ha permitido tener una posición muy privilegiada a la hora de observar la evolución de los diferentes aspectos que rodean a la oncología médica y cómo la investigación fundamental está impactando en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las personas con cáncer. Pero también he podido vislumbrar la complejidad estructural y cultural de la aplicación de todos esos avances a la realidad diaria de un sistema sanitario maduro y universal. En este caso, y teniendo como excusa la publicación de este libro sobre el cáncer gástrico, me van a permitir una breve reflexión sobre los mismos.

En esencia, este libro aborda los diferentes elementos clave que están sacudiendo los cimientos de nuestra forma de entender la asistencia y la evolución de esta a través de la investigación científica. Partimos del hecho de que el cáncer gástrico (CG) es uno de los tipos de cáncer más incidentes en todo el mundo. En particular, en España, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) estima que, en el año 2023, se diagnosticarán 6.932 nuevos casos de CG (7.º en incidencia) y se producirán 4.917 muertes por este cáncer (8.º en mortalidad).

Estas cifras representan un reto clave para la salud pública tanto por el impacto que genera sobre el sistema sanitario como por la posibilidad de actuar sobre muchos factores de riesgo. Entre todos ellos, los más conocidos son la infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, la dieta, el tabaquismo y la obesidad. De igual manera, existen factores genéticos que impactan directamente en la corrección del riesgo individual, pero, en cualquier caso, **la inespecificidad de los síntomas y las limitaciones tecnológicas para la instauración en nuestro medio de un programa formal de cribado terminan siendo las causas para que, en muchos casos, estos tumores se diagnostiquen en estadios avanzados donde la curación no es viable**.

Desde el punto de vista científico y tecnológico, tal y como se detalla en este libro, la oncología está viviendo una revolución diagnóstica y terapéutica producto de la traslación a la clínica de la intensa investigación fundamental que se ha realizado en los últimos 40 años sobre la biología del cáncer. El efecto sobre la realidad cotidiana de las personas enfermas es que se realiza un diagnóstico precoz en muchos casos, algunos tumores se pueden cartografiar desde el punto de vista genómico y, en ciertas ocasiones, se pueden realizar tratamientos dirigidos frente a ciertas dianas moleculares. En su aplicación al tratamiento del cáncer gástrico, surge la necesidad de contar con un equipo multidisciplinar en tanto que puede incluir especialistas en aparato digestivo, cirugía, anatomía patológica, radioterapia y/o tratamiento médico en función del estadio y las características biológicas del tumor. En los últimos años, la incorporación de terapias dirigidas frente a diferentes elementos moleculares clave de algunas variantes tumorales ha permitido un incremento muy significativo de la supervivencia global. Esta realidad multidisciplinar ya ha sido asumida e integrada organizativa y culturalmente dentro de nuestro sistema sanitario. Sin embargo, la llegada de nuevas modalidades de tratamiento obliga a la incorporación de una disección molecular de los diferentes tumores gástricos y, lo que es igualmente importante, del análisis evolutivo de sus características biológicas. Al fin y al cabo, la medicina personalizada de precisión aplicada a la oncología se sustenta, entre otras características, tanto en marcadores estáticos (invariables a lo largo de la evolución de la

enfermedad) como en marcadores dinámicos. Todo ello supone un reto clínico de primer orden. En definitiva, el cartografiado genómico y funcional de los tumores gástricos revela nuevas oportunidades de impacto por parte de la Ciencia traslacional. Por ejemplo, el desarrollo de las aplicaciones clínicas de la **proteómica y la metabolómica**, podrían ser claves en el análisis de la dinámica funcional de los tumores con una perspectiva evolutiva. La incorporación efectiva dentro de nuestro sistema sanitario revela la necesidad de entrenar, dotar presupuestariamente y convocar un sistema de acceso de nuevos profesionales sanitarios que, en los catálogos actuales, simplemente no existen.

A **nivel asistencial**, es importante combinar la sofisticación de este tipo de aproximaciones y los tratamientos derivados de las mismas con las necesidades concretas de cada persona enferma, que no siempre pivotan sobre la tecnología más puntera. En este sentido, el siguiente avance asistencial debería permitir alcanzar una atención equilibrada entre ambas aproximaciones, siempre dando por garantizada una excelencia clínica que permita el mejor tratamiento médico pues la incorporación de diferentes elementos que abordan los aspectos emocionales y/o sociales de las personas enfermas y sus familias, nunca puede ser a costa de poner en riesgo la calidad de la atención médica. Por otro lado, la incorporación del apoyo psicológico, la rehabilitación física, la educación sobre la enfermedad, así como la mitigación del impacto que esta patología tiene sobre la actividad cotidiana de las personas cuidadoras exigen cambios en la estructura asistencial que suponen un reto directivo añadido a la incorporación sostenible de la tecnología previamente indicada. Finalmente, el impacto económico-financiero de la enfermedad, tanto sobre el sistema sanitario como sobre las familias, no siempre se ha podido calcular con precisión. Múltiples estudios académicos han intentado abordar este aspecto, aunque todavía estamos lejos de poder disponer de modelos altamente fiables que nos ayuden a orientar las diferentes políticas que permitan mitigar este impacto. Probablemente, la **evaluación de los resultados en salud** en la gestión global del cáncer gástrico podría ser una ayuda adecuada para la toma de decisiones sanitarias con el objetivo de disponer de una visión general sobre estos. Es aquí donde el equilibrio entre resultados clínicos y centrados en el paciente pueden ser claves a la hora de establecer las diferentes dimensiones del impacto: clínico, social y económico-financiero. En consecuencia, es clave promover la investigación en servicios de salud y en resultados como herramienta de apoyo a la optimización de la atención sanitaria.

En resumen, esta obra plantea una visión crítica centrada en el diseño de una serie de acciones dirigidas a **abordar el cáncer gástrico de manera integral sin olvidar la complejidad que supondría su incorporación a un sistema sanitario maduro y universal como es el nuestro**. Se enfoca en la implementación de medidas preventivas y en el diagnóstico temprano, así como en mejoras en el tratamiento y la atención ofrecida a los pacientes. Se destaca la necesidad de continuar investigando en este campo para ampliar el conocimiento y mejorar las estrategias utilizadas contra esta enfermedad. Al fin y al cabo, una obra de obligada lectura para entender los retos a los que nos enfrentamos como sistema sanitario y científicos a la hora de hacer frente a una enfermedad de esta envergadura. A ningún lector se le escapará que, todo lo incluido aquí es aplicable a la mayoría de las enfermedades, oncológicas o no. Por tanto, estoy seguro de que servirá de reflexión e inspiración para lectores de otras disciplinas.

Cristóbal Belda Iniesta
*Director General del Instituto de Salud Carlos III 2021-2024*

CAPÍTULO 1

# El impacto del cáncer gástrico y las posibilidades de intervención desde una perspectiva de control del cáncer

Josep Maria Borràs Andrés
Catedrático de la Universidad de Barcelona

ÍNDICE

## 1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de estómago es un buen ejemplo de los cánceres sin proyección pública; lo que se ha denominado cánceres olvidados, a pesar de su relevante impacto mundial y su pobre pronóstico; lo cual es una medida de los retos que plantean este tipo de tumores.

En este primer capítulo, se revisará el **impacto del cáncer en el mundo y en España y** se analizarán **posibles vías de mejora del pronóstico**, en el marco de las estrategias de control de esta enfermedad de acuerdo con la definición del a Organización Mundial de la Salud (OMS)[1], que las definen como el **conjunto de estrategias** de efectividad demostrada **dirigidas a reducir la incidencia de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes e incrementar su supervivencia** mediante actividades preventivas, diagnósticas y terapéuticas que se integren en el *continuum* del cáncer.

## 1.2 IMPACTO DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO

En torno a 968.000 personas han sido diagnosticadas de cáncer de estómago **en el año 2022**, según las estimaciones del Observatorio Mundial del Cáncer (GCO) de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), esto lo sitúa en la **quinta posición por su frecuencia según el tipo de cáncer en el mundo**. En cuanto a la mortalidad, más de 660.000 pacientes murieron en ese mismo año[2].

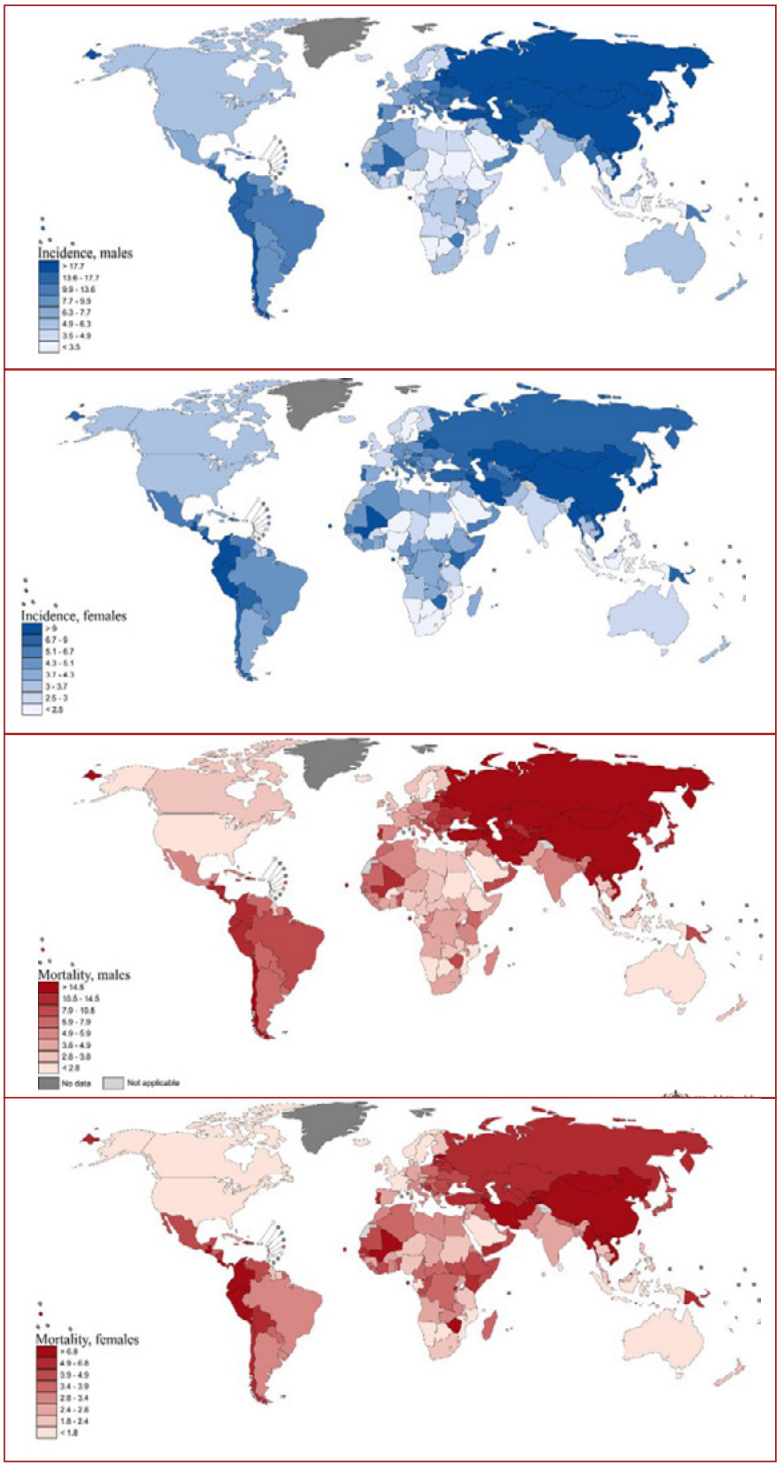
En la **Figura 1.1** se puede observar que la distribución de **la incidencia y de la mortalidad**, según el sexo, **es muy variable en el mundo**. La mayor frecuencia se observa en los países asiáticos (en los cuales se diagnóstica el 60 % de todo el cáncer de estómago mundial) y después en Latinoamérica, mientras que, en comparación, Europa, América del norte y Oceanía presentan incidencias muy bajas[2]. De hecho, excepto los países bálticos y en posiciones muy bajas, ningún país de la Unión Europea se encuentra entre los 25 primeros en frecuencia de este tumor. El cáncer de estómago presenta una **predominancia masculina con 2 de cada 3 tumores diagnosticados en los hombres** (**Figura 1.2**).

**FIGURA 1.1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO EN HOMBRES Y MUJERES EN 2020**

The bundaries and names shown and the designation used on this map do not imply the expresion of any opinion whatsevr on the part of the World Healt Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or its authorities, or concerning the delimitation of its fronties or bundries. Dolted and dashed lines on maps represent approximate border lines for whtch there may not vet be full agreement.

Data source: Globocan 2020
Maps production: CSU
World Health Organization

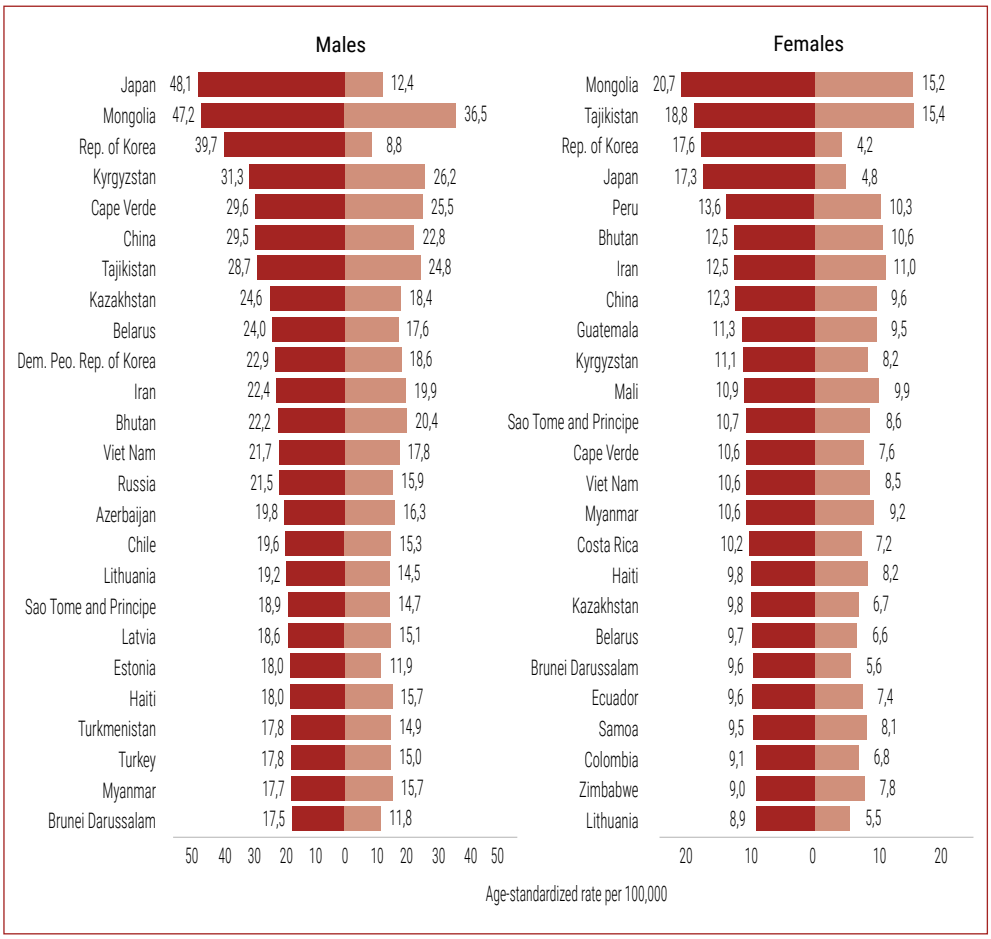
© WHO 2021. All rights reserved




**Nota:** Tasas ajustadas por edad según la población estándar, por 100.000 en hombres y mujeres.

**Fuente:** Morgan E, et al. EClinicalMedicine. 2022.

**FIGURA 1.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO EN LOS 25 PAÍSES DE MAYOR IMPACTO**




Nota: Tasas ajustadas por edad según la población estándar, por 100.000 en hombres y mujeres.

**Fuente:** Morgan E, et al. EClinicalMedicine. 2022.

La estimación de proyecciones de nuevos casos de cáncer en el 2040 según el IARC es pasar de 1,09 millones de nuevos casos en el 2020 a 1,77 millones en el 2040, solo teniendo en cuenta la evolución demográfica de la población (es decir, su incremento previsto y envejecimiento) mientras que la mortalidad ascendería a 1,27 millones de casos. Esta **tendencia de aumento puede verse afectada**, muy significativamente, **por mejoras de pronóstico de la enfermedad mediante avances en la terapia y en su aplicación efectiva**, especialmente en los países con mayor volumen de casos[2].

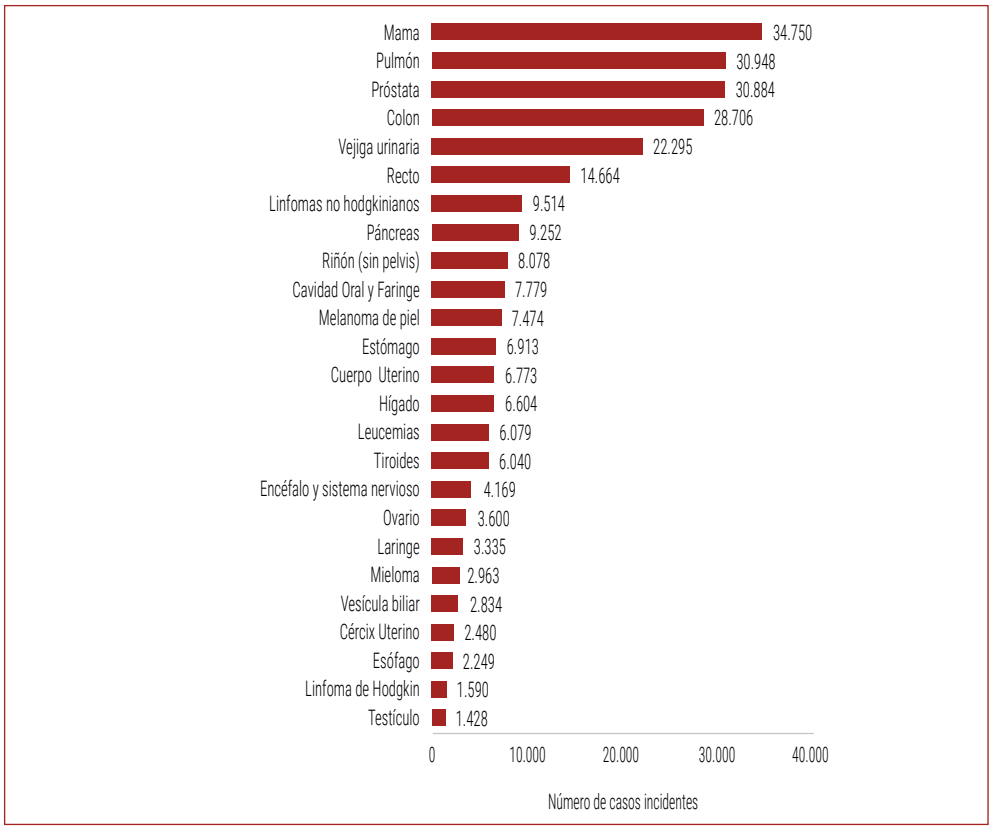
Cabe destacar que **el cáncer gástrico** (CG) **se suele dividir entre el localizado en el cardias o cerca del mismo (lo que se conoce como la unión gastroesofágica), y el que no presenta esta localización anatómica**. Es mucho **más frecuente el no localizado en el cardias pero muestra una tendencia marcada al descenso** en la incidencia en los países asiáticos. Este tipo de tumores **está** más **asociado a la infección por *Helicobacter pylori*, al consumo de tabaco y al consumo**

**elevado de sal**. En cambio, el tumor **localizado en la unión gastroesofágica muestra una tendencia creciente** en el mundo **y está asociado a la gastritis atrófica y al reflujo gastroesofágico**[3].

La **Figura 1.2** permite evaluar **la razón entre la incidencia y la mortalidad**. Se observa que **es mucho más elevada en países con menor desarrollo económico** o índice de desarrollo humano en relación con Japón o Corea del sur, lo que se explica por una mejor supervivencia en estos países. La supervivencia observada del cáncer de estómago lo sitúan entre los tumores de mal pronóstico. A los cinco años, en la Unión Europea la supervivencia es del 26 % mientras que en USA es del 31 %. Algunos países presentan mejores porcentajes como Corea, país en el cual este puede alcanzar el 60 %[4]. Obviamente, la principal explicación es el diagnóstico en estadios avanzados de la enfermedad en la mayoría de los países; cabe mencionar también que las diferencias entre países pueden estar afectadas por sesgos que influyan en los valores comparados.

En **España**, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) ha estimado que **se han diagnosticado 6.913 casos nuevos de cáncer en el año 2022** (**Figura 1.3**), lo que sitúa este cáncer en la **posición 12 en frecuencia**. La frecuencia **en hombres** (4.262 casos nuevos en 2022) es **muy superior a la de mujeres** (2.651 casos nuevos) y el **70 %** de los casos son **diagnosticados en mayores de 65 años**.

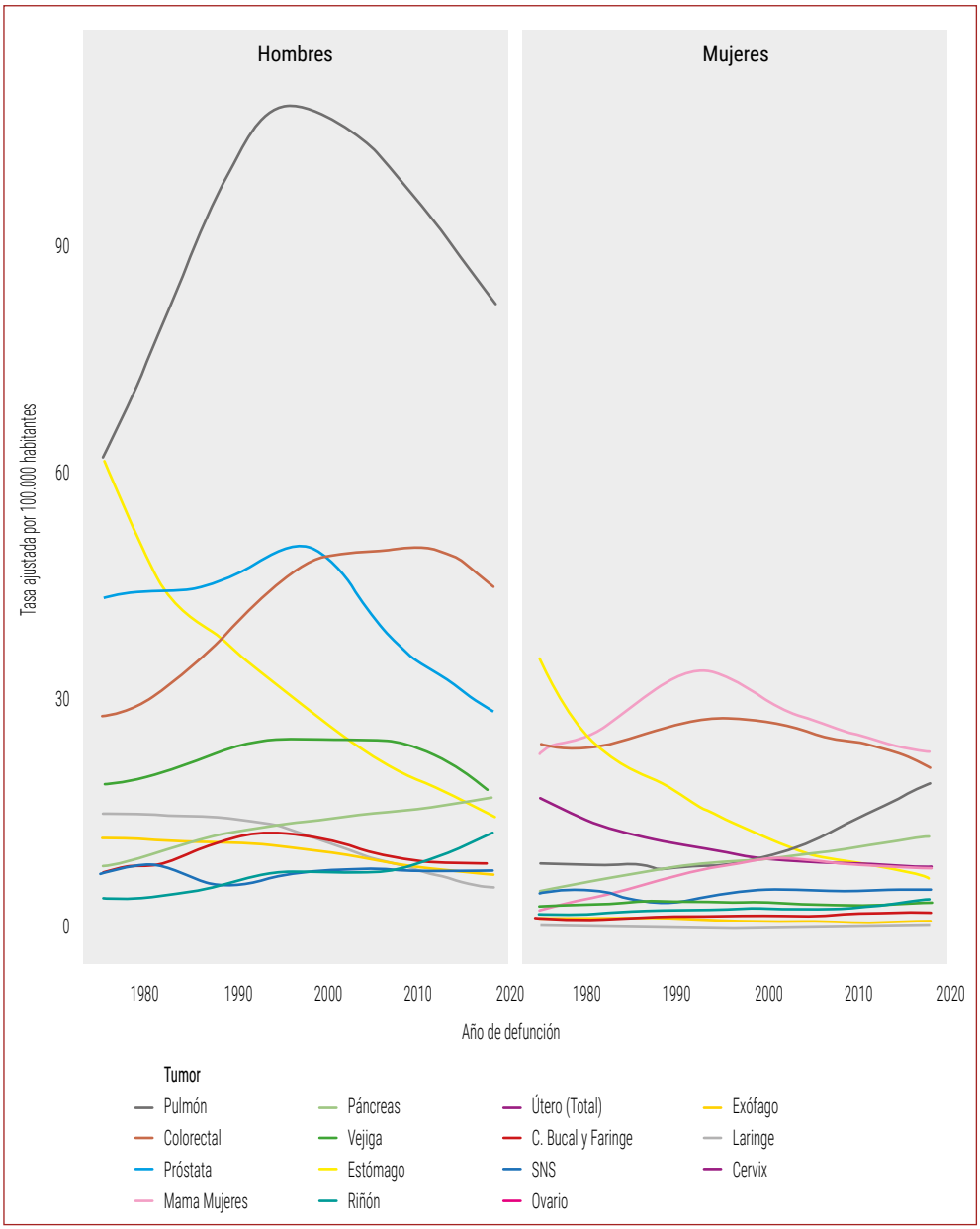
**FIGURA 1.3. INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA, SEGÚN TIPO DE TUMOR, AMBOS SEXOS**




**Fuente:** Red Española de Registros de Cáncer.

El descenso de la mortalidad del cáncer de estómago (en amarillo en la Figura 1.4) es muy notable y similar al observado en otros países europeos, constituyéndose en un contribuyente neto al control del cáncer en España. Dado el pobre pronóstico de este tumor, la tendencia observada de la mortalidad es un buen indicador de la tendencia de la incidencia.

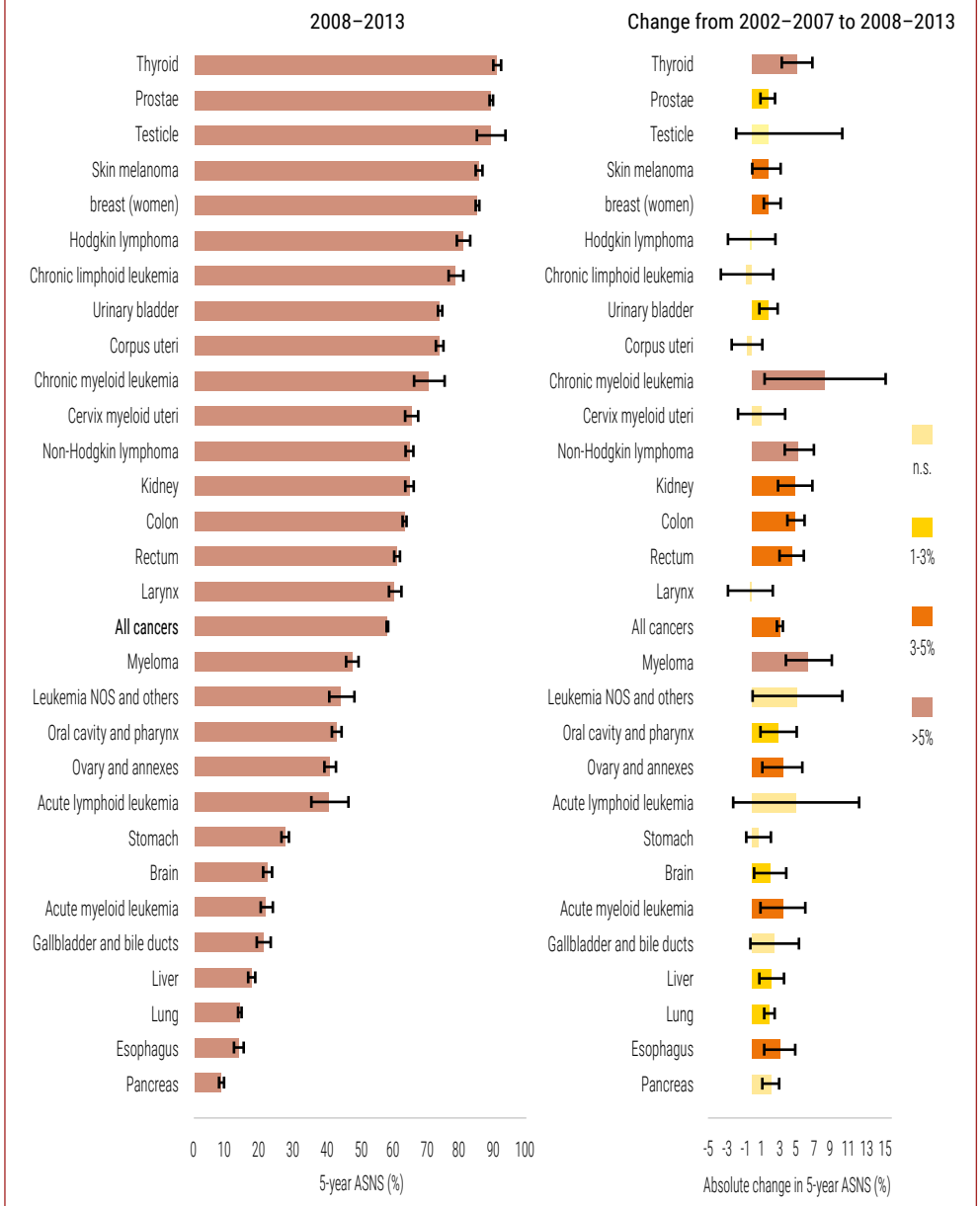
**FIGURA 1.4. TENDENCIAS DE MORTALIDAD DE LAS PRINCIPALES LOCALIZACIONES TUMORALES EN ESPAÑA**




**Fuente:** Departamento de Epidemiología de Enfermedades Crónicas. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII.

**En España, la supervivencia del cáncer de estómago se sitúa en el 28 %**[5], entre los tumores de peor pronóstico diagnosticados entre el 2008 y 2013 y seguidos hasta el final del 2015. **La tendencia observada es de una mejora muy discreta** si se compara con los diagnosticados en el quinquenio anterior.

**FIGURA 1.5. SUPERVIVENCIA NETA DE LOS PRINCIPALES CÁNCERES EN ESPAÑA Y SU TENDENCIA**




**Fuente:** Guevara M, et al. Cancers (Basel). 2022.

En resumen, este tumor tiene una **incidencia moderada en España** que lo sitúan en números muy alejados de los países asiáticos con mayor incidencia, **pero presenta una supervivencia muy pobre y una mejora muy limitada**.

### 1.3 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER GÁSTRICO: OPORTUNIDADES PREVENTIVAS

El **principal factor de riesgo** de este cáncer es la **infección por *Helicobacter pylori*** que explica el 87 % de los casos de **cáncer gástrico no-cardias**. La coinfección con el virus de Epstein-Barr (VEB) puede tener un rol etiológico en este tumor. La asociación con la úlcera gástrica estaba mediada por esta infección. El consumo elevado de sal ha sido un factor clásico, así como el consumo de alimentos preservados con métodos tradicionales, mientras que el consumo de frutas y verduras puede tener un rol protector[6].

El tumor **localizado en el cardias** no tiene una asociación con la infección con Helicobacter pylori, mientras que se ha encontrado **asociado con el reflujo gastro-esofágico y el consumo de tabaco**.

Otros factores que han demostrado una **asociación significativa** con los distintos tipos de cáncer gástrico son **la obesidad, el nivel socio económico y la pertenencia a determinados grupos étnicos** nativos en USA, Canadá, Latinoamérica o Asia[6].

Las oportunidades preventivas que se pueden concretar en este marco de factores de riesgo no son distintas de las establecidas para prevenir patologías oncológicas o crónicas clásicas, con la excepción destacada de la infección con *Helicobacter pylori*. De hecho, **la prevención del tabaquismo, del consumo de alcohol o el control del sobrepeso y la obesidad, así como una dieta equilibrada son aspectos clave para prevenir también el cáncer de estómago**. Por otro lado, la mejora de la preservación de los alimentos, evitando salazones y similares, es un factor muy relevante para explicar el descenso observado de la incidencia de este tumor.

Los **cambios en la infección de *Helicobacter pylori* pueden explicar** buena parte de **las tendencias observadas en el cáncer gástrico en las últimas décadas** además de los cambios en las técnicas de preservación de los alimentos del entorno. Existe un consenso sobre el tratamiento de la infección por Helicobacter pylori en España que va por la quinta revisión[7].

Este conjunto de acciones de prevención primaria es esencial para continuar con el descenso de la incidencia del cáncer de estómago en España.

Un aspecto complementario es la **detección de pacientes y familiares con alto riesgo de cáncer hereditario de estómago**. Estos se pueden beneficiar de la evaluación de presentar un riesgo elevado vinculado a la historia familiar mediante la identificación de **alteraciones genéticas**. Aquellos pacientes con síndrome de Lynch también pueden beneficiarse de consejo genético en relación con este tumor.

Finalmente, a pesar de los resultados positivos de los programas de **cribado de cáncer de estómago** en Corea del Sur o Japón, en términos de mayor proporción de pacientes en estados iniciales y mejor supervivencia, **no se recomienda en los países con baja incidencia como en España** o en Europa en general. Los motivos son la baja incidencia de la enfermedad, el eleva-

do coste del programa y el gran esfuerzo que supondría el cribado mediante endoscopia en el contexto epidemiológico de España.

### 1.4 EL CÁNCER DE ESTÓMAGO Y LA ORGANIZACIÓN SANITARIA

El Plan Europeo de Lucha contra el Cáncer, aprobado en febrero de 2021, plantea diferentes **medidas relevantes para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de estómago**. Cabe destacar que la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS)[8] aprobada en el mismo año, plantea medidas alineadas con el Plan Europeo por lo que comentaremos ambos conjuntamente.

En el ámbito del **diagnóstico**, el **acceso a los biomarcadores y marcadores de pronóstico** y/o predicción de la respuesta, además de los vinculados a la decisión terapéutica, son claves para definir un salto notable hacia una verdadera oncología de precisión que permita a acceder a los marcadores relevantes para el cáncer de estómago junto con el resto de los cánceres. La **elaboración del catálogo de biomarcadores disponible en el SNS** será un paso clave en esta línea que la Unión Europea destaca como clave para facilitar la personalización del tratamiento oncológico. Este paso ya se ha dado en países como Francia y Alemania y en varias comunidades autónomas de España. Disponer de este catálogo es un primer paso, pero debe ser seguido por su aplicación de forma equitativa en todo el SNS.

Junto a estos objetivos más vinculados a la organización, un segundo aspecto clave de los objetivos europeos es el que define que en el año 2030 el **90 % de los pacientes europeos deben ser tratados en Comprehensive Cáncer Centers** (CCC)[9]. Esta definición remarca la importancia que la Comisión Europea otorga a la especialización en determinados procesos diagnósticos y terapéuticos que se deben realizar en centros de referencia. Así mismo, estos centros de referencia deben establecer colaboraciones en forma de red asistencial en las cuales se promuevan **acuerdos entre centros para definir qué parte del proceso asistencial se debe realizar en cada nivel**. Cuando se habla de CCC se refiere al ámbito del cáncer en hospitales terciarios de referencia en España, en los cuales se centra el diagnóstico, el tratamiento especializado y buena parte de la investigación.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de estómago es de los procedimientos terapéuticos que se beneficia de un nivel razonable de especialización[10], junto con otros como la esofagectomía o la pancreatectomía. Ciertamente, el grado de concentración de este procedimiento debe ser establecido por cada servicio sanitario porque existen factores de accesibilidad y organización sanitaria que se deben valorar en cada territorio. No hay volúmenes mínimos que sean utilizables en todas las organizaciones sanitarias. Dicho esto, está claro que l**a concentración de terapias complejas es una opción organizativa** que ineludiblemente debería ser considerada en los próximos años para alinearse con las recomendaciones europeas[11].

Otro aspecto clave en este marco, y un reto necesario en España, es la necesidad de evaluar los resultados clínicos de los procedimientos quirúrgicos y médicos. **Valorar el grado de calidad asistencial ofertada** a los ciudadanos es un objetivo necesario que debe ser considerado en el SNS. La disponibilidad de datos asistenciales y de pronóstico en los servicios sanitarios es creciente desde el despliegue de la historia clínica electrónica. **La estrategia de Real Word Data debe ser una prioridad para evaluar los servicios oncológicos** y su desarrollo es clave para valorar resultados clínicos del cáncer de estómago, como se ha demostrado en otros tumores que pueden servir de modelo[12].

El Plan Europeo y la Estrategia en cáncer del SNS plantea **varios aspectos que son necesarios destacar**[13]:

- **Calidad de vida después del tratamiento**. La supervivencia de los pacientes afectados de cáncer de estómago es pobre, esto no debe ser un obstáculo para **revisar cuáles son las estrategias para mejorar la calidad de vida de estos pacientes cuando sobreviven al cáncer de estómago**.

- **Medida de resultados vinculados a la opción expresada por el paciente** (*Patient Reported Outcomes* [PROMs], *and Patient Reported Experience* [PREMs]). El cáncer de estómago, como todo cáncer de mal pronóstico, es un paradigma para evaluar la calidad de vida, la valoración de resultados clínicos y la experiencia asistencial de acuerdo con la opinión expresada directamente por el paciente. En estas patologías en que se suele combinar la multimorbilidad con progresos clínicos lentos y parciales, **la valoración de los pacientes es clave para una apropiada evaluación de los progresos asistenciales**.

## 1.5 COMENTARIO FINAL

El cáncer de estómago plantea varios **retos en el marco sanitario español**. De forma resumida se pueden mencionar los siguientes:

- A pesar de los progresos observados en el descenso de la incidencia y la mortalidad, este es un tumor que **mantiene un impacto relevante en la población** de España.

- El pobre pronóstico de este tumor y su diagnóstico en estadios avanzados plantea **retos de investigación y la necesidad de repensar cuáles pueden ser los cambios organizativos** para mejorarlo. Estos incluyen la necesidad de valorar la experiencia en el tratamiento de los nuevos pacientes, especialmente de aquellos con indicación quirúrgica con intención radical, que permita obtener los mejores resultados posibles.

- El **tratamiento adecuado de la infección por *Helicobacter pylori* y las medidas de prevención primaria** de efectividad demostrada continuaran contribuyendo a la reducción de la incidencia de este tumor de forma decisiva.

- Es necesario **implantar los mecanismos para identificar las alteraciones moleculares y los biomarcadores** que permitan **personalizar el tratamiento y mejorar el pronóstico vinculado** a la indicación más apropiada de la terapia farmacológica.

- **Evaluar los resultados clínicos**, tanto en variables clave como en la supervivencia, **y las medidas basadas en la percepción expresada por el paciente**.

Sin embargo, progresar en el conocimiento este tumor supone, además de la aplicación efectiva de estas medidas, **continuar con la investigación básica, traslacional, clínica y epidemiológica con el objetivo de mejorar la efectividad de las estrategias preventivas y terapéuticas**.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all [Internet]. World Health Organization; 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745.
2. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. EClinicalMedicine. 2022 Apr 21;47:101404.
3. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. Curr Gastroenterol Rep. 2017 Aug;19(8):36.
4. The International Agency for Research on Cancer (IARC) [Internet]. Global Cancer Observatory. Disponible en: http://gco.iarc.fr
5. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque MD, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). Cancers (Basel). 2022 May 15;14(10):2441.
6. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Prz Gastroenterol. 2019;14(1):26-38.
7. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol. 2022 May;45(5):392-417.
8. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf
9. Europe's Beating Cancer Plan [Internet]. Brussels: European Commission; 2021. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf
10. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):115-24.
11. Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS [Internet]. Ministerio de Sanidad. Disponible en:https://cgen.sanidad.gob.es
12. Guarga L, Paco N, Vela E, Clèries M, Corral J, Delgadillo J, et al. Changes in Treatment Patterns and Costs for Lung Cancer Have Not Resulted in Relevant Improvements in Survival: A Population-Based Observational Study in Catalonia. Cancers (Basel). 2022 Nov 24;14(23):5791.
13. Estrategia en cáncer del SNS [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_EN_CANCER_DEL_SNS.pdf

CAPÍTULO 2

# El cáncer gástrico: definición y aspectos relevantes

**Eva Martínez de Castro y Fernando Rivera Herrero**
Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

ÍNDICE

## 2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Según datos de la SEOM[1], se estima que, **en España en el año 2023, se diagnosticarán 6.932 nuevos casos de CG (7.º en incidencia) y se producirán 4.917 muertes** por este cáncer (**8.º en mortalidad**), lo que lo sitúa como un problema de salud en nuestro país de gran envergadura.

En los últimos años, se está produciendo un **aumento en la incidencia de los adenocarcinomas distales esofágicos y de la unión gastroesofágica** (UGE), probablemente relacionado con modificaciones en los hábitos de vida, y un aumento de incidencia del esófago de Barret y la obesidad[2].

La incidencia aumenta con la edad, la mayor parte de los casos se presenta por encima de los 65 años. Es más frecuente en el varón (relación 2:1), y en asiáticos, población negra e hispanos, siendo su incidencia menor en población caucásica[2].

## 2.2 FACTORES PREDISPONENTES[3,4]

Los factores predisponentes se recogen en la **Tabla 2.1.**

**TABLA 2.1. FACTORES PREDISPONENTES**

| FACTORES PREDISPONENTES |
|---|
| Alimentos en salazón |
| Ahumados |
| Carne procesada |
| Alimentos con alto contenido en nitritos |
| Tabaco |
| Helicobacter pylori |
| Contacto con químicos |
| Nivel socioeconómico bajo |

**Fuente:** elaboración propia.

## 2.3 DIAGNÓSTICO

Los síntomas suelen ser inespecíficos, lo que hace que, en muchas ocasiones, se diagnostiquen en etapas avanzadas. **El síntoma más frecuente es la pérdida de peso, seguido del dolor abdominal, nauseas e hiporexia**[5].

Los **síndromes paraneoplásicos** son **poco frecuentes** pero característicos (*acantosis nigrans*, dermatomiositis, eritema circinado o *gyratum*, pénfigo, etc.).

**Para un correcto diagnóstico y estadificación** además de la **historia clínica** y el **examen físico** exhaustivos, son necesarios **estudios analíticos** que confirmen una adecuada función renal y hepática, así como la medida de los niveles de hemoglobina con el fin de evaluar el estado de anemia en el contexto de una neoplasia con alto riesgo de sangrado. En un riguroso estudio anatomo-patológico es también esencial **la gastroscopia con toma de biopsias**, así como una **tomografía computerizada** (TC) para evaluar la extensión tumoral. En ocasiones también se realiza **ecoendoscopia y laparoscopia diagnóstica** con el fin de confirmar el estadiaje[5,6].

Los síndromes hereditarios que con más frecuencia presentan cáncer gástrico como forma de presentación se describen en la Tabla 2.2[7].

**TABLA 2.2. SÍNDROMES HEREDITARIOS QUE INCLUYEN CÁNCER GÁSTRICO**

| SÍNDROMES HEREDITARIOS QUE INCLUYEN CG |
|---|
| Cáncer gástrico hereditario difuso |
| Síndrome de Lynch |
| Síndrome de Peutz Jeghers |
| Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario |
| Poliposis adenomatosa |

**Fuente:** adaptado de Kim W, et al. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2022.

## 2.4 ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

La estirpe más frecuente de neoplasia gástrica identificada es la de origen epitelial, siendo el adenocarcinoma la histología más frecuentemente diagnosticada.

Otras variantes epiteliales son el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma escamoso, el indiferenciado, el endocrino exocrino mixto, el de células pequeña, el embrionario, el coriocarcinoma y el adenocarcinoma hepatoide entre otras. Otros tumores de estirpe no epitelial que pueden identificarse en el estómago son los linfomas o tumores del estroma gastrointestinal (GIST)[8].

Para el correcto abordaje del CG se hace necesario que el estudio anatomo-patológico incluya datos en referencia a la clasificación histológica, ya sea la de la OMS, o la de Lauren, así como determinadas alteraciones moleculares que, a continuación, se describen[8].

**TABLA 2.3. CLASIFICACIÓN DE LAUREN**

| CLASIFICACIÓN DE LAUREN | DIFUSO | INTESTINAL |
|---|---|---|
| Incidencia | 50 % (en aumento) | 35 % (en descenso) |
| Epidemiología | Más frecuente en mujeres jóvenes | Más frecuente en varones de edad avanzada |
| Localización | Cardias y fundus | Cuerpo y antro |
| Alteraciones genéticas asociadas | *c- Met, k-Sam, diploide* | *HER2/neu, aneuploide* |
| Histología | Anillo de sello, poco diferenciado | |
| Sin lesión premaligna | Glandular, bien diferenciado. | |
| Lesión premaligna | | |
| Pronóstico | Peor | |

**Fuente:** elaboración propia.

La sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en CG se evalúa mediante inmunohistoquímica (IHQ), considerándose su positividad en caso de presencia de 3 cruces en IHQ o 2 cruces con inmunofluorescencia (*fluorescence in situ hybridation* [FISH]) positiva. La sobreexpresión y amplificación de HER2 es variable en función del

**subtipo, del grado de diferenciación y de la localización**. De tal forma que es más frecuente en el subtipo intestinal, en los tumores mejor diferenciados y en los de localización en la UGE7. HER2 resulta de utilidad para el empleo de trastuzumab en el contexto de enfermedad avanzada, en base a los resultados del estudio ToGA[9].

Disponer de la IHQ de proteínas reparadoras y el puntaje combinado positivo (*combined positive score* [CPS]) puede resultar de utilidad en el caso de plantearse un tratamiento con inmunoterapia, como se verá a lo largo del capítulo[8]. En la actualidad, también existe el potencial de aplicar la determinación de CLDN18.2, FGFR2b y/o algún otro biomarcador incipiente adicional[10].

## 2.5 ESTADIFICACIÓN

La clasificación por estadios más empleada es el **sistema TNM de la *American Joint Committee on Cancer*** (AJCC), en el año 2018 entró en vigor la octava edición. Este sistema tiene en cuenta: el **grado de afectación de la pared** (T), la **afectación de ganglios locorregionales** (N) y la presencia de metástasis a **distancia** (M)[11]. Ver **Tabla 2.4**[12].

**TABLA 2.4. SISTEMA TNM**

| T (INVASIÓN DE LA PARED) | N (GANGLIOS) | | | | | M (PRESENCIA DE METÁSTASIS) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N0 (0) | N1 (1-3) | N2 (3-6) | N3A (7-15) | N3B >15 | |
| Tis (in situ) | 0 | - | - | - | - | - |
| T1 (lámina propia) | IA | IB | IIA | IIB | IIIB | 0 |
| T2 (muscularis propia) | IB | IIA | IIB | IIIA | IIIB | 0 |
| T3 (serosa) | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIC | 0 |
| T4a (peritoneo visceral) | IIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC | 0 |
| T4b (estructuras adyacentes) | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC | IIIC | 0 |

**Fuente:** Adaptado de Sano T, et al. Gastric Cancer. 2017.

La presencia de metástasis a distancia, independientemente de la T y de la N, se cataloga como un estadio IV.

## 2.6 CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER GÁSTRICO

La red de investigación The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) propuso, en el año 2014, una **nueva clasificación basada en las características moleculares del CG**. Se identifican 4 grupos[11,13]:

- **Grupo 1.** Caracterizado por: virus Epstein-Barr positivo (VEB+) con mutaciones de PIK-3CA, ARID1A y BCOR, hipermetilación del ADN (CDKN2) y amplificación de JAK2, PD-L1 y PD-L2. Supone el 10 % de los tumores gástricos y con localización preferente en fundus y cuerpo.

- **Grupo 2.** Caracterizado por inestabilidad de microsatélites (MSI) y elevada tasa de mutaciones que afecta a genes como PIK3CA, ErbB3, HER2 y EGFR e hipermetilación de MLH1. Supone el 20 % de los tumores gástricos con predilección por la localización distal.

- **Grupo 3.** Caracterizados por la inestabilidad cromosómica (*chromosomal instability* [CIN]), mutaciones de p53, aneuploidía y amplificación de receptores tirosinquinasa como *vascular endotelial growth factor* A (VEGFA) y de mediadores del ciclo celular (CCNE1, CCND1 y CDK6). Supone el 50 % de los tumores gástricos y la localización preferente es en la UGE.

- **Grupo 4.** Caracterizado por la estabilidad genómica (*genomically stable* [GS]). Frecuente la mutación somática en CDH1 y mutaciones en genes RHO. Supone el 20 % de los tumores gástricos, siendo más frecuente en el subtipo difuso de Lauren.

## 2.7 TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Una da las primeras premisas para tener en cuenta en el tratamiento del CG es que **el manejo en equipos multidisciplinares es fundamental** con el fin de aportar el mejor tratamiento y en las mejores condiciones disponibles.

Aproximadamente el 30 % de los pacientes debutan con metástasis. El 30 % lo hacen como enfermedad localizada (T1-2 N0), sin embargo, en su mayoría se diagnostican como localmente avanzados (T3-4 +/- N positivos) y precisarán de estrategias multimodales para su tratamiento. Un 40 % serán resecables y en torno al 60 % de los tumores que son resecados recaerán a lo largo de la evolución de la enfermedad. Así pues, en conjunto, aproximadamente el 84 % de los pacientes pasarán por estadíos avanzados en algún momento de su enfermedad[14].

### 2.7.1 Tratamiento de la enfermedad localizada

Los tumores *in situ* (Tis) se resecan habitualmente de forma endoscópica.

En el resto de los tumores, la cirugía es la estrategia de tratamiento con intención curativa por excelencia para estadios IB en adelante[5,6].

En tumores (T1 N0 M0), estadio IA es posible valorar la resección endoscópica siempre y cuando nos encontremos con tumores bien-moderadamente diferenciados, con un tamaño no superior a 2 cm, confinados a la mucosa, sin ulceración, histología enteroide, sin evidencia de afectación ganglionar o infiltración linfovascular y con márgenes libres, ya que el riesgo de afectación ganglionar en estos casos es prácticamente nulo. El resto de los tumores T1 requieren cirugía[5].

En tumores con estadio IB a III la cirugía es mandatorio, ya sea gastrectomía radical o subtotal, siempre y cuando sea posible asegurar márgenes oncológicos. La extensión de la disección ganglionar es un aspecto ampliamente debatido. Se recomienda la resección de al menos 15 ganglios para considerar una adecuada disección[5].

### 2.7.2 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada

El tratamiento fundamental del adenocarcinoma gástrico resecable es la cirugía, pero en nuestro medio apenas en el 50 % de los casos se logra hacer una R0 y cuando la enfermedad es localmente avanzada (pT3-4 o pN+) la supervivencia a largo plazo es solo de un 30 %. Estos resultados se han intentado mejorar añadiendo diferentes tratamientos complementarios.

**Existen actualmente tres abordajes terapéuticos** que, en estudios distintos, han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con tumores resecables:

a. **Papel de la quimioterapia (QT) adyuvante.** Varios estudios de fase III han evaluado el papel de la QT tras la cirugía, con resultados discordantes. Se han publicado varios metaanálisis[15] que sugieren un discreto aumento en supervivencia. En pacientes asiáticos, un estudio Fase III con S1 demostró un claro beneficio en términos de supervivencia[16]. Paralelamente, el estudio CLASICS realizado también en población asiática, puso de manifiesto un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en la supervivencia global (SG) con un esquema basado en capecitabina y oxaliplatino (XELOX)[17]. Estos hallazgos han posicionado la adyuvancia con QT como una estrategia estándar de tratamiento en el ámbito asiático.

b. **Papel de la quimio-radioterapia (QRT) adyuvante.** El estudio americano INT 0116[18] comparó la cirugía sola con la adición de QRT tras la cirugía reglada, y puso de manifiesto un aumento de la supervivencia gracias a un mejor control local. Posteriormente, el estudio de fase III CALGB 80101 demostró que cambiar el régimen de QT, 5-fluorouracilo (5FU) bolus-Leucovorin por epirrubicina, cisplatino y 5FU (ECF) no mejoraba la SLE ni la SG[19]. En el estudio de fase III ARTIST realizado en Corea, el añadir radioterapia (RT) a cisplatino-capecitabina como tratamiento adyuvante mostró una tendencia que no alcanzó significación estadística hacia una mejor SLE, sin verse diferencias en supervivencia, si bien en un análisis de subgrupos parecía que el beneficio podía ser más claro en el subgrupo de pacientes con tipo histológico intestinal y en los que presentaban afectación ganglionar tras la cirugía[20]. Sin embargo, el ARTIST 2[21], que incluyó solo tumores con ganglios positivos en la pieza quirúrgica, no identificó mejoría en la SLE ni en la SG cuando se añadió RT a la QT postoperatoria (con S1 y oxaliplatino).

c. **Papel de la QT perioperatoria.** En dos estudios europeos MAGIC[22] y FFCD-9703[23], que compararon la QT perioperatoria con cirugía sola, se aumentó la supervivencia gracias a un mejor control local y también a un mejor control sistémico. En el estudio fase III FLOT-4[24], el esquema FLOT perioperatorio, que incluye una combinación de 5 fluoruracilo, oxaliplatino y docetaxel, fue claramente superior en SLE y SG al esquema que incluye epirrubicina, cisplatino y 5 fluoruracilo o capecitabina (ECF/X) perioperatorio y se puede considerar, hoy en día, el estándar de tratamiento, siendo la estrategia terapéutica más establecida en el ámbito europeo.

El estudio holandés CRITICS ha explorado si añadir RT tras la cirugía le aporta algo a la QT perioperatoria[25], y globalmente no se observaron diferencias ni en SLE ni en SG, aunque quizás el estudio de subgrupos pueda aportar más datos.

**Estas tres opciones no han sido directamente comparadas entre sí y, en principio, las tres podrían ser válidas**. Sin embargo, **la opción más aceptada** varía según la zona geográfica: en USA, la QRT postoperatoria (aunque hay un ascenso de la QT perioperatoria), **en Europa, la QT perioperatoria** y en Japón la QT postoperatoria (con fluoropirimidinas orales o con XELOX).

### 2.7.3 Tratamiento del adenocarcinoma de la UGE resecable

Los adenocarcinomas de la UGE se han venido incluyendo en series y ensayos clínicos tanto de cáncer de esófago como de CG por lo que se les puede aplicar los estándares de ambas loca-

lizaciones. **En estos tumores serían válidas las tres opciones de tratamiento complementario aceptadas en el CG y, además**, si se asimilan a los cánceres de esófago, **habría que considerar un cuarto escenario en el contexto adyuvante, la QRT preoperatoria**.

El estudio de fase III POET[26] comparó la QT preoperatoria con la QRT preoperatoria en adenocarcinomas de la UGE. El objetivo principal era la SG y se observó una tendencia que no alcanzó la significación estadística hacia un aumento en la misma en el brazo con QRT (SV a 3 años: 47 % vs 27 %, $p$ = 0,07), sucediendo lo mismo con el control local (CL; 3 años: 76 % vs 59 %, $p$ = 0,06). Una crítica al POET es que en el brazo sin RT se usó QT solo preoperatoria, y no perioperatoria, opción que, como ya se comentó anteriormente, tiende a ser la más aceptada en la actualidad.

El estudio de fase III Neo-AEGIS ha comparado la QRT preoperatoria con la QT perioperatoria (ECX o FLOT) en 362 pacientes con adenocarcinoma de la UGE resecable y ha visto equivalencia en términos de supervivencia[27].

### Papel de los antiHER2 y de la inmunoterapia en cáncer esofagogástrico resecable

Es interesante explorar (dados los resultados en enfermedad avanzada en el estudio ToGA[9]), **qué puede aportar trastuzumab como tratamiento complementario en pacientes con adenocarcinomas gástricos o de UGE resecables**. En este sentido se han publicado los resultados de un estudio español, el estudio de fase II NEOXH que ha incluido 36 pacientes con tumores resecables HER2 positivos y los ha tratado con capecitabina-oxaliplatino y trastuzumab perioperatorio, observándose una tasa de respuestas completas patológicas una SLE y un SG prometedoras[28]. En la misma línea también se han comunicado datos de eficacia prometedores en el estudio de fase II AIO-STO 0310 que ha explorado el papel de la adición de trastuzumab al esquema FLOT perioperatorio en CG HER2 positivo resecable[29]. De forma paralela, se comunicaron en ASCO 2020 los resultados del estudio de fase II randomizado alemán PETRARCA[30] que comparó FLOT perioperatorio con FLOT asociado a trastuzumab y pertuzumab perioperatorio. Se cerró la inclusión con solo 81 pacientes incluidos (por los resultados negativos del JACOB en enfermedad avanzada) y pese al pequeño tamaño muestral se vieron datos claramente a favor de la combinación, tanto en respuesta patológica, SLE y en SG, sin embargo, estos datos debieran ser confirmados en un estudio fase III.

En 2020 se notificaron los resultados de un estudio de fase III, el RTOG 1010[31], que evalúa la combinación de trastuzumab con QRT (carboplatino-taxol) preoperatoria en adenocarcinoma esofágico o de la UGE HER2 positivo resecable, siendo los resultados en este caso negativos.

En cuanto a la **inmunoterapia**, se comunicaron en 2020 los resultados del estudio fase III KN-577 en el que nivolumab adyuvante mejoraba la SLE en pacientes con cáncer esofágico resecable tras QRT (con resección completa, pero con enfermedad residual patológica en la pieza). Este beneficio se daba independientemente de la histología (epidermoide vs adenocarcinoma) pero era más dudoso en los adenocarcinomas de la UGE que en los tumores del resto del esófago, lo que ha llevado a la indicación en este ámbito por las diferentes agencias regulatorias[32].

**Hay estudios de fase III en marcha explorando el papel de la inmunoterapia en cáncer esofagogástrico resecable, bien añadida a la QRT pre o postoperatoria, o a la QRT radical** (es el caso del durvalumab en el estudio KUNLUN), bien añadida a la QT adyuvante (nivolumab en el estudio ONO-4538-38) o a la QT perioperatoria (atezolizumab, en el estudio DANTE; pembrolizumab en el KN-585; avelumab en el ICONIC; durvalumab en el MATTERHORN, entre otros).

Es relevante investigar por separado la **utilidad de la inmunoterapia en el subgrupo de pacientes con MSI**. Este subgrupo constituye el 6-10 % de los adenocarcinomas gástricos resecables, no parece beneficiarse de la QT pre ni perioperatoria, y estos pacientes podrían beneficiarse más de un tratamiento con inmunoterapia. En este sentido se ha comunicado recientemente un estudio de fase II, el NEONIPIGA[33], en el que se trataron 32 pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable MSI/MMRD (deficiencia genes reparadores del ADN) con nivolumab e ipilimumab de forma preoperatoria, observándose un 58 % de respuestas completas patológicas con una muy prometedora SLE y SG. Estos resultados no solo sugieren un **posible papel de la inmunoterapia como tratamiento complementario a la cirugía** en este subgrupo de pacientes, sino que también **abre la puerta a investigar**, en este contexto, **la posible preservación de órgano**, de forma paralela a lo que está ocurriendo en pacientes con cáncer de recto e inestabilidad de microsatélites.

Es **esencial incorporar el estudio de biomarcadores en este desarrollo de las nuevas dianas y de la inmunoterapia en cáncer esofagogástrico resecable**.

### 2.7.4. Tratamiento de la enfermedad avanzada

Varios estudios randomizados y un metaanálisis34, que compararon la QT paliativa frente al mejor tratamiento de soporte (BSC), han demostrado que la **QT aumenta la supervivencia mediana** (3-4 vs 7-10 meses) **y mejora la calidad de vida de los pacientes con CG avanzado**.

#### 2.7.4.1. Primera línea

**QT basada en cisplatino**

A finales de los años noventa se demostró que los regímenes basados en cisplatino eran superiores a otros esquemas clásicos sin cisplatino. **Tanto cisplatino-5 fluoruracilo** (CF) **como epirrubicina, cisplatino y 5 fluoruracilo** (ECF), **se convirtieron en regímenes de referencia y no existen estudios aleatorizados que los comparen directamente**. Aunque estos esquemas producen tasas de respuesta del 20-40 %, estas son de escasa duración con medianas de tiempo hasta la progresión (TTP) en torno a 4-5 meses, siendo excepcionales las respuestas completas (~5 %), y con una mediana de supervivencia de solo 7-10 meses[35]. **El beneficio está** generalmente **limitado a los pacientes con buen estado general y debe ser ponderado frente a la no despreciable toxicidad e incomodidad asociada al régimen**.

**QT basada en docetaxel**

**En el estudio fase III V-325**[36], se comparó docetaxel, cisplatino, 5FU (DCF) frente a CF. El estudio fue positivo en TTP (mediana 5,6 vs 3,7 meses) y **DCF también fue significativamente superior en SG y tasa de respuesta** (TR). La neutropenia grado 3-4, la neutropenia febril y la diarrea fueron más frecuentes con DCF, aunque la neutropenia febril del DCF disminuyó del 30 al 12 % con la administración profiláctica de factores estimulantes de colonias.

**QT basada en oxaliplatino**

**El estudio REAL2**[37] comparó 4 esquemas diferentes de QT, sustituyendo el cisplatino por oxaliplatino y el 5FU por capecitabina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas

en la tasa de respuestas, ni en la supervivencia libre de progresión (SLP), pero el esquema epirrubicina, oxaliplatino, capecitabina (EOX) fue superior a ECF en SG (11,2 vs 9,9 meses, $p = 0{,}02$).

En otro estudio de fase III[38], se randomizaron 220 pacientes a recibir 5FU/LV y cisplatino (FLC) o 5FU/LV y oxaliplatino (FLO). Se observó una tendencia hacia una mejor SLP en el grupo de oxaliplatino (mediana 5,8 vs 3,9 meses, $p = 0{,}07$). El esquema FLO fue también superior en tasa de respuesta (34 % vs 25 %) con un perfil de tolerancia más favorable.

### Fluoropirimidinas orales

En el estudio REAL2 no se observó inferioridad al sustituir 5FU por capecitabina[37]. En otro estudio fase III[39] de no-inferioridad (objetivo primario SLP), se incluyeron 316 pacientes con adenocarcinoma gástrico metastático que se randomizaron a recibir cisplatino y capecitabina (XP) o CF. El régimen XP fue claramente no inferior a CF, con una mediana de SLP de 5,6 y 5 meses, respectivamente. Además, XP mejoró la mediana de SG (10,5 vs 9,3 meses) y la tasa de respuesta (41 vs 29 %), y tuvo un perfil de seguridad similar a excepción del síndrome mano-pie que fue más frecuente en el brazo XP (22 %) que en el brazo CF (4 %). Un metaanálisis[40] agrupa este último estudio con el REAL2 y concluye que al sustituir el 5FU por capecitabina aumenta la supervivencia (HR: 0,87, $p = 0{,}02$) así como la tasa de respuestas (OR: 1,38, $p = 0{,}006$).

El estudio fase III randomizado FLAGS[41] comparó la combinación de cisplatino y S1 frente a un brazo control de CF. En términos de eficacia la combinación demostró su no inferioridad frente al comparador, siendo más ventajosa en términos de adherencia y toxicidad. Por ello, la European Medicines Agency (EMA) emitió en diciembre 2010 una opinión favorable a su comercialización en Europa con esta indicación.

### Combinaciones con irinotecán y fluoropirimidinas

La combinación de irinotecán/5FU/LV (FOLFIRI, IF) ha sido comparada en dos estudios de fase III con combinaciones con cisplatino y 5FU con resultados similares en cuanto a eficacia y menor toxicidad, por lo que se pueden considerar también una alternativa[42,43].

### Nuevas dianas

Se conoce cada vez más la biología del CG y según un estudio de caracterización molecular, existen cuatro subtipos de CG, como se vio con anterioridad[11]. Estos cuatro subtipos moleculares se asocian a características clínicas diferentes y seguramente en el futuro se estudiarán los nuevos tratamientos por separado en estos subgrupos. Sin embargo, hoy en día, se continúa manejando globalmente el adenocarcinoma esofagogástrico avanzado de forma conjunta y tan solo, en algunos casos, se dispone de biomarcadores, como HER2, que permiten identificar un subgrupo de pacientes candidatos a beneficiarse de un determinado nuevo tratamiento biológico.

#### Terapias antiHER2

HER2 presenta una expresión aumentada en el 13-25 % de los pacientes con CG y puede asociarse a un peor pronóstico. Esta sobreexpresión es más frecuente en los tumores de tipo intestinal y en los localizados en la UGE.

En el estudio de fase III **ToGA**[8] se analizó el estado de HER2 en 3.807 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado, el 22 % fueron HER2+ y 584 pacientes fueron randomizados a recibir **QT sola (XP o CF) o con trastuzumab**. En el grupo de **trastuzumab se observó un aumento significativo en la SG** (HR: 0,74; p = 0,0048), **la SLP y la tasa de respuestas**. No se observó un aumento significativo en la toxicidad propia de la QT ni de trastuzumab. En un análisis de subgrupos el beneficio en supervivencia parecía concentrarse en los pacientes con IHQ 3 + o IHQ 2 + y FISH + (HR 0,65). Por lo tanto, **el trastuzumab combinado con XP o CF es un tratamiento de referencia en enfermedad avanzada HER2+**.

Se han realizado tres estudios de fase III que exploran el **lapatinib asociado a la QT** en pacientes con CG avanzado HER2+ en primera (LOGIC y EORTC40071) o segunda línea (TYTAN). El **TYTAN**[44], es un estudio asiático que randomizó en segunda línea 261 pacientes HER2+ a recibir **taxol-lapatinib vs taxol** y su objetivo principal era la SG. Aunque se observó una mejor supervivencia en el brazo con lapatinib, la diferencia **no alcanzó la significación estadística** (11 vs 8,9 meses; HR: 0,84, *p* = 0,20). Sin embargo, en un análisis de subgrupos preplanificado, sí que se aumentó significativamente la supervivencia en los pacientes con HER2 IHQ 3+ (14 vs 7,6 meses; HR: 0,59; *p* = 0,0176). El estudio de fase III **LOGIC**[45], randomizó 537 pacientes con CG avanzado HER2+ a **XELOX vs XELOX-lapatinib** en primera línea. El objetivo principal era la SG y aunque la mediana fue mejor en el brazo con lapatinib, **la diferencia no alcanzó la significación estadística** (12,2 vs 10,5 meses, HR 0,91, *p* = 0,73). En el análisis de subgrupos, el beneficio con lapatinib fue mayor en los pacientes asiáticos (16,9 vs 10,9, HR 0,68, *p* <0,05) y en los menores de 60 años (12,3 vs 9,8, HR 0,69, *p* <0,05). Se observó un aumento significativo con lapatinib de la SLP (5,4 vs 6,8, HR 0,86, *p* <0,05) y las respuestas (53 % vs 40 %). La intensidad de la positividad de HER2 no fue predictiva de mayor beneficio con lapatinib. El estudio de fase II randomizado **EORTC 4007127**, solo randomiza 69 pacientes (de los 350 inicialmente previstos) HER2+ o EGFR+, en primera línea a **ECF/X–lapatinib vs ECF/X y no vio diferencias significativas en SLP ni en SG**[46]. Considerando los resultados de estos tres estudios, de momento **el lapatinib no tiene un papel claro en este contexto**.

Se ha comunicado un estudio de fase III en segunda línea de CG avanzado con sobreexpresión de HER2 que ha resultado negativo, el estudio **GATSBY** que randomizó 415 pacientes a **un taxano (paclitxel o docetaxel) vs T-DM1 y no vio beneficio significativo ni en SG ni en SLP**[47].

El estudio de fase III **JACOB** exploraba la utilidad de **añadir pertuzumab-trastuzumb y QT en primera línea** con sobreexpresión de HER2 también **ha resultado negativo**[48].

En 2021, se comunicaron los resultados muy prometedores de un estudio de fase II randomizado, el DESTINY-Gastric 01[49], en pacientes con adenocarcinoma esófagogástrico avanzado HER2+ en segunda línea tras una primera con trastuzumab que comparo trastuzumab-deruxtecan (TDxd) vs QT. En 2022 se comunicaron los datos de SG del estudio de fase II **DESTINY-Gastric02** con TDxd en segunda o posteriores líneas en población occidental con CG o de la UGE avanzado HER2+ confirmado por biopsia tras progresión a QT con trastuzumab. **La SG reportada fue de 12,1 meses (9,4-15,4) y la SG a 12 meses del 50,6 %**[50].

### Antiangiogénicos

Se ha evaluado el papel de la adición de antiangiogénicos en enfermedad avanzada. Se muestran los datos más destacables a este respecto.

En el estudio de fase III **AVAGAST**[51], se randomizaron 774 pacientes con CG o de la UGE avanzado a recibir **XP vs XP más bevacizumab**. El **objetivo principal** era la **SG** y aunque se vio una tendencia a favor del bevacizumab, **no se alcanzó la significación estadística** (HR: 0,87, *p* = 0,10).

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti VGFR2. Se han completado dos estudios de fase III en CG avanzado, segunda línea, ambos con resultados positivos, que se revisarán con posterioridad[52,53]. En primera línea se exploró la posibilidad de añadirlo a FOLFOX, resultando el estudio negativo[54]. Se ha comunicado el resultado de un estudio de fase III en primera línea, el **RAINFALL**, que exploró el **añadir ramucirumab a cisplatino-capecitabina** en 445 pacientes con CG o de la UGE avanzada siendo el **objetivo principal la SLP** y aunque se vio una diferencia estadísticamente significativa (HR 0,75, *p* = 0,01), la mediana subió solo de 5,3 a 5,7 meses y no mejoró la supervivencia, por lo que estos resultados **no han supuesto una mejoría clínicamente relevante**[55].

Se han comunicado los resultados positivos del estudio de fase II **INTEGRATE**, que comparó en 147 pacientes en 2.ª o 3.ª línea, **regorafenib frente a placebo**, observándose **un aumento en la SLP y una tendencia hacia mejor SG**[56]. Están en marcha estudios para confirmar estos hallazgos.

El estudio fase III **STARGATE** exploró en 195 pacientes asiáticos, en primera línea, **la adición de sorafenib a cisplatino-capecitabina resultó también negativo**[57].

En **un estudio de fase II** randomizado asiático, que incluyó 144 pacientes refractarios, **se observó un aumento en SG y en SLP con apatinib**[58]. Sin embargo, en el estudio de fase III **ANGEL**, que incluyó un 33 % de pacientes occidentales, **no se confirmaron estos resultados**[59].

### Otros fármacos dirigidos contra dianas moleculares

En cuanto a los **monoclonales antiEGFR**, tres estudios randomizados que **han explorado el valor de añadir** a la primera línea **cetuximab (EXPAND**[60]**), panitumumab (REAL-3**[61]**) y matuzumab (MATRIX**[62]**) han resultado negativos**.

Con **inhibidores de m-TOR como everólimus** están los resultados del estudio de fase III **GRANYTE-I**[63], que randomizó 656 pacientes con CG en 2.º o 3.º línea a everolimus vs placebo. El objetivo primario era la SG y aunque hubo una tendencia hacia mejores resultados con everolimus, la diferencia **no alcanzó la significación estadística** (5,4 vs 4,3 meses, HR: 0,90, *p* = 0,124). El estudio fase III **RADPAC, con everolimus y paclitaxel también ha resultado negativo**[64].

De forma paralela, se han comunicado resultados negativos de estudios de fase III **con inhibidores de MET**[65-67]. Con **AMG-337**, un TKI anti c-Met, existen datos muy preliminares de un estudio de fase I que **sugieren una interesante actividad** en adenocarcinoma esofagogástrico avanzado con c-Met amplificado[68].

Los **inhibidores de PARP, como olaparib, tampoco han demostrado beneficio** en los estudios de fase III en combinación con QT[69].

Los **inhibidores de FGFR2**, concretamente el **bemarituzumab** (anticuerpo monoclonal antiFGFR2b), se han estudiado en un estudio de fase II randomizado y **muestran un potencial papel, pendiente de consolidar** en un estudio de fase III[70].

El estudio **FAST**, fase II randomizado, exploró el **papel** en CG avanzado **de zolbetuximab**, un anticuerpo monoclonal *anti-claudina18.2* que, entre sus mecanismos de acción, incluiría el inducir una respuesta inmunitaria adaptativa mediada por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y de citotoxicidad dependiente del complemento. **Se confirmó un beneficio clínico en la población general y en los pacientes con una expresión de CLDN18.2 de moderada a fuerte en ≥70 % de las células tumorales con EOX y zolbetuximab frente a EOX**. En toda la población, la SLP fue de 7,5 vs 5,3 meses (HR: 0,44; IC del 95 %: 0,29-0,67; *p* <0,0005) y la SG de 13 vs 8,3 meses (HR: 0,55; IC del 95 %: 0,39-0,77; *p* <0,0005) para EOX y zolbetuximab[71].

Recientemente se han comunicado los resultados del Fase III, **SPOTLIGHT, comparando zolbetuximab vs placebo, asociado a mFOLFOX6** como primera línea de tratamiento en pacientes con CG o de la UGE localmente avanzado irresecables o metastásicos con expresión de claudina-18.2+ (tinción de membrana de moderada a fuerte en ≥75 % de las células tumorales por IHQ) y HER2−. De los 2735 pacientes evaluados, 565 fueron aleatorizados 1:1. **La SLP mejoró de forma estadísticamente significativa en el brazo con zolbetuximab** (10,61 vs 8,67 meses, HR: 0,751, *p* = 0,0066). La **SG mejoró también de forma significativa** (18,23 vs 15,54 meses, HR: 0,750, *p* = 0,0066), siendo el esquema tolerable desde el punto de vista de los efectos secundarios. Lo que plantea un nuevo escenario de tratamiento en el contexto de la primera línea de cáncer para aquellos pacientes con expresión de claudina18.2[72].

Por último, el estudio **GLOW**, fase III, que evalúa la adición de zolbetuximab al tratamiento de primera línea con CAPOX muestra beneficio en términos de SLP y SG vs el estándar de tratamiento con CAPOX en pacientes con adenocarcinoma gástrico o UGE, HER2-negativo, localmente avanzado no resecable o metastásico y con claudina positiva, y consolida los datos del estudio comentado con anterioridad. En el estudio se randomizan 507 pacientes, 1:1 a recibir zolbetuximab asociado a CAPOX vs CAPOX. El brazo de estudio con zolbetuximab confirma un beneficio en términos de SLP con una mediana de 8,2 meses vs 6,80 meses (HR: 0,68; IC: 95 % 0,54-8,88; *p* = 0,0007) y en SG de 14,4 vs 12,16 meses (HR: 0,77; IC: 95 % 0,62-0,96; *p* = 0,0118)[73].

### Inmunoterapia

Los *inmunocheckpoints*, como en otros tumores, se han evaluado con resultados interesantes tanto en primera como en sucesivas líneas con resultados, en ocasiones, dispares, como se muestra.

En estudio fase III **KN-062** comparó en primera línea, en pacientes con CG avanzado CPS ≥1, HER2−, **pembrolizumab vs QT-placebo vs QT-pembrolizumab**. La interpretación de los resultados es compleja debido al complicado diseño estadístico, pero sugieren que **en pacientes CPS≥1 pembrolizumab podría ser equivalente en supervivencia y menos tóxico que la QT** y que quizás en **CPS ≥10** pembrolizumab **podría ser superior a la QT**. Sin embargo, cuando se comparó **QT-placebo vs QT-pembrolizumab no se vieron mejores resultados al añadir pembrolizumab ni en los CPS ≥1 ni en los CPS≥10**[74]. Con pembrolizumab, se han comunicado los resultados de un estudio de fase III en primera línea, el **KN-590**[75], que, aunque incluye pacientes con neoplasias de esófago también incluye un porcentaje de pacientes con UGE. Se ha encontrado un **aumento estadísticamente significativo en la SLP y en la SG cuando pembrolizumab se añade a la QT (cisplatino-5FU) vs QT-placebo**. El beneficio parecía más claro en PD-L1 CPS≥10 en el análisis de subgrupos siendo aparentemente menor la influencia de la histología. En base a los resultados de este **estudio la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado pembrolizumab en este contexto en todos los pacientes y la EMA solo en los pacientes con CPS≥10**.

En primera línea de CG metastásico HER 2 positivo se han comunicado los datos del estudio KN 811, estudio fase III, que evalúa el papel de la adición de pembrolizumab a la quimioterapia asociada a trastuzumab. El estudio ha mostrado beneficio en términos de SG y SLP en la población con CPS ≥1, lo que ha llevado a la aprobación en este contexto por FDA y EMA. De forma paralela, en enfermedad metastásica HER 2 negativa, el estudio KN 859, estudio fase III, que evalúa el papel de la adición de pembrolizumab a QT constata un beneficio en SG y SLP, siendo este beneficio significativamente superior a medida que el CPS es mayor, por lo que la EMA lo ha aprobado en contexto de CPS ≥1[76,77].

En el año 2020, se comunicaron los resultados positivos de dos grandes estudios de fase III en CG avanzado en primera línea con nivolumab combinado con QT. Uno de ellos, el **CM-649**[78], comparó **QT vs QT asociada a nivolumab vs nivolumab-ipilimumab** (nivo1-ipi3). Se comunicaron primero los resultados de la comparación entre las ramas de nivolumab-QT vs placebo-QT, siendo superior la SG en el subgrupo de pacientes (60 %) con PD-L1 CPS >5 (objetivo principal del estudio). También se vio supervivencia superior con nivolumab en los pacientes con CPS >1 y en el total de los pacientes (objetivos secundarios). En base a estos resultados **la FDA aprobó nivolumab asociado a QT, en este contexto independientemente de CPS, y la EMA solo en los pacientes con CPS >5**. Posteriormente, **en el año 2021, se comunicaron los resultados negativos de la comparación entre la rama nivolumab asociado a ipilimumab vs QT,** en España la AEMPS lo ha aprobado para CPS >5.

El segundo estudio positivo con nivolumab es japonés, el **ATTRACTION-04**[79] y comparó **QT asociada a nivolumab vs QT y placebo**, encontrando un **aumento en la SLP** con nivolumab, **aunque no un aumento en supervivencia**.

Existen líneas de investigación con atezolizumab (anti-PD-L1) y con durvalumab (anti PD-L1); en monoterapia o asociado a tremelimumab (anti CTLA-4). Así como estrategias de combinación con antiangiogénicos pembrolizumab asociado a lenvatinib, nivolumab asociado a regorafenib, ramucirumab asociado a nivolumab, durvalumab o pembrolizumab, etc.

#### 2.7.4.2. Segunda línea y sucesivas

En pacientes con adecuado estado general y funcional, la segunda línea de tratamiento ha demostrado, en varios estudios de fase III, que incrementa la calidad de vida y discretamente la SG con respecto al BSC. **Clásicamente se ha empleado QT en la segunda línea con paclitaxel, docetaxel e irinotecán**. Los estudios en este contexto no han identificado diferencias entre un esquema de QT u otro[79-81].

En el estudio fase III **REGARD**[52] se randomizaron 355 pacientes con CG o de la UGE avanzados, en segunda línea, a ramucirumab vs placebo. El objetivo principal era la SG y se observó un **incremento estadísticamente significativo en el brazo con ramucirumab** (5,2 vs 3,8 meses, HR: 0,77, $p$ = 0,04). En el estudio fase III **RAINBOW**[53], se randomizaron 665 pacientes, en segunda línea a ramucirumab-paclitaxel vs paclitaxel. El objetivo primario era la **SG y se aumentó de forma significativa en el brazo con ramucirumab** (9,63 vs 7,36 meses, HR: 0,807, $p$ = 0,0169), aumentándose también la SLP (4,40 vs 2,86 meses, HR: 0,635, p <0,0001), y la tasa de respuestas (28 % vs 16 %; $p$ = 0,0001). En base a estos resultados **ramucirumab en monoterapia o bien asociado a paclitaxel, se considera uno de los estándares de tratamiento en segunda línea de CG avanzado**.

Con inmunoterapia, de la misma forma, disponemos de varios estudios en segunda y sucesivas líneas[82]. El KN-061 comparó pembrolizumab vs paclitaxel en segunda línea de CG avanzado. Se incluyeron 592 pacientes (cualquier PD-L1) y el objetivo primario fue doble, SG y SLP en los pacientes PD-L1 CPS >1. **Se observó una tendencia hacia una mejor SG con pembrolizumab que no alcanzó la significación estadística** (9,1 vs 8,3 meses, SV a 18 meses 25 vs 14 %, HR: 0,82, *p* = 0,042; significación estadística preespecificada p <0,0135) y no se vieron diferencias significativas en SLP. En el análisis del subgrupo de 27 pacientes incluidos con MSI, tanto la SG como la respuesta parecía claramente superior con pembrolizumab. Cuando se analizó el posible valor predictivo para supervivencia de la expresión de PD-L1 (CPS), los datos sugerían una posible inferioridad de pembrolizumab en los pacientes PD-L1 CPS <1, (el 33 % de los pacientes incluidos) y una posible superioridad de pembrolizumab en los pacientes PD-L1 CPS >10 (el 18 % de los pacientes incluidos), si bien **este análisis adolece de las limitaciones de los análisis de subgrupos y solo es generador de hipótesis**.

El estudio de fase II **KN-059**[83] tiene 3 cohortes; la primera incluye 259 pacientes con CG o de la UGE avanzado en tercera o posteriores líneas y los ha tratado con pembrolizumab en monoterapia. El 57 % de los pacientes eran PD-L1 + (CPS >1 %); el 51 % eran de la UGE; el 48 % habían recibido más de 3 líneas previas y el 13 % eran asiáticos. Globalmente la tasa de respuestas fue 12 %, el control de la enfermedad del 27 % y la duración de las respuestas 8,4 meses. Se observó una mejor actividad en los pacientes con tumores PD-L1+ que en los negativos (respuesta 15 vs 6 %, duración de respuesta 16,3 vs 6,9 meses) y en los pacientes en tercera línea que en los que habían hecho más de 3 líneas previas (respuesta 16 vs 6 %). Un 4 % de los pacientes tenían tumores con MSI-H observándose una alta actividad en este subgrupo (tasa respuesta del 57 %). La mediana de la SLP fue 2,2 meses y la de SG 5,5 meses con un 45 % de los pacientes vivos a los 6 meses. Con estos resultados, **la FDA ha aprobado el uso de pembrolizumab en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE en segunda línea o posteriores, PD-L1+**.

Con **nivolumab**, se ha comunicado el resultado positivo de un estudio de fase III asiático[84], que randomizó (2:1) 493 pacientes con CG avanzado refractario a nivolumab vs placebo. El objetivo principal era la SG y se vio un aumento significativo (5,3 vs 4,1 meses; SV 12 meses 26 vs 10 %; HR: 0,63; p <0,0001). También mejoró significativamente la SLP (1,6 vs 1,4 meses; HR: 0,60; p <0,0001) y la tasa de respuestas (11,2 vs 0 %; p <0,0001). El análisis por subgrupos no identificó variables clínicas, histológicas ni a PD-L1 (expresión en células tumorales) con posible valor predictivo de eficacia. Con estos resultados **nivolumab ha sido aprobado en Japón para pacientes con CG refractario independientemente de PD-L1**.

En población occidental con CG refractario tenemos los datos del estudio de fase II randomizado **CM-032**[85]. El primer brazo con solo nivolumab incluyó 43 pacientes, observándose una tasa de respuesta del 17 %, un control de la enfermedad del 33 %, una SG de 8,5 y una SLP de 1,4 meses. Las cohortes 2 y 3 **exploraban la combinación de nivolumab con ipilimumab a dos niveles de dosis encontrándose una actividad interesante** especialmente con la cohorte 2 (nivolumab 1-Ipilimumab-3) que, aunque también fue más tóxica, es la dosis elegida a emplear en ulteriores estudios.

Con **avelumab** (anti-PD-L1) se han publicado los **resultados negativos** del estudio de fase III en CG refractario **JAVELIN Gastric 300**[86] que comparó QT vs avelumab y del estudio de fase III que exploró el papel de avelumab como mantenimiento tras FOLFOX, el **JAVELIN Gastric 100**[87].

El estudio de fase III **TAGS**[88] en tercera línea de CG avanzado con trifluridina/tipiracilo (TAS102) vs placebo, la SG fue de 5,7 meses (IC del 95 %: 4,8-6,2) en el grupo de TAS102 y de 3,6 meses (3,1-4,1) en el grupo placebo (HR: 0,69; *p* = 0,00058)[88]. **Siendo los efectos secundarios más frecuentes con TAS, los ya conocidos en otros tumores**, la neutropenia (34 %) y la anemia (19 %).

### Posibles biomarcadores para inhibidores de inmunocheckpoints en cáncer gástrico

- **PD-L1**. El valor predictivo de la expresión por IHQ de PD-L1 es muy discutido. En general se ha visto un mayor poder predictivo del CPS que considera la positividad tanto en células tumorales como en las no tumorales y sí ha mostrado capacidad para seleccionar pacientes que se benefician más de anti-PD-1/PD-L1 si bien a menudo, aunque menor, también se observa un beneficio en los pacientes PD-L1 negativos. Tampoco está claro cuál es el mejor punto de corte para CPS (>1, >5, >10…). El otro escore utilizado, el que considera solo la positividad en células tumorales (TPS), en general no ha demostrado valor predictivo en adenocarcinoma esofagogástrico, aunque sí en los carcinomas epidermoides avanzados para nivolumab (CM-648).

- **MSI-H**. Estos pacientes, al igual que otros pacientes con otros tumores MSI-H, parecen obtener un gran beneficio del tratamiento con pembrolizumab y su uso está aprobado por la FDA y la EMA como tumores agnósticos.

- **Otros**. Se está explorando si también otros biomarcadores (VEB, carga mutacional, *inmuno scores*...) son válidos para ayudar a seleccionar a los pacientes que más se pudieran beneficiar del tratamiento con inmunoterapia.

### Resumen sobre recomendaciones de tratamiento en adenocarcinoma esofagogástrico avanzado

- Se debe **considerar el tratamiento con QT** en todos aquellos pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado y buen estado general, ya que prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida del paciente [I, A]. **No existe un único régimen** que, en la actualidad, pueda ser considerado universalmente como estándar de referencia.

- Se consideran **esquemas terapéuticos adecuados** aquellos que combinan un platino (cisplatino u oxaliplatino) con una fluoropirimidina (5FU, capecitabina o S1), siendo otras opciones los tripletes que añaden epirrubicina o docetaxel a dicha combinación [I, A]. En pacientes con tumores HER2+ se debe añadir trastuzumab a la combinación de cisplatino y fluoropirimidinas (capecitabina o 5FU) [I, A].

- La **inmunoterapia con nivolumab**, añadida a la QT, **es útil en primera línea** especialmente en subgrupos seleccionados de pacientes (MSI-H, CPS>5), [I, A]. Se está investigando el papel en primera línea de otros anti-PD-1 y anti-PD-L1, de nuevos anti-HER2 y de tratamientos frente a otras prometedoras dianas como claudina18.2 o FGFR2b en estudios fase III.

- **Zolbetuximab** ha demostrado, recientemente su **utilidad en el subgrupo de pacientes que expresan claudina18.2** y probablemente pase en poco tiempo a formar parte de la estrategia de tratamiento en primera línea de CG/UGE avanzado.

- **Ramucirumab** ha demostrado su **utilidad en pacientes refractarios** tanto solo como en combinación con paclitaxel [I,A].

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica; 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
2. Correa P. The epidemiology of gastric cancer. World J Surg. 1991 Mar-Apr;15(2):228-34.
3. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol. 2003 Jan;56(1):1-9.
4. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1558-71.
5. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). Clin Transl Oncol. 2020 Feb;22(2):236-44.
6. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-20.
7. Woojin Kim et al. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2022 Jan;32(1):147-162. doi: 10.1016/j.giec.2021.08.004.
8. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Guilford P, Lambert R, Megraud F, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2000; pp. 37-68.
9. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al; ToGA Trial Investigators. 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 Aug 28;376(9742):687-97.
10. Choi S, Park S, Kim H, Kang SY, Ahn S, Kim KM. Gastric Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Approaches. Biomedicines. 2022 Feb 24;10(3):543.
11. In H, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. Ann Surg Oncol. 2017 Nov;24(12):3683-691.
12. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. Gastric Cancer : Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2017 Mar;20(2):217-225.
13. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group; Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA. 2010 May 5;303(17):1729-37.
14. Rivera F, Vega-Villegas ME, López-Brea MF. Chemotherapy of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rev. 2007 Jun;33(4):315-24.

15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11;513(7517):202-9.

16. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med. 2007 Nov 1;357(18):1810-20.

17. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1389-96.

18. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.

19. Fuchs CS, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis D, Mamon HJ, Swanson S, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4003).

20. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3130-6.

21. Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). J Clin Oncol [Internet]. 2019;37(15_suppl):4001–4001. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4001

22. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11-20.

23. Boige V, Pignon JP, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting ProceedingsPartI. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007. Abst: 4510.

24. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1948-57.

25. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordsmark M, et al; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 May;19(5):616-28.

26. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):851-6.

27. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, Crosby T, Cunninghamet M, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). ASCO 2021 Abst 4004.

28. Rivera F, Izquierdo-Manuel M, García-Alfonso P, Martínez de Castro E, Gallego J, Limón ML, et al. Perioperative trastuzumab, capecitabine and oxaliplatin in patients with HER2-positive resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: NEOHX phase II trial. Eur J Cancer. 2021 Mar;145:158-167.

29. Hofheinz R, Hegewisch-Becker S, Thuss-Patience P, Kunzmann V, Fuchs M, Graeven U, et al. HER-FLOT: Trastuzumab in combination with FLOT as perioperative treatment for patients with HER2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: A phase II trial of the AIO Gastric Cancer Study Group. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4073).

30. Dieter Hofheinz R, Haag GM, Ettrich TJ, Borchert K, Kretzschmar A, Teschendorf C, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4502).

31. Safran H, Winter KA, Wigle DA, DiPetrillo TA, Haddock MG, Hong TS, et al.. Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/RTOG 1010. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4500).

32. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 1;384(13):1191.

33. Andre T, Tougeron D, Piessen G, De La Fouchardiere C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in patients (pts) with localized microsatellite instability-high (MSI)/mismatch repair deficient (dMMR) oeso-gastric adenocarcinoma (OGA): The GERCOR NEONIPIGA phase II study. J Clin Oncol [Internet]. 2022;40(4_suppl):244–244.

34. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2903-9.

35. Rivera F, Vega-Villegas ME, López-Brea MF. Chemotherapy of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rev. 2007 Jun;33(4):315-24.

36. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al; V325 Study Group. 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 Nov 1;24(31):4991-7.33.- Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358(1):36-46.

**37.** Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008 Jan 3;358(1):36-46.

**38.** Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. 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 Mar 20;26(9):1435-42.

**39.** Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009 Apr;20(4):666-73.

**40.** Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1529-34.

**41.** Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1547-53.

**42.** Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008 Aug;19(8):1450-1457.

**43.** Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3520-6.

**44.** Bang YJ. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr 11).

**45.** Hecht JR, Bang Y-J, Qin S, Chung H-C, Xu J-M, Park JO, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr LBA4001).

**46.** Hermann Moehler M, Schad A, Mauer ME. Lapatinib combined with ECF/x as first-line metastatic gastric cancer (GC) according to HER2 and EGFR status: A randomized placebo controlled phase II (EORTC 40071). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 3; abstr 80).

**47.** Kang Y-K, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, van der Horst T, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl 4S; abstr 5).

48. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab (P) + trastuzumab (H) + chemotherapy (CT) for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (mGC/GEJC): final analysis of a phase III study (JACOB). Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5).

49. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: A randomized, phase II, multicenter, open-label study (DESTINY-Gastric01). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4513)

50. Ku GY, Bartolomeo D, Smyth M. 1205MO-Updated analysis of DESTINYGastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. Ann Oncol. 2022;33(suppl_7).

51. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, Ohtsu A, Tebbutt NC, Ming Xu J, 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 Jun 10;30(17):2119-27.

52. Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. J Clin Oncol 30: 2012 (suppl 34; abstr LBA5).

53. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE). J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA7).

54. Yoon HH, Bendell JC, Fadi S. Braiteh FS, Firdaus I, Philip PA, Cohn AL, et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4004).

55. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran S-E, Van Cutsem E, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin plus capecitabine or 5FU with or without ramucirumab as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 5. January 18, 2018

56. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, Tsobanis E, Yip S, Kang YK, et al. Regorafenib for the Treatment of Advanced Gastric Cancer (INTEGRATE): A Multinational Placebo-Controlled Phase II Trial. J Clin Oncol. 2016 Aug 10;34(23):2728-35.

57. Kang Y, Lee KH, Shen L. Shen, et al. Randomized phase II study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: STARGATE study. Annals of Oncology (2014) 25 (suppl_4): iv210-iv253. 10.1093/annonc/mdu334.

58. Li J, Qin S, Xu J, Guo W, Xiong J, Bai Y, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3219-25.

59. Kang Y, Kang WK, Bartolomeo MD, Chau I, Yoon HH, Cascinu S, et al. Randomized phase 3 ANGEL study of rivoceranib (apatinib) + best supportive care (BSC) vs placebo + BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed 2 prior chemotherapy regimens. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5).

60. Lordick F, Bodoky G, Chung H, Kurteva G, Kang Y. Cetuxmab in combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled Phase III EXPAND study. Ann Oncol (2012) 23 (suppl 9).

61. Samuel Waddell T, Chau I, Barbachano Y. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). J Clin Oncol. 2012;30.

62. Rao S, Starling N, Cunningham D, Sumpter K, Gilligan D, Ruhstaller T, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. Ann Oncol. 2010 Nov;21(11):2213-9.

63. Ohtsu A, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. J Clin Oncol. 2013 Nov 1;31(31):3935-43.

64. Al-Batran SE, Riera-Knorrenschild J, Pauligk C, Goetze TO, Hegewisch-Becker S, Seraphin J, et al. Show Moreet al. A randomized, double-blind, multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum-containing regimen (RADPAC). J Clin Oncol 35, 2017 (suppl 4S; abstract 4).

65. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran SE, Ilson DH, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study.J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4000).

66. Manish A. Shah, Jae Yong Cho, Iain Tan Bee Huat, et al. Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 3; abstr 2).

67. Shah MA, Bang YJ, Florian Lordick F, Tabernero J, Chen M, Paul Hack S, et al. METGastric: A phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4012).

68. Kwak EL, LoRusso P, Hamid O, Janku F, Kittaneh M , Catenacci DVT, et al. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients (pts) with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 3; abstr 1).

69. Bang YJ, Boku N, Chin K, Lee KW, Park SH, Quin S, et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy: Phase III GOLD. Annals of Oncology (2016) 27 (6): 1-36. 10.1093/annonc/mdw435.

70. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT). J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 160).

71. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, Lordick F, Rusyn A, Vynnychenko I, et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann Oncol. 2021;32(5):609-19.

72. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, et al. Zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin-18.2+ (CLDN18.2+) / HER2− locally advanced (LA) unresectable or metastatic gstric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Primary results from phase 3 SPOTLIGHT study. J Clin Oncol 41, 2023 (suplemento 4; abstr LBA292).

73. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023 Aug;29(8):2133-41.

74. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang YJ, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr LBA4007).

75. Kato K, Sun JM, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-Line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. Ann Oncol. 2020;31(suppl_4): abstrLBA8.

76. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al; KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.

77. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al; KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.

78. Moehler M, Shitara K, Garrido M, SalmanP, Shen L, Wyrwicz L, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the checkMate 649 study. Annals Oncol. 2020;31(suppl_4): abstrLBA6.

79. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013;31:4438-41.

80. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012 May 1;30(13):1513-8.

81. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al; COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):78-86.

**82.** Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018 Jul 14;392(10142):123-33.

**83.** Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018 May 10;4(5):e180013.

**84.** Kang YK, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. J Clin Oncol. 2017;35(suppl 4S; abstract 2).

**85.** Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). Journal of Clinical Oncology 2016 34:15_suppl, 4010-4010.

**86.** Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(10):2052-60.

**87.** Moehler M, Dvorkin M, Ozguroglu M, Ryu M, Muntean AS, Lonardi S, et al. Results of the JAVELIN Gastric 100 phase 3 trial: avelumab maintenance following first-line (1L) chemotherapy (CTx) vs continuation of CTx for HER22 advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC). ASCO-GI 2020, Abst 278.

**88.** Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1437-1448.

CAPÍTULO 3

# El modelo asistencial para el abordaje del cáncer gástrico en España

## 3.1 La visión desde atención especializada

**Ruth Vera García**
Servicio de Oncología Médica
Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología (ECO)

**Virginia Arrazubi Arrula**
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Navarra

ÍNDICE

### 3.1.1 Modelo asistencial

#### 3.1.1.1 Multidisciplinariedad

El diagnóstico, tratamiento y atención a los pacientes con cáncer son procesos complejos que implican a un número notable de especialidades y niveles asistenciales. Además, la coordinación entre todos ellos debe hacerse en tiempos ajustados. Es por ello por lo que **el trabajo multidisciplinar, entendido como la colaboración estrecha entre distintas disciplinas con un objetivo común, cobra una especial importancia**. En CG, la multidisciplinariedad también es un requisito tanto para la gestión de los procesos como para la toma de decisiones.

En el caso concreto del diagnóstico y tratamiento del CG, el Comité Multidisciplinar de Tumores juega un papel principal. La toma de decisiones en el seno de un comité multidisciplinar **permite incorporar todos los puntos de vista de modo simultáneo y poder acordar un plan de diagnóstico y de tratamiento factible, adecuado y consensuado**. Esta evaluación multidisciplinar se ha correlacionado con cambios en el diagnóstico y plan de tratamiento de los pacientes e incluso con una mayor supervivencia[1]. También en cáncer esofagogástrico se ha asociado a un estadiaje más preciso, decisiones más ajustadas a las guías, menores intervalos entre los procedimientos y mayor supervivencia de los pacientes[2,3].

De esta manera, **los Comités Multidisciplinares de Tumores son considerados como la referencia en la atención oncológica** en muchos sistemas de salud. Sin embargo, existe cierto debate sobre su formato, ámbito de actuación y criterios operativos[4]. En cualquier caso, todas estas características deben adaptarse a cada entorno para poder dar una respuesta eficiente según el hospital o el sistema de salud en el que se desarrolle. El modelo de atención a través de un equipo multidisciplinar ha sido objeto de consenso europeo entre las sociedades científicas, asociaciones de pacientes y expertos en el marco de la European Partnership Action Against Cancer (EPAAC) desarrollada entre los estados miembros y la Unión Europea (EPAAC, 2014). Se sugiere que, además de la evaluación multidisciplinar, se establezca quién es el responsable de cada paso en el proceso de atención oncológica, quién es el médico referente para el paciente en cada momento y que exista una figura de gestión de caso, encargada de coordinar las acciones[5].

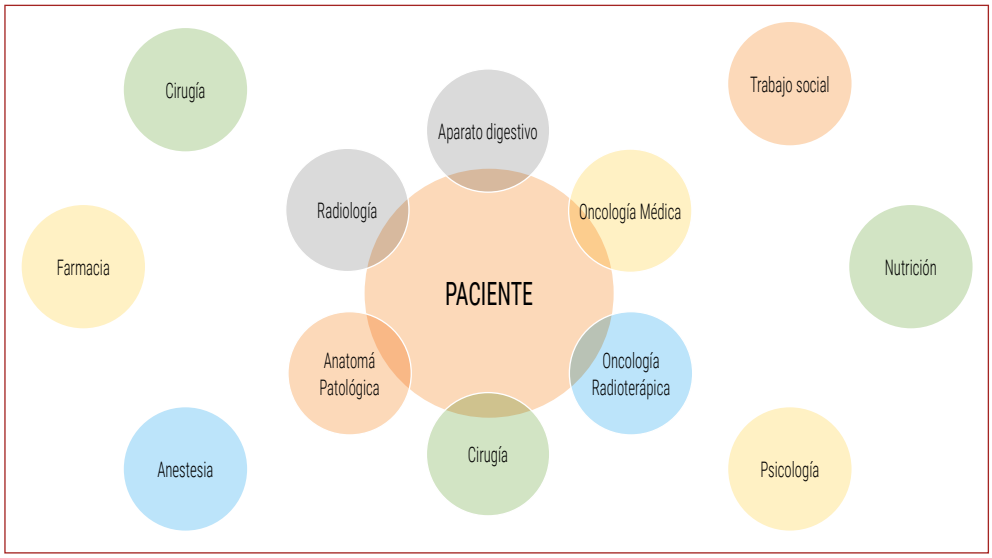
En el caso del CG, **la composición del Comité Multidisciplinar debería contar, al menos, con las siguientes especialidades: Aparato Digestivo, Cirugía, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Radiología y Anatomía Patológica**. Otras especialidades que también podrían formar parte, por su relevancia, en el manejo de estos tumores son Anestesia o Nutrición e incluso otros profesionales del ámbito sanitario como Farmacia, Enfermería, Psicología o Trabajo Social (**Figura 3.1**). Además, la subespecialización en patología esofagogástrica de cada uno de los especialistas hace que la calidad del manejo y la toma de decisiones aumente.

En términos generales, **todos los pacientes** y, concretamente, todos los diagnosticados de CG **deben ser valorados por un equipo multidisciplinar** ya que, tanto para su diagnóstico, como para su tratamiento en cualquier estadio, como para el soporte en situación de cuidados paliativos o de las secuelas en el caso de los largos supervivientes, requieren de múltiples especialidades.

La toma de decisiones, además, no debe plantearse como un momento puntual, sino como **un proceso en el que intervienen diversos especialistas en distintos momentos, que ha de ser**

**coordinado y ajustado en el tiempo y sobre el que se tomarán decisiones consecutivas multidisciplinares**. En este sentido se ha desarrollado el concepto de "Trayectoria del paciente" que la European Pathway Association (EPA) define como la organización de los procesos asistenciales y la toma mutua de decisiones para un grupo de pacientes durante un proceso definido y, que, en el caso de cáncer, es compleja y multidisciplinar.

**FIGURA 3.1. PROPUESTA DE COMITÉ MULTIDISCIPLINAR EN CÁNCER GÁSTRICO**




**Fuente:** elaboración propia.

### 3.1.1.2 Relación entre niveles asistenciales

**La coordinación en la atención** a los pacientes con cáncer **entre distintos niveles asistenciales (atención primaria, atención hospitalaria y red sociosanitaria)** durante su tratamiento, durante el proceso diagnóstico y una vez acabado el tratamiento, **resulta esencial para una atención oncológica de calidad**.

En el caso del CG, el síntoma guía para el diagnóstico aparece la mayoría de las veces en el curso de la atención primaria. Durante el diagnóstico y el tratamiento la atención primaria es el referente de soporte más cercano y la atención hospitalaria especializada adquiere gran protagonismo. Tras finalizar el tratamiento, el control a largo plazo o el soporte sintomático en su caso, se apoya en gran medida, nuevamente, en la atención primaria. Además, la red sociosanitaria puede dar respuesta a las necesidades que se generan durante todo el proceso oncológico.

La atención primaria debe ser un recurso accesible para los pacientes. De esta manera se puede dar una respuesta inmediata a distintos aspectos clínicos relacionados con el proceso oncológico o a los procesos intercurrentes que ocurren durante el mismo. Del mismo modo, la accesibilidad a la atención especializada desde la primaria debe estar garantizada. Para ello, la atención debe estar coordinada y las respuestas deben ser ágiles y mantenidas en el tiempo. **La circulación del paciente entre la atención primaria y la atención hospitalaria durante el proceso oncológico debe ser fluida y bidireccional**.

La atención sociosanitaria como soporte al proceso asistencial oncológico debe ser capaz de dar respuestas en tiempo que se adecúen a los, muchas veces, rápidos cambios en la situación clínica de los pacientes.

El diagnóstico del CG raramente se presenta a través de un signo inequívoco, como una hemorragia digestiva alta. **La mayoría de las veces los síntomas de debut son inespecíficos** como malestar epigástrico, molestias abdominales o náuseas ocasionales, **lo que supone un amplio diagnóstico diferencial**. La persistencia de los síntomas en el tiempo y la aparición de otros como astenia, anorexia, pérdida de peso, vómitos o anemia debe hacer sospechar el diagnóstico de CG. También la coexistencia de factores de riesgo como presencia de *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica, cirugía gástrica previa o consumo de tabaco o alcohol pueden ayudar al diagnóstico. **La fibrogastroscopia es la exploración diagnóstica de elección** y su accesibilidad está relacionada con el diagnóstico en tiempo óptimo. Ante una sospecha, bien sea desde la atención primaria o bien sea desde la atención especializada, el acceso a la fibrogastroscopia debe ser inmediato.

Una vez realizado el diagnóstico, la existencia de un **circuito coordinado de estudio de extensión y decisión multidisciplinar** es lo que seguirá manteniendo la eficiencia del proceso diagnóstico. La monitorización de los tiempos en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento debe ser uno de los objetivos de los sistemas de salud para, si es preciso, **proveer de los medios necesarios para un diagnóstico, estadiaje e inicio de tratamiento** óptimos[4].

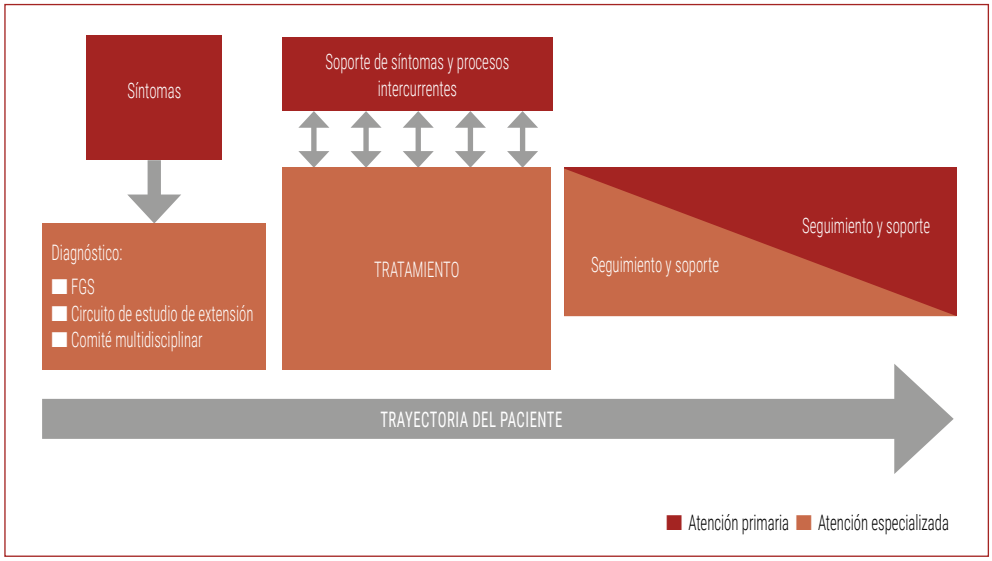
Una vez iniciado el tratamiento, la coordinación entre la atención especializada y la atención primaria es lo que permite llevar a cabo una atención médica óptima. La adherencia al tratamiento depende en gran medida del control tanto de las toxicidades inherentes al mismo, como de los propios síntomas de la enfermedad, como de la patología intercurrente. **Los pacientes con CG suelen presentar síntomas derivados de su proceso neoplásico y de los tratamientos que reciben** que condicionan su calidad de vida y, en etapas avanzadas, existe frecuentemente importante fragilidad y rápido deterioro clínico. **La atención a esta situación clínica**, a menudo rápidamente cambiante, **debe ser un objetivo de la atención médica y de la organización del propio sistema de salud**.

En situación de tratamiento sintomático, la integración de la atención primaria con las Unidades de Cuidados Paliativos permite al paciente y su familia una situación de mayor control y confort. Evita consultas a Urgencias, ingresos y exploraciones complementarias innecesarias y facilita los cuidados de final de vida en el entorno elegido por el paciente y familiares.

Los **pacientes en seguimiento** o los **pacientes largos supervivientes** también r**equieren una atención coordinada entre los distintos ámbitos sanitarios**. El seguimiento para la detección de recidivas o segundas neoplasias, así como el soporte a las secuelas físicas, emocionales o sociolaborales puede ser llevado a cabo por la atención primaria y la atención especializada siempre que haya comunicación fluida y fácil transición de los pacientes.

La coordinación entre los distintos niveles asistenciales no debe darse únicamente en lo referente a la asistencia y toma de decisiones directa. La **comunicación en lo académico** con formación continuada, el **trabajo conjunto en áreas o procesos** que lo requieran o la **asistencia a comités multidisciplinares** consiguen que la comunicación sea más efectiva y la atención de mayor calidad.

**FIGURA 3.2. MODELO DE INTERRELACIÓN DE NIVELES ASISTENCIALES EN CÁNCER GÁSTRICO**




FGS: fibrogastroscopia.
**Fuente:** elaboración propia.

### 3.1.1.3 Tecnología de la información

La historia clínica electrónica compartida es una herramienta que facilita la comunicación prácticamente instantánea entre profesionales sobre la situación clínica y a las pruebas realizadas a un determinado paciente. Los profesionales sanitarios de la atención primaria y de la atención especializada pueden así tener acceso a la información clínica del paciente de manera actualizada. Este hecho permite una mejor coordinación entre los especialistas que atienden al paciente, entre la atención primaria y especializada e incluso entre otros centros de la red asistencial.

La historia clínica electrónica se ha implantado prácticamente en todo el territorio nacional. Sin embargo, los sistemas instaurados son diferentes en las distintas comunidades autónomas e incluso en las diferentes redes sanitarias dentro de una misma comunidad autónoma, lo que supone una barrera en la transmisión de la información. En la actualidad, la movilidad territorial de la población es amplia y la búsqueda de segundas opiniones en el ámbito de la oncología es una situación frecuente. Por ello, explorar maneras de compartir la información ya registrada en cada uno de los sistemas supondría un beneficio en la atención a los pacientes.

Respecto a los datos clínicos que deben aparecer en la historia clínica informatizada en los procesos oncológicos, y en este caso en el del CG, existe un esfuerzo académico e institucional que busca establecer el conjunto de ellos que garanticen la calidad asistencial[6]. Distintas iniciativas como el Consorcio Internacional para la Medición de Resultados en Salud (ICHOM) buscan establecer estos parámetros[7]. En el caso del CG este aspecto se ha desarrollado y publicado escasamente; destacan algunas iniciativas como la de la European CanCer Organisation (ECCO) para la atención oncológica de calidad en cáncer esofagogástrico que apela a equipos oncológicos, pacientes, responsables políticos y gestores[5].

La información sanitaria informatizada también permite el acceso al propio paciente a muchos de su datos clínicos o pruebas realizadas. La transparencia y el derecho a la información deben coexistir con la veracidad que en el caso de la información médica siempre pasa por el contexto, interpretación y toma de decisiones que el médico realiza. Por ello, el sistema debe garantizar que el acceso a la propia información se dé siempre en un contexto adecuado. A esta garantía aplican situaciones especialmente sensibles como el diagnóstico de malignidad o la progresión o recaída de una neoplasia.

Finalmente, el registro de la información ha de servir para la medición del rendimiento, de modo que exista una auditoría que garantice la calidad de la atención oncológica.

#### 3.1.1.4 Nuevas tecnologías y conocimiento molecular

La innovación tecnológica y el conocimiento molecular han experimentado en los últimos años un crecimiento exponencial. Su integración en la asistencia clínica supone un reto constante ya que exigen al sistema cambios rápidos con una respuesta eficiente y fiable. Por ello, su implantación ha de acompañarse de controles de calidad.

En CG el estudio endoscópico es habitualmente el primero que se lleva a cabo. La fibrogastroscopia se puede complementar con la ecoendoscopia para el estadiaje inicial. También la endoscopia terapéutica tiene un papel en indicaciones como la resección mucosa o submucosa para estadios iniciales, las técnicas ablativas como la radiofrecuencia o la colocación de stents. Para ello **resultan de vital importancia tanto la dotación de material** (como la video-endoscopia de alta calidad o la cromo-endoscopia) **como la experiencia del endoscopista** que la realiza. Así, **se han establecido estándares de calidad en la endoscopia del tracto digestivo** superior como la promovida por la British Society of Gastroenterology[8].

A diferencia del cáncer de esófago, en **el CG el PET-FDG no está incluido en el estudio de extensión habitual**. Sin embargo, sí existen situaciones clínicas concretas donde tiene utilidad y el acceso a esta técnica en estas circunstancias es deseable.

**La RT puede formar parte del tratamiento** del CG, por ello debe existir accesibilidad a un tratamiento con técnicas 3D conformadas o de intensidad modulada (IMRT por sus siglas en inglés: *intensity modulated radiation therapy*) según sea la indicación.

El estudio patológico y molecular del CG ha ido adquiriendo mayor complejidad y relevancia. El estudio molecular determina el tratamiento sistémico y **las guías de CG establecen como mandatorio la realización de HER2** (inmunohistoquímica o/y amplificación por hibridación in situ), **PD-L1 mediante el score CPS y estatus de MSI/MMR**[9]. Además, nuevos biomarcadores predictivos de respuesta como la determinación de claudina 18.2 o la amplificación de FGFR2 es probable que se incorporen en un futuro próximo. Así, **los servicios de Anatomía Patológica y los laboratorios de Biología Molecular han de ir incorporando las distintas técnicas de forma acompasada a la generación de la evidencia, con la suficiente calidad y fiabilidad y con respuesta de resultados en el tiempo adecuado**.

#### 3.1.1.5 Centralización

La centralización de procesos complejos o/y tumores de baja incidencia basada en la evidencia científica que establece una relación entre la morbimortalidad y el volumen de actividad de hos-

pitales y profesionales para determinados procedimientos se ha desarrollado principalmente en el ámbito quirúrgico.

Pese al consenso científico, existen numerosas barreras para su aplicación práctica. Los criterios para establecer la experiencia clínica pueden ser controvertidos. **El criterio más utilizado es el volumen de casos mínimo**, aunque existe debate sobre si esta actividad debe medirse según la actividad del cirujano, del equipo quirúrgico, del equipo multidisciplinar o del propio centro. Los umbrales mínimos difieren ampliamente según estudios y localización geográfica y finalmente los volúmenes son establecidos con sesgos importantes. En sistemas sanitarios con volúmenes muy bajos o/y amplia dispersión de centros tienen, además, una variabilidad interanual que dificulta categorizar centros y establecer un umbral mínimo. Finalmente, el volumen se utiliza como indicador de calidad, pero no es el único requisito para el resultado final de calidad. Pese a estas dificultades, experiencias de algunos países europeos han demostrado que **la centralización es factible y puede asociarse a mejora en resultados**.

En España también ha ido estableciéndose una aproximación hacia estos criterios. En el documento "Unidades asistenciales del área del cáncer: Estándares y Recomendaciones de calidad y seguridad del área de Cáncer (Informes, estudios e investigación 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)" para las unidades/equipos multidisciplinares de cáncer esofago-gástrico los volúmenes propuestos para un área de referencia de 1 millón de habitantes son de un mínimo de 60 procedimientos. En la Instrucción de 2019 para la Reordenación de la Atención oncológica de alta especialización del Servicio Catalán de la Salud se recogía un volumen mínimo de 11 cirugías de esófago y 11 cirugías de estómago anuales en los centros hospitalarios de referencia.

También otros procesos como la realización de la endoscopia digestiva alta con criterios de calidad se han asociado con un número de procedimientos anuales. La British Society of Gastroenterology establece 100 endoscopias anuales para garantizar esta calidad[8].

Probablemente la mejora en **la calidad asistencial con un proceso de centralización esté ligada no solo al procedimiento quirúrgico, sino a la atención multidisciplinar** y este es un aspecto complejo tanto para su gestión como para la medición de resultados.

#### 3.1.1.6 Integración de la investigación

La investigación como parte del proceso asistencial supone una mejora en la atención oncológica. En el caso de la investigación clínica permite el acceso a nuevos fármacos de una manera precoz y alternativas terapéuticas en situaciones de estrecho margen terapéutico. Además, la alta exigencia al equipo investigador y la monitorización externa contribuyen a crear un nivel de altos conocimientos y experiencia. Así, se ha reportado una mejora en los resultados oncológicos para el global de los pacientes (participen o no en ensayos clínicos) en los hospitales con un alto nivel investigador[10]. Además de la investigación clínica, la investigación traslacional en conjunto con institutos de investigación, universidades o industria proporciona la base para el desarrollo racional de nuevos ensayos clínicos. Finalmente, la participación en registros proporciona datos de vida real que suponen un nivel de conocimientos y evidencia clave para la mejora en muchos de los aspectos del proceso asistencial del cáncer.

Al igual que en la práctica clínica, **la investigación requiere una estrecha colaboración y compromiso entre todos los especialistas implicados en el manejo de esta enfermedad: cirujanos, oncólogos, radiólogos, patólogos y biólogos**.

En CG **la investigación tanto traslacional como en ensayos clínicos como de registros está teniendo un crecimiento exponencial**. Sin embargo, una de las barreras para la investigación clínica en CG es la relativa baja incidencia de esta enfermedad, al menos comparada con regiones de alta incidencia como Asia. Este hecho unido a la dispersión geográfica hace que muchos pacientes no tengan acceso a los ensayos clínicos. Por este motivo **resulta fundamental la creación de herramientas y circuitos que conecten distintos hospitales de la red sanitaria y faciliten una derivación ágil entre distintas comunidades**.

#### 3.1.1.7 Rol del paciente

La incorporación del punto de vista del paciente en oncología es hoy imprescindible. El rol del paciente se ha ido incorporando en todos los ámbitos sanitarios, desde el desarrollo de fármacos, hasta la evaluación de los estudios o las decisiones sobre el propio tratamiento o los cuidados que se reciben.

En los últimos años en la práctica clínica asistencial estamos asistiendo a un empoderamiento progresivo de los pacientes. Este empoderamiento define pacientes responsables de su salud, que establecen un modelo deliberativo de relación con los profesionales que les atienden y, por lo tanto, que establecen objetivos terapéuticos y adoptan de forma compartida con sus médicos las decisiones que les permiten asumir esos objetivos[11]. Para ello, son necesarios los conocimientos y las habilidades que, cada vez más, los pacientes y las asociaciones de pacientes buscan de modo proactivo. Supone un reto del sistema de salud y de los profesionales de la salud responder a esta demanda de un modo cooperativo.

Además, **existe cada vez mayor evidencia a cerca del beneficio de recoger de forma sistemática los resultados reportados por el paciente** (PROMs). Los PROMs son definidos como aquellos resultados en salud informados por los pacientes (calidad de vida, estado funcional, estado de salud, satisfacción, etc.) sin interpretación por parte de ningún profesional sanitario[12]. Así, los PROMs permiten al paciente proporcionar una información subjetiva sobre su proceso o tratamiento, ayudan a identificar problemas no reconocidos, contribuyen a detectar efectos adversos del tratamiento y mejoran la experiencia y la satisfacción de los pacientes[13]. **De una manera global, aumentan el protagonismo del paciente, lo que contribuye a potenciar la medicina centrada en el paciente**.

El **rol del paciente experto** también ha ido incorporándose en los últimos años como acompañamiento desde la propia experiencia. Diversas asociaciones de pacientes promueven esta figura con buenos resultados en la vivencia de pacientes recién diagnosticados.

También **en el proceso de investigación y regulación de fármacos el rol del paciente se está incorporando progresivamente.** El papel de los *advocate patients* en investigación está adquiriendo relevancia notable aportando puntos de vista únicos e importantes al proceso de investigación del cáncer, garantizando que los avances científicos y médicos se centren en el paciente y sean pertinentes[14,15]. Igualmente, en los Comités Éticos de Investigación con Medicamentos (CEIM) regulados por el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, se exige que uno de sus

miembros sea un miembro lego, ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica, que representa los intereses de los pacientes. Finalmente, las asociaciones y movimientos organizativos de pacientes tienen presencia en las decisiones de las políticas de salud y son interlocutores habituales de los gestores de los sistemas de salud.

**TABLA 3.1. ROL DEL PACIENTE**

| ÁMBITOS | FIGURA | OBJETIVOS |
|---|---|---|
| Asistencial | Paciente activo Paciente experto | Toma de decisiones compartidas Acompañamiento desde la propia experiencia |
| Investigador | Advocate patient | Investigación pertinente y centrada en el paciente |
| Regulatorio | Paciente lego | Garantizar los intereses de los pacientes |
| Gestión | Asociaciones y movimientos organizativos | Influir en las políticas de salud desde el punto de vista del paciente |

**Fuente:** elaboración propia.

### 3.1.2 Poblaciones especiales

#### 3.1.2.1 Ancianos

El envejecimiento de la población en nuestro medio tiene como consecuencia el aumento del cáncer. El CG es una enfermedad más frecuente en la población anciana. Su **edad mediana de aparición son los 68 años y 6 de cada 10 pacientes tienen más de 65 años en el momento del diagnóstico**[16]. Sin embargo, la edad cronológica no ha de ser un determinante para la toma de decisiones terapéuticas ya que la evidencia disponible sugiere que el beneficio obtenido de los tratamientos es similar en población anciana al que obtienen los pacientes jóvenes, aunque con un mayor riesgo de complicaciones[17]. Por ello, resulta imprescindible una estricta evaluación de la capacidad funcional, la reserva fisiológica, la comorbilidad y los condicionantes psicosociales del paciente anciano con cáncer. El CG es una afección que, además, se acompaña de una alta carga sintomática, con lo que esta evaluación resulta especialmente pertinente.

La oncogeriatría se ha desarrollado como una disciplina que busca optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer y **la valoración geriátrica integral** (VGI) **es la herramienta diseñada para identificar y cuantificar los problemas médicos, funcionales y psicosociales del paciente anciano**. Su empleo detecta vulnerabilidades que de otra forma podrían pasar desapercibidas, ayuda a ponderar con mayor precisión los riesgos y beneficios de las terapias oncológicas en base a dichas vulnerabilidades y a las preferencias del paciente y desarrollar intervenciones dirigidas a optimizar su salud y minimizar las complicaciones derivadas de la enfermedad y el tratamiento. La Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) recomienda que se haga una VGI a todos los ancianos con cáncer[18].

En el estudio de fase III GO2 que incluyó pacientes ancianos con cáncer esofago-gástrico avanzado, se demostró la utilidad de la VGI como guía para la selección del tratamiento más adecuado. En este ensayo se evidenció que se puede reducir la intensidad de dosis de la QT según el grado de fragilidad del paciente medido por la VGI sin comprometer el control de la enfermedad y mejorando la calidad de vida[19].

**Existen pocos estudios** acerca del manejo del CG en este grupo de población, sobre todo **en pacientes mayores de 75 años**, por lo que en la práctica clínica habitual se tienen en cuenta los resultados de los ensayos clínicos realizados en grupos de población más joven, pero con subanálisis de los pacientes ancianos incluidos. Esta toma de decisiones se acompaña de la incertidumbre inherente a extrapolar los resultados obtenidos en ensayos clínicos realizados en población más joven, cuando además los objetivos principales pueden no ser los más relevantes para estos pacientes[20].

#### 3.1.2.2 Pacientes jóvenes

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento de la incidencia del CG en adultos jóvenes (<50 años). Este aumento ocurre de manera independiente de la localización del tumor y del país. **Se ha relacionado con la prevalencia de la gastritis autoinmune y con la disbiosis del microbioma gástrico**. El **mayor uso de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones** han sido propuestos como factores relacionados con su etiopatogenia[21]. También, al igual que en los pacientes de mayor edad, **se recomienda la evaluación de infección de *Helicobacter pylori*** si existen síntomas de sospecha y la comprobación de su correcta erradicación[22]. El diagnóstico se produce habitualmente en etapas avanzadas, incluso en el entorno asiático donde la incidencia de esta enfermedad es alta[21] y se ha asociado a peor pronóstico.

El CG en pacientes jóvenes también puede darse dentro de un contexto de síndrome genético, especialmente el Cáncer Gástrico Hereditario Difuso[23]. Aproximadamente un 10 % de los casos de CG aparecen dentro de un contexto de agregación familiar, pero únicamente un 1-3 % se deben a una predisposición genética hereditaria demostrada. La International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) establece criterios test y consejo genético y entre ellos se encuentra el tener menos de 50 años en el momento del diagnóstico de un adenocarcinoma gástrico difuso o con células en anillo de sello.

### 3.1.3 Cuidados paliativos

La OMS en 1990 adoptó, en un documento clave para el desarrollo de los cuidados paliativos, la definición propuesta por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) como: "el cuidado total activo de los pacientes cuya enfermedad no responde a tratamiento curativo. El control del dolor y de otros síntomas y de problemas psicológicos, sociales y espirituales es primordial". En esta definición destacaba que los cuidados paliativos no debían limitarse a los últimos días de vida, sino aplicarse progresivamente a medida que avanza la enfermedad y en función de las necesidades de pacientes y familias. Posteriormente, la OMS ha ampliado la definición de cuidados paliativos, modificando diferentes aspectos: «Enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales». Así, los cuidados paliativos están reconocidos expresamente en el contexto del derecho humano a la salud. Deben proporcionarse a través de servicios de salud integrados y centrados en la persona que presten especial atención a las necesidades y preferencias del individuo.

**En el CG el soporte mediante un programa de cuidados paliativos iniciado de manera precoz es beneficioso y está recomendado por las guías internacionales.** La evolución de la enfer-

medad trascurre con una alta carga sintomática y la mortalidad global es alta. De esta forma el control sintomático y el acompañamiento global del paciente y su familia resultan fundamentales. En un estudio randomizado de fase III se estableció un beneficio en supervivencia de 3 meses en aquellos pacientes que habían recibido un soporte multidisciplinar de cuidados paliativos[24].

**FIGURA 3.3. INSTAURACIÓN RECOMENDADA DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS EN ONCOLOGÍA**

**Fuente:** elaboración propia.

### 3.1.4 Largos supervivientes

El Decálogo Ejecutivo del Plan Integral de Atención a los Largos Supervivientes de Cáncer de la SEOM, considera, en general, como largo superviviente aquella persona que a los **cinco años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad**. Estudios llevados a cabo con población de largos supervivientes muestran que, por el hecho de haber padecido cáncer, los pacientes pueden tener necesidades físicas y psicosociales que con bastante frecuencia no están cubiertas por el sistema sanitario[25-27].

Entre los **objetivos** que se deben proponer **en este tipo de pacientes**, se encuentran:

- **Detección y manejo** de los problemas comunes que aparecen en este tipo de personas, como son el **cansancio, dolor, síndrome depresivo, adaptación social, emocional y laboral y**, en ocasiones, **problemas reproductivos** secundarios a los tratamientos.

- **Control de los efectos secundarios de los tratamientos**. En el paciente con CG, son de especial relevancia las secuelas derivadas de la gastrectomía, entre las que se encuentran:

  - **Anemia por déficit de vitamina B12**. Esta no se absorbe porque se deja de producir el factor intrínseco que se produce en la mucosa del estómago.

  - **Síndrome de Dumping**. Aparece en el 20-40 % de los pacientes tras una gastrectomía y se debe al paso de alimentos de forma rápida al intestino. En función del momento de aparición de los síntomas diferenciamos:

    - **Dumping precoz**: se produce a los 15-30 minutos de la comida y cursa con sen-

sación de pesadez de estómago, calambres abdominales, náuseas, vómitos y/o diarrea, hipotensión, sudoración y taquicardia.

- Dumping tardío: se produce a las 2-3 horas con sudoración, hambre, náuseas, temblor y/o debilidad hipoglucemia.

- Diarrea por malabsorción grasa.

- Cuadros adherenciales.

- **Detección de recidivas y de segundos tumores**. Aunque en general estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor, es de especial relevancia identificar los pacientes en los que el CG se ha producido en una situación de cáncer familiar, ya que esta situación hace preciso un seguimiento específico a largo plazo.

- **Estudio de la calidad de vida** y de las necesidades del paciente no cubiertas, sobre todo en aspectos relacionados con las restricciones dietéticas y con la necesidad de dietas especiales.

- Valoración de la **satisfacción de los pacientes.**

- **Identificación de problemas sociales y laborales.** Determinadas secuelas como el "dumping" o la necesidad de realizar varias comidas a lo largo del día, pueden interferir en la realización de ciertos trabajos y requerir una reubicación de estos pacientes para realizar otras actividades.

- **Accesibilidad** de los pacientes **a los sistemas asistenciales** para la solución de los problemas que aparecen después de los 5 años de seguimiento, siendo imprescindible la coordinación entre los especialistas del hospital y los de atención primaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Prades J, Remue E, van Hoof E, Borras JM. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. Health Policy. 2015 Apr;119(4):464-74.
2. Davies AR, Deans DA, Penman I, Plevris JN, Fletcher J, Wall L, et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. Dis Esophagus. 2006;19(6):496-503.
3. Freeman RK, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Ascioti AJ. The effect of a multidisciplinary thoracic malignancy conference on the treatment of patients with esophageal cancer. Ann Thorac Surg. 2011 Oct;92(4):1239-42; discussion 1243.
4. Specchia ML, Frisicale EM, Carini E, Di Pilla A, Cappa D, Barbara A, et al. The impact of tumor board on cancer care: evidence from an umbrella review. BMC Health Serv Res. 2020 Jan 31;20(1):73.
5. Allum W, Lordick F, Alsina M, Andritsch E, Ba-Ssalamah A, Beishon M, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb;122:179-93.
6. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing Patient Outcomes Measurement. N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):504-6.
7. Benning L, Das-Gupta Z, Sousa Fialho L, Wissig S, Tapela N, Gaunt S. Balancing adaptability and standardisation: insights from 27 routinely implemented ICHOM standard sets. BMC Health Serv Res. 2022 Nov 28;22(1):1424.
8. Beg S, Ragunath K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, Pritchard DMet al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). Gut. 2017 Nov;66(11):1886-99.
9. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-20.
10. Downing A, Morris EJ, Corrigan N, Sebag-Montefiore D, Finan PJ, Thomas JD, Chapman M, Hamilton R, Campbell H, Cameron D, Kaplan R, Parmar M, Stephens R, Seymour M, Gregory W, Selby P. High hospital research participation and improved colorectal cancer survival outcomes: a population-based study. Gut. 2017 Jan;66(1):89-96.
11. Jovell AJ, Navarro Rubio MD. La voz de los pacientes ha de ser escuchada. Informe SESPAS 2008 [Listening to the voice of the patient: an imperative. 2008 SESPAS Report]. Gac Sanit. 2008 Apr;22 Suppl 1:192-7. Spanish.
12. Castellvi P, Ferrer M, Alonso J; en nombre del Comité Científico de BiblioPRO. Resultados percibidos por los pacientes en investigación: definición, impacto, clasificación, medición y evaluación [The patient-reported outcomes in research: definition, impact, classification, measurement and assessment]. Med Clin (Barc). 2013 Oct 19;141(8):358-65. Spanish.

13. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting. BMC Health Serv Res. 2013 Jun 11;13:211.

14. Perlmutter J, Bell SK, Darien G. Cancer research advocacy: past, present, and future. Cancer Res. 2013 Aug 1;73(15):4611-5.

15. Salamone JM, Lucas W, Brundage SB, Holloway JN, Stahl SM, Carbine NE, et al. Promoting Scientist-Advocate Collaborations in Cancer Research: Why and How. Cancer Res. 2018 Oct 15;78(20):5723-5728.

16. Zhang T, Chen H, Zhang Y, Yin X, Man J, Yang X, et al. Global changing trends in incidence and mortality of gastric cancer by age and sex, 1990-2019: Findings from Global Burden of Disease Study. J Cancer. 2021 Sep 21;12(22):6695-6705.

17. Scotté F, Bossi P, Carola E, Cudennec T, Dielenseger P, Gomes F, et al. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1718-1726.

18. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014 Aug 20;32(24):2595-603.

19. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, et al; GO2 Trial Investigators. 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 Jun 1;7(6):869-877.

20. Joharatnam-Hogan N, Shiu KK, Khan K. Challenges in the treatment of gastric cancer in the older patient. Cancer Treat Rev. 2020 Apr;85:101980.

21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-49.

22. Kono Y, Kanzaki H, Iwamuro M, Kawano S, Kawahara Y, Okada H. Reality of Gastric Cancer in Young Patients: The Importance and Difficulty of the Early Diagnosis, Prevention and Treatment. Acta Med Okayama. 2020 Dec;74(6):461-66.

23. Stoffel EM. Heritable Gastrointestinal Cancer Syndromes. Gastroenterol Clin North Am. 2016 Sep;45(3):509-27.

24. Lu Z, Fang Y, Liu C, Zhang X, Xin X, He Y, et al. Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients With Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2021 Mar 1;39(7):748-56.

25. Kattlove H, Winn RJ. Ongoing care of patients after primary treatment for their cancer. CA Cancer J Clin. 2003 May-Jun;53(3):172-96.

26. Vivar CG, McQueen A. Informational and emotional needs of long-term survivors of breast cancer. J Adv Nurs. 2005 Sep;51(5):520-8.

27. Edgington A, Morgan MA. Looking beyond recurrence: comorbidities in cancer survivors. Clin J Oncol Nurs. 2011 Feb;15(1):E3-12.

CAPÍTULO 3

# El modelo asistencial para el abordaje del cáncer gástrico en España

## 3.2 La visión del farmacéutico

Ana Clopés Estela y Nuria Quer Margall
Farmacia. Instituto Catalán de Oncología (ICO)

ÍNDICE

### 3.2.1 Introducción

El enfoque diagnóstico y terapéutico en el CG debe ser multidisciplinar ya que el tratamiento se basa en la combinación de las siguientes estrategias: cirugía, tratamiento sistémico (QT y/o terapia dirigida y/o inmunoterapia) y RT.

El rol del farmacéutico en el proceso asistencial es de suma importancia por el papel principal que tienen los medicamentos dirigidos contra el CG, los tratamientos de soporte y la nutrición de estos pacientes.

En el modelo asistencial, el equipo de farmacia tiene la responsabilidad de asegurar la existencia y provisión de los medicamentos más adecuados a las necesidades de los pacientes y de ofrecer una atención farmacéutica de calidad para conseguir un uso eficiente y seguro de estos.

Esta misión asistencial se concreta **en funciones de soporte a la estrategia de uso racional, eficiente y segura de los medicamentos, a la gestión clínica y a la atención farmacéutica de los pacientes con CG,** incluyendo la adecuación del paciente al tratamiento prescrito, el manejo de los efectos secundarios de los medicamentos, la educación sanitaria, el control del dolor, el estado nutricional y seguimiento del tratamiento.

En los siguientes apartados de este capítulo se desarrolla tanto el enfoque del modelo de farmacia con funciones de soporte a la estrategia de medicamento y posicionamiento terapéutico de los medicamentos en CG como el papel del farmacéutico en la atención al paciente.

### 3.2.2 Posicionamiento terapéutico y resultados en salud de los medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer gástrico

Los medicamentos tienen un papel fundamental en la asistencia a los pacientes con CG. Hoy en día la investigación en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas es muy activa a nivel internacional, tanto en el ámbito del tratamiento de la enfermedad metastásica como en fases más tempranas de la enfermedad. Esta investigación ha llevado a la aprobación y uso tanto de nuevos tratamientos quimioterápicos como fármacos diana e inmunoterapia. El reto ante ello es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas con criterios de eficacia, seguridad y eficiencia y con un esfuerzo continuo de valoración de resultados.

Es necesario realizar un **posicionamiento de medicamentos** cuyos principios deben ser: la **toma de decisiones basadas en el conocimiento, buscando la máxima efectividad, seguridad y eficiencia, con optimización de los recursos disponibles y la evaluación continua de resultados,** asegurando la equidad terapéutica y buscando el equilibrio con la sostenibilidad del sistema.

Los pilares en los que se debe hacer este posicionamiento de medicamentos en CG debe ser la **participación de los profesionales en la toma de decisiones y la transparencia de estas decisiones a los actores tanto internos como externos.**

El **desarrollo del posicionamiento** de los medicamentos en CG incluye los siguientes pasos:

- Evaluación de los medicamentos.
- Desarrollo de guías de práctica clínica (GPC) en CG.
- Implantación de decisiones.
- Evaluación de resultados en salud.

A continuación, se describen la **evaluación de medicamentos y el desarrollo de GPC** en CG de manera más desarrollada.

### Evaluación de medicamentos

Según la OMS **la evaluación y selección de medicamentos es un proceso continuo, multidisciplinar y participativo que se ha de desarrollar valorando la eficacia, la seguridad, la calidad y la eficiencia** de los medicamentos con la finalidad de asegurar que su uso sea racional. Los atributos que debe tener el proceso son el uso de una metodología estandarizada, la participación de los profesionales y la transparencia hacia la sociedad.

Para **evaluar la eficacia** y, en concreto, la **valoración individual de la magnitud de beneficio clínico de los tratamientos,** en CG, se puede utilizar la escala desarrollada por la European Society for Medical Oncology (ESMO)[1] o la desarrollada por la Amercian Society or Clinical Oncology (ASCO)[2]. En concreto sobre medicamentos en el tratamiento del CG o de la unión gastroesofágica se puede encontrar, a fecha actual en la web de la ESMO, la evaluación de 9 medicamentos/indicación[3].

También se dispone de la escala ESCAT[4] para la **evaluación de las alteraciones genómicas en el uso de terapias dirigidas** contra diana molecular en CG en medicina de precisión.

En España, en el caso de los medicamentos oncológicos y en concreto de los medicamentos de CG, existe un proceso regulatorio de aprobación centralizado por la **EMA**[5]. Esta agencia tiene como funciones la evaluación científica, la supervisión y el seguimiento de la seguridad de los medicamentos de uso humano comercializados en Europa. Su **objetivo** es proteger la salud pública de los estados miembros y asegurar que **los medicamentos** disponibles en el mercado europeo **son efectivos, seguros y de alta calidad.**

En el momento en que la EMA aprueba la comercialización en Europa de un medicamento, o una nueva indicación para definir su uso en el SNS y su financiación, se inicia un proceso que comienza con la generación del **informe de posicionamiento terapéutico** (IPT). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Dirección General de Cartera Básica del Servicio Nacional de Salud y Farmacia (DGCBSF) evalúan los medicamentos de uso humano para su incorporación efectiva a la práctica asistencial. Desde 2013 se elabora un único informe de posicionamiento terapéutico que sea reconocible para todo el SNS a través de un sistema de evaluación en red basado en la evidencia científica. Los IPT están disponibles en la página web de la AEMPS[6].

Con la información de este IPT y otras informaciones disponibles, la Comisión Interministerial asesora a la DGCBSF para la toma de decisiones de financiación de los medicamentos en el

SNS. Se puede consultar esta información en el buscador sobre la situación de financiación de los medicamentos alojado en la web del Ministerio de Sanidad[7].

A partir de este momento, es responsabilidad de las comunidades autónomas la financiación de los medicamentos y el seguimiento de su uso. Y serán los hospitales quienes, como responsables de la asistencia, aplicarán y tomarán las decisiones más cercanas al paciente con CG. Los hospitales tienen como órgano asesor de la dirección, en todos los aspectos relacionados con el desarrollo de la estrategia de posicionamiento terapéutico y del uso racional en el centro, a las **comisiones farmacoterapéuticas.** Se puede consultar como ejemplo la web de la comisión farmacoterapéutica del Institut Català d'Oncologia[8].

### Guías de práctica clínica

Las GPC son un **conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios** de las diferentes alternativas, con el **objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes.**

Para ofrecer una medicina basada en la evidencia, las GPC son un instrumento fundamental, que ayudan a disminuir la variabilidad en la práctica clínica y a mantener una equidad terapéutica. A su vez, las GPC son una herramienta muy adecuada para la discusión terapéutica con el paciente, que permite llegar a una toma de decisiones realmente compartida.

Disponemos de diferentes fuentes para localizar GPC en CG:

**TABLA 3.2. FUENTES PARA LOCALIZAR GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

| | |
|---|---|
| National Guideline Clearinghouse de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) | https://www.ahrq.gov/gam/index.html |
| Guíasalud (organismo del SNS) | http://www.guiasalud.es/home.asp |
| Guidelines International Network (GIN) | http://www.g-i-n.net/ |
| GPC del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) | http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed |
| The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN) | http://www.sign.ac.uk/ |
| Trip medical database (Tripdatabase) | https://www.tripdatabase.com/ |
| National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | http://www.nccn.org/ |
| Cancer Care Ontario (CCO) | *https://www.cancercareontario.ca/en* |
| American Society of Clinical Oncology (ASCO) | http://www.asco.org/guidelines |
| European Society for Medical Oncology (ESMO) | *https://www.esmo.org/guidelines* |
| Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) | *https://seom.org/publicaciones/guias-clinicas/105418-guias-clinicas-seom* |
| ICOICSPraxis | *https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/* |

**Fuente:** ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica. 2.ª ación: 2019.

La **metodología de generación de una GPC** incluye los siguientes pasos:

- Protocolo de revisión sistemática
- Formulación de la pregunta de la revisión sistemática
- Localización y selección de los estudios.
- Interpretación de los resultados. Definición de niveles de evidencia
- Elaboración de las recomendaciones.

En oncología podemos utilizar los niveles de evidencia y de recomendación de la ESMO[9]:

**TABLA 3.3. NIVELES DE EVIDENCIA SEGÚN ESMO**

| NIVEL | TIPOS DE EVIDENCIA |
|---|---|
| I | Evidencia, como mínimo, de un ensayo clínico de calidad metodológica, aleatorizado, controlado, con poco potencial al bies o de metaanálisis de ensayos clínicos muy diseñados sin heterogeneidad. |
| II | Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metaanálisis de este tipo de ensayos o de ensayos con heterogeneidad. |
| III | Estudios prospectivos de cohortes. |
| IV | Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos-control. |
| V | Estudios sin grupo control, informas de casos y opiniones de expertos. |

**Fuente:** ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica. 2.ª ación:2019.

**TABLA 3.4. GRADOS DE RECOMENDACIÓN SEGÚN ESMO**

| GRADO | ORIGEN DE LA EVIDENCIA |
|---|---|
| A | Nivel de evidencia alto en cuanto a la eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable. |
| B | Nivel de evidencia alto o moderado en cuanto a la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado. Generalmente recomendado |
| C | Evidencia insuficiente en cuanto a la eficacia o el beneficio no compensa los riesgos o las desventajas (acontecimientos adversos y costes). Opcional. |
| D | Nivel de evidencia moderado por carencia de eficacia o resultado final adverso. Generalmente no recomendado |
| E | Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por carencia de eficacia o resultado final adverso. No se tiene que recomendar nunca. |

**Fuente:** ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica. 2.ª ación: 2019.

En concreto, respecto a las guías ESMO, está publicada la **guía del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CG**. Está disponible en la web de ESMO[10,11].

También se dispone de la guía de la SEOM[12] y la ICOICSPraxis desarrollada conjuntamente por profesionales del Institut català d'Oncologia y del Institut Català de la Salut[13].

Se considera de interés que en una GPC sobre el tratamiento farmacológico del CG se incluyan los siguientes apartados:

- Tratamiento perioperatorio.
- Tratamiento adyuvante.
- Tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica, incluyendo recomendaciones para la primera línea y segunda línea y posteriores y tratamiento radioterápico paliativo.
- Soporte nutricional, incluyendo cribado nutricional y tipos de intervención nutricional (consejo dietético, suplemento nutricional, nutrición enteral y parenteral).
- Indicadores de evaluación de resultados, tanto de proceso como de resultados.

Respecto a los indicadores de la GPC de CG, se incluyen a continuación los definidos en la ICOICSPraxis de tratamiento del cáncer gástrico y los estándares recomendados en el año de su edición, 2019[14].

**TABLA 3.5. INDICADORES DE PROCESO Y RESULTADOS DE LA GPC ICOICSPRAXIS (EDICIÓN 2019)**

| INDICADORES DE PROCESO |
|---|
| **1**. Intervalo entre la solicitud de primera visita a Oncología Médica realizada y fecha de validación de esta (<7 días). |
| **2**. Intervalo entre la finalización de la neoadyuvancia y la fecha data de la cirugía (<6 semanas). |
| **3**. Porcentaje de actas de comité realizadas y validadas en referencia al número total de casos presentados al comité de CG (>90 %). |
| **4**. Porcentaje de pacientes con valoración nutricional basal (primeras visitas) (>70 %). |
| **5**. Porcentaje de pacientes operados presentados previamente al comité de CG (>90 %). |
| **6**. Porcentaje de pacientes a los que se realiza una estadificación laparoscópica del total. de los pacientes presentados al comité tributarios de recibir neoadyuvancia (>80 %). |
| **INDICADORES DE RESULTADOS** |
| **1**. Tasa de cirugía R0. |
| **2**. Tasa de recaída local y a distancia. |
| **3**. Grado de extensión de la linfadenectomía (tipo de cirugía y n.º de ganglios resecados). |
| **4**. Morbilidad y mortalidad quirúrgica. |
| **5**. Supervivencia global a 1, 3 y 5 años, por estadiaje. |
| **6**. Porcentaje de pacientes que completan el tratamiento perioperatorio (neoadyuvante y adyuvante). |
| **7**. Comparativa de la estadificación pre y postcirugía, especialmente respecto a la T i a la N del TNM. |
| **8**. Porcentaje de pacientes en tratamiento activo que han seguido las indicaciones del algoritmo terapéutico de la ICO-ICSPRAXIS respeto el total de los pacientes en tratamiento activo (>90 %). |

**Fuente:** ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica. 2.ª ación: 2019.

### 3.2.3 Atención farmacéutica al paciente con cáncer gástrico

La atención farmacéutica en pacientes con CG es una parte importante del tratamiento multidisciplinario del cáncer. Los farmacéuticos pueden desempeñar un papel clave en la atención de estos pacientes al trabajar en colaboración con el equipo de multidisciplinar para optimizar el uso de los medicamentos y garantizar la seguridad del paciente.

Algunos de los aspectos importantes de la atención farmacéutica en pacientes con CG incluyen:

a) Adecuación del paciente al tratamiento prescrito.

b) Manejo de los efectos secundarios de los medicamentos.

c) Educación del paciente.

d) Control del dolor.

e) Estado nutricional.

f) Seguimiento del tratamiento.

#### a) Adecuación del paciente al tratamiento prescrito

La QT se emplea con mucha frecuencia en el CG, bien como terapia complementaria a la cirugía (QT preoperatoria, postoperatoria o perioperatoria) en estadios localizados resecables o bien para enfermedad avanzada irresecable o metastásica[15].

Los agentes de QT activos en CG son los platinos (cisplatino y oxaliplatino), las fluoropirimidinas (5Fluorouracilo y capecitabina), los taxanos (paclitaxel y docetaxel), la epirrubicina y el irinotecan. S-1 es una fluoropirimidina oral comercializada en Japón.

Se debe identificar la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) en los pacientes candidatos a tratamiento con 5FU, capecitabina o tegafur antes de iniciar este. La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD. En pacientes con deficiencia parcial de DPD, en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor[16].

Las **terapias dirigidas** son fármacos con actividad dirigida contra dianas celulares. En CG metastásico, a fecha de redacción de este documento, están aprobados dos anticuerpos monoclonales trastuzumab y ramucirumab.

La **inmunoterapia** es un tipo de tratamiento del cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatirlo. Se está investigando como una forma de tratamiento para el CG, y ha demostrado ser efectiva en algunos casos[17]. Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), como pembrolizumab y nivolumab, se utilizan en pacientes con CG avanzado. La inmunoterapia adyuvante se está investigando como una forma de reducir el riesgo de recurrencia después de la cirugía.

En general, la QT se administra por vía intravenosa, aunque algunos fármacos se administran por vía oral (como la capecitabina). Trastuzumab, ramucirumab, pembrolizumab y nivolumab se administran también por vía intravenosa.

Durante la evolución de la enfermedad, y para controlar las complicaciones puede ser necesario administrar **terapias de soporte** como antieméticos, hidratación, aporte nutricional, eritropoyetinas y/o suplementos de hierro o factores estimulantes de colonias, tratamiento antidiarreico, etc. También pueden ser necesarios los antibióticos, los analgésicos, los corticoides e inmunodepresores (en caso de una activación excesiva de nuestro sistema inmunitario) y otros tipos de fármacos.

La administración óptima del tratamiento requiere un equipo multidisciplinar con experiencia en el uso de agentes anticancerosos y el manejo de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer[18].

El farmacéutico puede aportar su conocimiento en la selección, conciliación, dosificación, administración y manejo de las toxicidades del tratamiento. A menudo es necesario modificar dosis o fármaco debido a la variabilidad individual del paciente, el tratamiento previo, el estado nutricional y a la comorbilidad[19].

### b) Manejo de los efectos secundarios de los medicamentos

Los medicamentos utilizados en el tratamiento del CG pueden tener efectos secundarios. El farmacéutico puede trabajar con el equipo médico para identificar y manejar estos efectos secundarios.

La QT y los anticuerpos monoclonales no actúan únicamente sobre las células malignas. Su acción sobre las células normales es lo que produce la toxicidad. **La toxicidad depende del fármaco(s) administrado(s), las combinaciones, las dosis, los intervalos de administración, el estado general y nutricional del paciente y de otros factores.** En general, la QT puede producir anemia, neutropenia, trombopenia, náuseas y vómitos, disminución del apetito, cansancio, diarrea y fiebre. Existen efectos secundarios que son propios de cada fármaco, como la toxicidad neurológica del cisplatino o la toxicidad cardiaca de las antraciclinas[15].

Los anticuerpos monoclonales como trastuzumab y ramucirumab producen lo que se denomina efectos secundarios específicos de cada uno de ellos o "de clase". Por un lado, en raras ocasiones, trastuzumab puede producir alteraciones en la contractilidad cardíaca y por otro lado ramucirumab, al ser un fármaco que actúa sobre los vasos sanguíneos, produce "efectos de clase vasculares" como son la hipertensión, la proteinuria y trombosis[15].

**Los efectos secundarios de la inmunoterapia son infrecuentes** y proceden de la actuación desmedida de los linfocitos sobre tejidos sanos, así pueden causar diarreas, hepatitis, tiroiditis, encefalitis y dermatitis de carácter autoinmune, entre otros.

### c) Formación al paciente

La educación del paciente es un componente importante de la atención farmacéutica en pacientes con CG. **Los farmacéuticos pueden desempeñar un papel clave en proporcionar infor-**

**mación y formación al paciente sobre su tratamiento y los medicamentos utilizados.** Algunos temas importantes para tratar durante la educación del paciente farmacéutico con CG pueden incluir[20]:

- Información sobre los tratamientos disponibles.
- Uso adecuado de los medicamentos prescritos, incluyendo dosis, frecuencia y duración del tratamiento.
- Posibles efectos secundarios de los medicamentos y cómo manejarlos.
- Interacciones medicamentosas y cómo evitarlas.
- Evaluación de la adherencia al tratamiento y tomar medidas para mejorarla.
- Almacenamiento adecuado de los medicamentos.
- Planificación de citas y seguimiento con el médico y el farmacéutico.
- Cuidado personal para mejorar la calidad de vida, incluyendo dieta, ejercicio.

### d) Control del dolor

El farmacéutico puede **trabajar con el equipo médico con el objetivo de identificar el mejor tratamiento para controlar el dolor** asociado con el CG.

El **control del dolor** es una parte importante del tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico, ya que puede mejorar la calidad de vida del paciente y reducir la ansiedad y el estrés asociados con el dolor. La gestión del dolor en pacientes con CG puede ser compleja y requiere una **evaluación cuidadosa de la causa del dolor y una estrategia de tratamiento individualizada**[21].

Las opciones de tratamiento para el dolor en pacientes con CG pueden incluir medicamentos analgésicos, como opioides, que se utilizan para controlar el dolor moderado a grave. Además, los medicamentos adyuvantes, como los antidepresivos y los anticonvulsivantes, pueden ser útiles para controlar el dolor neuropático[22].

La evaluación continua del dolor y la eficacia del tratamiento son esenciales para garantizar un control adecuado del dolor. Además, la identificación y el tratamiento temprano de los efectos secundarios de los medicamentos analgésicos, como la dependencia y la tolerancia, son importantes para garantizar un uso seguro y efectivo.

### e) Estado nutricional

El CG se considera de **alto riesgo nutricional** dadas las manifestaciones propias de la enfermedad (disfagia, plenitud precoz, dolor abdominal, vómitos, etc.) y la toxicidad del tratamiento oncoespecífico con QT y RT (náuseas, vómitos, anorexia, diarreas...) que pueden tener un efecto negativo en la ingesta[13]. Por esta razón, el soporte nutricional es esencial para los pacientes con CG.

El objetivo del soporte nutricional es asegurar que el paciente reciba la cantidad adecuada de nutrientes para mantener su salud y energía durante el tratamiento y recuperación del CG. Además, el soporte nutricional también puede ayudar a reducir los efectos secundarios de los tratamientos del cáncer, como la QT y la RT[23].

El tipo de soporte nutricional que se recomienda para cada paciente con CG puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad y las necesidades individuales del paciente. Algunas **opciones de soporte nutricional** que pueden ser recomendadas incluyen:

1. **Modificaciones en la dieta:** es importante que los pacientes con CG consuman alimentos saludables y ricos en nutrientes. Es posible que se realicen cambios en la dieta para garantizar que se estén consumiendo suficientes proteínas, carbohidratos y grasas.

2. **Suplementos nutricionales:** los suplementos nutricionales pueden ayudar a los pacientes con CG a obtener los nutrientes necesarios que pueden no estar recibiendo a través de la dieta. Estos pueden incluir vitaminas, minerales, proteínas y otros nutrientes.

3. **Alimentación por sonda:** en casos graves, en los que el paciente no puede ingerir alimentos por la boca, se puede utilizar una sonda de alimentación para proporcionar nutrientes directamente en el estómago o el intestino.

4. **Nutrición parenteral:** se reserva a pacientes con imposibilidad transitoria de utilizar el tubo digestivo (por ejemplo, por obstrucción alta, vómitos no controlables o íleo paralítico), en espera de iniciar algún tipo de tratamiento oncoespecífico y que presenten desnutrición moderada-grave, con el objetivo de reiniciar la alimentación oral cuando sea posible[13].

Es importante **trabajar con un equipo multidisciplinar** especializado en el tratamiento del CG para desarrollar un plan de soporte nutricional adecuado para cada paciente. De esta manera, se puede garantizar que el paciente reciba los nutrientes necesarios para mantener su salud y energía durante todo el tratamiento y recuperación del cáncer.

### f) Seguimiento del tratamiento

El seguimiento del tratamiento en pacientes con CG es una parte importante de la atención farmacéutica. El farmacéutico puede desempeñar un papel clave en el seguimiento del tratamiento, asegurando que el paciente esté tomando los medicamentos correctamente, monitoreando los efectos secundarios y trabajando con otros profesionales para ajustar el tratamiento según sea necesario[24]. Algunas estrategias de seguimiento del tratamiento para pacientes con CG pueden incluir.

- **Revisión de los medicamentos y la dosificación:** el farmacéutico puede revisar la prescripción médica y asegurarse de que se esté administrando la dosis correcta del medicamento.

- **Monitorización de los efectos secundarios:** el farmacéutico puede monitorear los efectos secundarios y trabajar con el equipo médico para ajustar el tratamiento según sea necesario.

- **Evaluación de la eficacia del tratamiento:** el farmacéutico puede evaluar la eficacia del tratamiento y trabajar con el equipo médico para ajustar el tratamiento si es necesario.

- **Educación continua del paciente:** el farmacéutico puede continuar proporcionando formación al paciente sobre el tratamiento y los medicamentos a medida que avanza el tratamiento.

- **Planificación y coordinación del cuidado:** el farmacéutico puede coordinar con otros miembros del equipo, como oncólogos y nutricionistas, para proporcionar una atención integral al paciente.

El seguimiento del tratamiento por parte del farmacéutico puede ayudar a **mejorar la eficacia del tratamiento y prevenir efectos secundarios graves.**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366.
2. Value in Cancer Care [Internet]. ASCO. Disponible en: https://old-prod.asco.org/news-initiatives/current-initiatives/cancer-care-initiatives/value-cancer-care
3. ESMO-MCBS Scorecards [Internet]. European Society for Medical Oncology. Disponible en: http://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards
4. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol. 2018 Sep 1;29(9):1895-902.
5. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu
6. Informes de posicionamiento terapéutico | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico
7. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do
8. Comissió farmacoterapèutica [Internet]. Institut Català d'Oncologia. Disponible en: https://ico.gencat.cat/ca/professionals/politica_del_medicament/comissio_farmacoterapeutica/
9. ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf [Internet]. European Society for Medical Oncology. Disponible en: https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf
10. European Society for Medical Oncology (ESMO) [Internet]. European Society for Medical Oncology. Disponible en: http://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer

11. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Oct;33(10):1005-1020.

12. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). Clin Transl Oncol. 2020 Feb;22(2):236-44.

13. ICOICS Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica. [Internet]. Instituto Catalán de Oncología; 2019. Disponible en: https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/C_GASTRIC_espanol_ISBN.pdf.

14. Guies i protocols [Internet]. Institut Català d'Oncologia. Disponible en: https://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/

15. Grávalos C y Fernández A. Cáncer gástrico - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica – SEOM; 2022. en: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?showall=1&start=0

16. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine [Internet]. European Medicines Agency; 2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine

17. Stomach Cancer [Internet]. Cancer.Net; 2021. Disponible en: http://www.cancer.net/cancer-types/stomach-cancer/treatment-options

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Versión 1 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

19. Validación farmacéutica de la prescripción del paciente oncohematológico – Recomendaciones de GEDEFO" [Internet]. GEDEFO; 2018. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/gedefo_validacion_farmaceutica_prescripcion_version_impresion

20. Pérez-Escamilla B, Suárez-Pérez L, et al. Pharmacist-led education for cancer patients: a systematic review. Support Care Cancer. 2021;29(10):5187-96.

21. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(suppl_4):iv166-91.

22. Davis MP, Walsh D. Treatment of cancer pain. Lancet. 2019;393(10182):1776-87.

23. Nutrition in Cancer Care (PDQ) - Health Professional [Internet]. National Cancer Institute; 2022. Disponible en: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/appetite-loss/nutrition-hp-pdq

24. Marcos JA, Moreno E y Morillo R et al. Adaptación del Modelo de Atención Farmacéutica CMO al Paciente con Neoplasias Oncológicas y Hematológicas 2020 [Internet]. GEDEFO; 2020. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/Adaptacin_Modelo_CMO_al_paciente_OH.pdf

CAPÍTULO 4

# La medicina de precisión en el cáncer gástrico y las nuevas dianas terapéuticas

**Enrique De Álava Casado**
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Instituto de Biomedicina de Sevilla y Universidad de Sevilla

ÍNDICE

## 4.1 INTRODUCCIÓN

El carcinoma gástrico (CG) es una forma de cáncer que contribuye significativamente a la mortalidad mundial. Su incidencia varía geográficamente, siendo más frecuente en Asia, África, América del Sur y Europa del Este. Factores como la infección por *Helicobacter pylori*, el estilo de vida (consumo de alcohol, tabaquismo) y la predisposición genética se han asociado con esta enfermedad.

El CG es una enfermedad heterogénea con diferentes variantes histopatológicas y moleculares. Antes de la era genómica, se utilizaba el esquema de clasificación propuesto por Lauren, que dividía el CG en subtipos "intestinales" y "difusos". Sin embargo, la clasificación histopatológica no se utiliza rutinariamente para determinar el tratamiento del CG. La OMS ha propuesto otras clasificaciones histopatológicas, reconociendo cinco subtipos principales de adenocarcinoma gástrico.

La infección por *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo ambiental más importante para el CG. Además, se han identificado variantes genéticas hereditarias que contribuyen a un pequeño porcentaje de casos, como el síndrome de CG difuso (HDCG). Sin embargo, la mayoría de los casos de CG se desarrollan debido a una combinación de factores genéticos y ambientales.

Los estudios genómicos han identificado varios genes y alteraciones genéticas asociados con el CG. Se han definido subtipos moleculares específicos de CG, como inestabilidad cromosómica (CIN), inestabilidad de microsatélites (MSI), genoma estable (GS) o virus Epstein-Barr (VBE). Estas alteraciones genéticas pueden tener implicaciones terapéuticas y ayudar a identificar nuevas dianas para el tratamiento del CG.

En este capítulo se reflexiona sobre la utilidad de las técnicas de diagnóstico molecular genómico, proteómico, la patómica, la biopsia líquida, la predicción de respuesta a ciertos fármacos, y un resumen de las barreras para la implantación de la medicina de precisión en cáncer gástrico.

En resumen, el CG es un cáncer gástrico heterogéneo con diferentes subtipos histopatológicos y moleculares. La infección por *Helicobacter pylori* y los factores genéticos desempeñan un papel importante en su desarrollo. Los estudios genómicos han revelado alteraciones genéticas y vías de señalización relevantes que podrían ser objetivos terapéuticos en el tratamiento del CG.

## 4.2 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Como se ha comentado, el CG es un contribuyente relevante a la mortalidad mundial del cáncer[1]. La incidencia de CG es geográficamente distinta en todo el mundo, con una alta prevalencia en Asia, África, América del Sur y Europa del Este. En los países occidentales, si bien la incidencia absoluta de CG ha disminuido constantemente durante las últimas décadas, el número de casos en el estómago proximal parece estar aumentando. Estas diferencias geográficas se han atribuido a varios factores, incluida la infección por *Helicobacter pylori*, factores de estilo de vida (por ejemplo, alcohol y tabaquismo) y factores de riesgo genético.

El CG es una enfermedad heterogénea estratificada por variantes histopatológicas y moleculares[2]. La heterogeneidad intratumoral e intertumoral del fenotipo histológico puede ser sor-

**prendente en el CG** y es muy probable que sea la **razón de los muchos esquemas de clasificación histopatológica para el CG**.

Antes de la era de la genómica, **Lauren propuso** el esquema de clasificación más ampliamente aplicado, clasificando los CG en **subtipos "intestinales" y "difusos"**. El tipo intestinal de CG está asociado con la infección por *Helicobacter pylori* y con estructuras diferenciadas glandulares o papilares, mientras que el tipo de difuso de CG típicamente comprende células tumorales desdiferenciadas poco cohesivas en medio de un gran estroma celular.

Además de Lauren, **la OMS**[3] **ha propuesto** otras clasificaciones histopatológicas. **Cinco subtipos histológicos principales** de adenocarcinoma gástrico son reconocidos por la clasificación actual (2019) de la OMS: **tubular** (anteriormente 'intestinal'), **papilar, poco cohesivo** (incluidas las variantes de células de anillo de sello y otros subtipos), **adenocarcinomas mucinosos y mixtos**. Aunque las diferencias histopatológicas están asociadas con el pronóstico del CG, **la clasificación histopatológica no se usa de manera rutinaria como base para determinar el tratamiento y el manejo** del CG.

### 4.3 HERENCIA Y MEDIO AMBIENTE EN EL CARCINOMA GÁSTRICO

La infección por *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo de CG ambiental más significativo[2] . La infección por *Helicobacter pylori* también suprime la secreción de ácido gástrico, facilitando la colonización del estómago por otras bacterias. Los estudios metagenómicos emergentes sugieren que **la microbiota del CG se caracteriza por niveles reducidos de *Helicobacter pylori*** y enriquecimiento de otros géneros bacterianos, incluidos los comensales intestinales como *Achromobacter, Citrobacter* y *Lactobacillus*. Esto puede crear **un entorno de "disbiosis microbiana" que facilita la producción de metabolitos nitrosantes** (por ejemplo, nitrito, nitrosaminas N) **que contribuyen al desarrollo de CG** a través de su potencial genotóxico.

Existen estudios previos sobre **variantes de línea germinal asociadas con el riesgo de CG** que se han centrado, en gran medida, en investigar genes candidatos, como la citocina proinflamatoria IL1B196, o confinado a las familias que exhiben un alto riesgo hereditario, como HDCG y adenocarcinoma gástrico y la poliposis proximal del estómago (GAPPS, causado por las mutaciones del promotor APC 1B).

El HDCG, descrito en 1998, es un síndrome de cáncer caracterizado por una alta prevalencia de CG de tipo difuso (DCG) y cáncer de mama con herencia autosómica dominante[3]. El HDCG se caracteriza por una alta prevalencia de células de anillo de sello en un DCG y está causado en gran medida (30-50 %) por mutaciones inactivadoras en la línea germinal en CDH1. Se han encontrado variantes patógenas en CTNNA1 en un pequeño número de familias HDCG.

Existen estudios recientes que han revelado que los pacientes con CG, incluidos aquellos con y sin historias familiares de CG, pueden portar variantes de línea germinal patógena en genes como Palb2, BRCA1, BRCA2 y RAD51C a frecuencias superiores a las encontradas en la población general. En algunos casos, se acercan al 10 % en países del este de Asia.

Además, en las variantes de genes individuales, ahora también se están aplicando nuevos enfoques genómicos, como las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS). Existen los estudios previos de asociación de todo el genoma donde han destacado genes de riesgo de CG como

PLEC1, SPOCD1, CUX2 y PRKA41. Un estudio reciente describió el desarrollo PRS para CG en pacientes chinos. Este análisis no solo reveló que los PRS pueden identificar a las personas con un mayor riesgo de CG, sino también que, incluso entre las personas con un alto riesgo genético de PRS, los participantes que adoptan un "estilo de vida favorable" tenían un menor riesgo de CG[2].

Sin embargo, el HDCG es solo una pequeña parte de todos los CG, y **las variantes genéticas hereditarias contribuyen a menos del 3 % del CG**. En general, el **CG se desarrolla no solo debido a factores genéticos, sino también a factores ambientales**, como las infecciones por *Helicobacter pylori*. Por lo tanto, **es difícil estimar la asociación entre CG y varios factores genéticos con precisión**.

### 4.4 ALTERACIONES GENÓMICAS Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN RELEVANTES. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Motivados por la necesidad de una taxonomía de CG clínicamente informativa, los estudios genómicos realizados por varios grupos han descubierto muchos genes relacionados con el CG[4]. **Los genes clave de la génesis del CG se pueden clasificar en dos clases**[1]: aquellos frecuentemente alterados en múltiples tipos de tumores (por ejemplo, TP53, ARID1A, ERBB2 [también conocido como HER2], FGFR2) y otros que son más **restringidos a los tejidos digestivos** (por ejemplo, CDH1, RHOA, Factores GATA).

Los estudios clave del consorcio del TCGA y el Grupo de Investigación del Cáncer Asiático (ACRG) también han definido subtipos moleculares específicos de CG. Utilizando alteraciones basadas en ADN, el consorcio **TCGA describió cuatro subtipos moleculares principales de CG: CIN, MSI, GS y VEB**.

Se han definido **algunas alteraciones genómicas características** de cada uno de los cuatro subtipos[1,4], lo que será útil para identificar nuevos objetivos terapéuticos en CG.

- La mayoría de los casos de **CIN corresponden al tipo intestinal**, mientras que la mayoría de los casos del subtipo **GS corresponden al tipo difuso** en la clasificación histopatológica de CG. Las vías de señalización alteradas se deben a amplificaciones del gen receptor de tirosina quinasa (RTK) o KRAS y mutaciones TP53 en casos de CIN.

- Las **mutaciones en la subunidad catalítica alfa de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CA)** y las mutaciones **del gen del dominio de interacción rico en AT 1A** (ARID1a), **la alta carga mutacional y el silenciamiento mediante metilación de MLH1 se observan típicamente en la variante MSI** de CG. En este subtipo MSI, con alta carga mutacional, los inhibidores de *checkpoints* inmune son efectivos, debido a que las mutaciones genéticas de alta frecuencia generan una elevada expresión de neoantígenos.

- En el subgrupo positivo para **VEB, la amplia hipermetilación del ADN, las mutaciones en PIK3CA y la sobreexpresión de PDL1 o PDL2** a menudo mediante amplificación de genes y variación estructural, hace que los ICI puedan ser efectivos.

- Mientras tanto, en el **GS**, se observan **mutaciones en CDH1 y RHOA, así como fusiones de ARHGAP**. Además de eso, se encuentran pocas variantes genómicas, incluidas la

amplificación y eliminación de cromosomas, en el subtipo GS en comparación con los otros. Por lo tanto, se cree que los ICI son ineficaces para los subtipos GS del CG. De hecho, entre 61 pacientes con CG metastásico, la eficacia de ICI para el subtipo GS fue solo del 12 %, mientras que los de los subtipos con la positividad de MSI y VEB fueron 85,7 y 100 %, respectivamente. Además, la expresión del HER2, que puede ser un objetivo terapéutico, fue baja en el subtipo GS. Por lo tanto, se necesitan enfoques avanzados para mejorar el pronóstico de los subtipos GS.

Entre las **dianas moleculares** descubiertas, varias han sido claves para poner en marcha ensayos clínicos en fase II y fase III. Estas incluyen HER2, EGFR, VEGFR, FGFR2, Claudina18.2, Trop2, C-Met y la molécula del punto de control inmune PD-1. Quizás, las más relevantes son las siguientes:

- MAPK.
- HER2.
- MET.
- WNT.
- Epigenética.
- *Checkpoints inmunes*.
- Proteínas de adhesión celular y unión intercelular, como E-Cadherina y Claudina18.2.

## 4.5 GENÓMICA PARA EL CÁNCER GÁSTRICO DE TIPO DIFUSO Y POSIBLES OBJETIVOS TERAPÉUTICOS PARA MUTACIONES SOMÁTICAS

La mayoría de los CG de tipo difuso (CGD), asociado en la clasificación histopatológica de CG con un mal pronóstico, corresponde al subgrupo GS en los subtipos moleculares a través del análisis genómico y tiene aberración estructural de baja frecuencia y mutaciones genéticas que podrían ser dianas para el tratamiento[1,4]. Por lo tanto, **muchos estudios sobre el CGD se han realizado utilizando varios enfoques genómicos**.

Se sabe que algunas variantes genéticas características, como las mutaciones de la línea germinal CDH1 y las mutaciones del gen RHOA, son parte del subtipo GS. Las mutaciones de la línea germinal de CDH1, E-cadherina (una de las moléculas de adhesión celular), no parecen ser un objetivo del tratamiento porque esa es la mutación de pérdida de función. Mientras tanto, se espera que las mutaciones de señal RHOA, recientemente identificadas como un gen "*driver*" en el subtipo GS, se conviertan en una diana terapéutica porque las mutaciones del gen RHOA, donde hay algunos puntos de acceso, como Y42C, R5W, G17E, L57V y L69R, se conocen como mutaciones de ganancia de función. Por lo tanto, puede que se conviertan en un objetivo del tratamiento, aunque la señalización aguas abajo de RHOA sigue siendo controvertida. De hecho, RhoA es una proteína de unión a la guanosina trifosfato (GTP); por lo tanto, es difícil desarrollar inhibidores, como sucede en KRAS.

Además, **existen alteraciones estructurales, como los genes de fusión, que pueden detectarse mediante análisis de genoma o transcriptoma completos**[2]. En el CG de tipo difuso, se han informado de genes de fusión entre claudina 18 (CLDN18) y la RHO-GTSasa ARHGAP. Dado que ARHGAP está en la misma vía de señalización que RHOA, puede estar asociado con ambas variantes de RHOA y las alteraciones en la vía de señalización de RHOA. En un estudio que analizó 32 casos de carcinoma de células de anillo de sello gástrico, se encontró el gen de fusión CLDN18- ARHGAP en ocho casos (25 %). Independientemente de la aparición de esta proteína de fusión, hay que mencionar que la CLDN18.2, una proteína de unión estrecha epitelial que se expresa en las uniones estrechas de la mucosa gástrica en condiciones fisiológicas normales. Sin embargo, en CG, las perturbaciones en la polaridad celular conducen a que CLDN18.2 se exponga en la superficie de las células neoplásicas y por ello pueda ser diana de anticuerpos neutralizantes.

El **carcinoma gástrico con células de anillo de sello** (GSRC, del inglés "gastric signet-ring cell carcinoma") **es un subtipo especial de DCG asociado con un mal pronóstico, pero falta un estudio en profundidad y sistemático de este subtipo específico**. Muy recientemente, un estudio de expresión de célula única se ha centrado en las células del GSRC[8]. Los genes expresados diferencialmente regulados en las células SRCC se enriquecen principalmente en vías de señalización relacionadas con el cáncer activadas anormalmente y vías de señalización de respuesta inmune. Las células del GSRC también se enriquecen significativamente en las vías de señalización de proteínas quinasa y estrógenos activadas por mitógeno, que pueden interactuar y promover entre sí en un circuito de retroalimentación positiva. Se muestra que las células SRCC tienen una adhesión celular más baja y mayores capacidades de evasión inmune, así como un microambiente inmunosupresor, que puede estar estrechamente asociado con el pronóstico relativamente pobre de GSRC. En conjunto, los hallazgos aquí muestran que los subclusters de las células B y T en GSRC tienen características de infiltración únicas. La infiltración de células B y CD4-Treg foliculares aumentó, y la de las células CD8-Teff disminuyó en el GSRC. Por lo tanto, el GSRC tiene un microambiente inmunosupresor, que podría estar estrechamente asociado con el pronóstico relativamente pobre y la mala eficacia de la inmunoterapia. Lamentablemente, los mecanismos subyacentes necesitan más estudio. En resumen, **el GSRC exhibe características citológicas y un microambiente inmune únicos, que pueden ser ventajosos para un diagnóstico y tratamiento precisos**.

### 4.6 PROTEÓMICA

En los últimos años, la comunidad científica de CG ha definido un paisaje proteómico multinivel al analizar los conjuntos de datos del perfil de actividad del proteoma y fosfoproteoma[6]. Se utilizaron varias técnicas en estos estudios. **El perfil de la actividad del proteoma, el fosfoproteoma y el TF proporcionaron información sobre los procesos biológicos subyacentes al CG**, desde la abundancia de proteínas, la modificación postraduccional hasta la actividad de factores de transcripción, lo que indica la importancia del proteoma del CG.

**El análisis proteómico** multinivel indicó que los pacientes con DCG y CG de tipo intestinal (ICG) se asociaron con diferentes pronósticos y mecanismos patogénicos, lo que requiere diferentes opciones terapéuticas. Encontraron **que el daño del ADN estaba regulado en el ICG, mientras que las proteínas inmunes y ECM estaban reguladas en el DCG**[6]. Es posible que ATM/ATR, las quinasas clave en la reparación del desajuste del ADN, regulen la proliferación celular en ICG activando el complejo SWI/SNF. Por lo tanto, propusieron a ATM/ATR como posibles dianas terapéuticas.

En este mismo estudio[6]. se realizó una clasificación en subtipos inmunes basados en la distribución y cantidad de las células inmunes y **definió tres subtipos inmunes (subtipo epitelial, subtipo inmune y subtipo endotelial)**. Los autores propusieron que la infiltración tumoral por ciertas células inmunes, como los macrófagos, se asociaron con metástasis activando el complejo NFKB en el CG difuso. El análisis pronóstico de subtipos inmunes demostró que los pacientes con DCG y IGC en el grupo inmune 3 exhibieron asociación de pronóstico inverso. Además, **los autores encontraron que la relación Th1/Th2 era diferente en DCG e ICG, y este valor podría servir como un indicador para predecir la efectividad inmunoterapéutica**. Este resultado fue validado en una cohorte TCGA publicada y en un grupo de pacientes tratados con inmunoterapia anti-PD1.

## 4.7 HETEROGENEIDAD INTRATUMORAL

El progreso contra el CG se ha retrasado respecto a otros tipos de tumores gastrointestinales. **La resistencia a la terapia y la falta de objetivos terapéuticos racionales representan los principales obstáculos para mejorar la supervivencia de los pacientes con CG avanzado**.

Hay un claro consenso en que **la heterogeneidad intratumoral** (ITH) **es una propiedad fundamental del cáncer que contribuye a los fallos terapéuticos, el desarrollo de metástasis distantes y obstaculiza los descubrimientos de biomarcadores**.

Los estudios realizados en el CG localizado y avanzado identificaron múltiples subtipos moleculares y revelaron un alto grado de ITH asociado con malos resultados clínicos[7]. Por lo tanto, **un estudio en profundidad del ITH es crítico para comprender los mecanismos que impulsan el mal pronóstico del CG y para superar la resistencia terapéutica**.

En este estudio, los autores diseccionaron, con resolución de una sola célula, la ITH celular y transcriptómica de las células tumorales de carcinomatosis peritoneal (PC) utilizando tecnología scRNA-seq de vanguardia, en combinación con análisis computacionales integradores.

Un hallazgo clave de este estudio[8] es que la diversidad en las composiciones de linaje de células del tumor gástrico primario parece reflejar e incluso puede dictar la ITH inherente de las células tumorales de la PC. Los orígenes de la ITH han sido un tema de discusión, con múltiples modelos propuestos. La cavidad peritoneal es un microambiente único donde las células tumorales pueden estar en suspensión en el fluido peritoneal en lugar de estar localizado en tejidos tumorales sólidos.

Los ecosistemas de ascitis nativos e inducidos por la terapia aún no se comprenden completamente. Un estudio reciente[7] tiene como objetivo caracterizar transcriptomas de células monitoreadas de células neoplásicas/inmunes en líquido ascítico de 35 pacientes con/sin metástasis peritoneal de cáncer gástrico. Durante la progresión, se observa un aumento de las células dendríticas similares a los monocitos (DC) que son proangiogénicos con una capacidad de presentación de antígeno reducida y se correlacionan con un pronóstico de cáncer gástrico CG deficiente. También describen la evolución de las DC en forma de monocitos y las células T reguladoras y proliferativas después de la terapia. Además, rastrean la evolución del CG, identificando los grupos de CG de alta plasticidad que exhiben una propensión a cambiar a un fenotipo altamente proliferativo. Las transiciones ocurren a través del programa de plasticidad dependiente de autofagia recientemente descrito, la paligenosis. Dos genes relacionados con

la autofagia (Marcks y TXNIP) señalan aquellos casos de CG de alta plasticidad con un pronóstico peor, y los inhibidores de la autofagia inducen la apoptosis en los organoides derivados del paciente. Estos hallazgos proporcionan información sobre las trayectorias de desarrollo de las células cáncer/inmunes subyacentes a la progresión y la resistencia a la terapia. La alta heterogeneidad intratumoral en la mayoría de los cánceres se asocia con una peor supervivencia. Los autores observaron un fenómeno opuesto en este estudio. Además, el análisis de la deconvolución inmune utilizando conjuntos de datos públicos sugirió que los mejores resultados clínicos de los tumores mezclados con GI podrían estar parcialmente asociados con una respuesta inmune más comprometida y efectiva contra el tumor, incluidos los niveles más altos de células B (que se sabe que están asociadas con una inmunidad protectora y mejores resultados clínicos) y polarización de macrófagos M1, niveles más bajos de fibroblastos y macrófagos similares a M2 y actividad citolítica elevada.

### 4.8 PATÓMICA

La evaluación de los portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) por patólogos experimentados es indispensable para determinar el TNM (el sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis) y la clasificación histológica de los casos de CG en la clínica. La digitalización completa de las secciones de tejido teñidas se ha vuelto factible debido a los avances en la tecnología de escaneo de preparaciones histológicas y reducciones en el costo del almacenamiento digital. Recientemente, el término "patómica" ha atraído una gran atención.

La patómica incorpora una amplia variedad de datos que se capturan a partir de análisis de imágenes de patología digital para generar características cuantitativas y caracterizar diversos fenotipos de muestras de tejido, y estos datos se analizan posteriormente para determinar el diagnóstico o predecir los resultados de supervivencia[9].

Varios autores plantearon la hipótesis de que los análisis de las características automáticas de la patómica digital extraídas de los portaobjetos teñidos con H&E podrían predecir el pronóstico y los beneficios de supervivencia asociados con la QT adyuvante en pacientes con CG.

Un grupo de investigación construyó un algoritmo para predecir el pronóstico de los pacientes con CG y encontraron que estratificó con éxito a los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo, con diferencias significativas en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Además, al combinar el algoritmo y el TNM, desarrollaron y validaron dos nomogramas "patomáticos" con predicciones pronósticas significativamente mejoradas en comparación con el sistema de estadificación TNM solo. Estos resultados indican que el algoritmo propuesto podría proporcionar información complementaria sobre el pronóstico del CG.

### 4.9 NUEVOS BIOMARCADORES. EL PAPEL DE LA BIOPSIA LÍQUIDA

El CG muestra altos niveles de heterogeneidad y carece de síntomas tempranos. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y rápido del CG es muy importante para obtener buenos resultados. Hoy en día, la utilización de biomarcadores se ha convertido en una nueva opción de diagnóstico para la detección temprana y rápida del CG. Se han publicado evidencias de que los biomarcadores de CG muestran excelentes perspectivas para detectar el tumor temprano, evaluar el pronóstico, monitorear la carga tumoral, predecir la resistencia a los medicamentos y proporcionar información actualizada sobre las terapias. Se espera que las biopsias líquidas, una téc-

nica no invasiva, logren un muestreo repetido, monitoreo en tiempo real y tratamiento preciso al detectar marcadores tumorales circulantes en los fluidos corporales.

En términos generales, **los biomarcadores potenciales detectables en biopsias líquidas** como células tumorales circulantes, ARN largo no codificante, ADN libre circulante, microARN y exosomas **pueden ayudar a la predicción temprana y a mejorar los resultados de los pacientes con CG**. El uso de los novedosos biomarcadores séricos como IFNGR1, Notch-3, TNFRSF19L, GHR, SLAMF8, FR-BETA, Integrina Alfa 5, Galectin-8, Epha1, Epiregulina y FGF-12 SOX3, SPRR2A y GKN1 han abierto una nueva oportunidad para el diagnóstico y el monitoreo de pacientes con CG[10]. Como resultado, se está describiendo una amplia gama de nuevos biomarcadores en el diagnóstico temprano y el monitoreo de la terapia de CG.

Se cree que los nuevos biomarcadores reflejarán que el campo de investigación en el carcinoma gástrico está en rápida evolución, prometen una mejor estratificación del tratamiento e identificación de objetivos moleculares para el tratamiento individualizado en CG. Varios ensayos clínicos han explorado el uso de la biopsia líquida para el diagnóstico temprano del entorno para pacientes con CG. Sin embargo, hasta ahora todos los ensayos han sido observacionales, controles de casos o ensayos de cohorte. Así **hasta la fecha no se ha realizado un ensayo controlado y aleatorizado que evalúe la biopsia líquida**. Por lo tanto, la incorporación de biopsias líquidas en la práctica clínica para CG puede no ser inmediata.

La secuenciación de próxima generación y las tecnologías novedosas, como la secuenciación de células individuales para perfilar cambios genéticos, permiten la identificación de biomarcadores con mayor precisión. Los biomarcadores son la base para la clasificación molecular y la estratificación del paciente[4]. Mientras tanto, las nuevas terapias basadas en biomarcadores se desarrollan a medida que se selecciona el objetivo. Los modelos de investigación de xenoinjerto o de organoides derivados del paciente son herramientas útiles para la detección de la actividad y seguridad de fármacos y las verificaciones de los mecanismos moleculares de acción. Finalmente, los nuevos diseños de ensayos clínicos como los ensayos *Umbrella* y los ensayos *basket* permiten una evaluación precisa de los efectos del tratamiento bajo una estratificación precisa de los pacientes. Más en concreto, CLDN18.2 y/o FGFR2b son potencialmente unos biomarcadores de gran relevancia en el futuro próximo.

## 4.10 ICI Y SUS BIOMARCADORES EN CÁNCER GÁSTRICO

Recientemente, se ha demostrado que los ICI, que reactivan los linfocitos T relacionados con el tumor, **son efectivos contra varios tipos de tumores malignos**. El CG también se trata con ICI. Sin embargo, las tasas de respuesta son limitadas. Por lo tanto, **es importante predecir los efectos antitumorales de los ICI para el CG y seleccionar a los pacientes adecuados para el tratamiento** con ICI2. Para ese propósito, en la práctica clínica, la expresión de PD-L1 a menudo se evalúa por inmunohistoquímica IHQ en función de la puntuación de la TPS y la CPS para la indicación.

El nivel elevado de MSI es un marcador bien conocido para predecir el efecto antitumoral de los ICI para tumores malignos. Además, la genómica reveló algunos marcadores sustitutos relacionados con la tasa de respuesta de los ICI para tumores malignos, como las células inmunes altamente activadas en el microambiente tumoral y la flora intestinal. También se evaluaron los cambios epigenómicos, que mostraron su potencial para predecir la respuesta a la terapia con ICI en el CG.

Sin embargo, un solo biomarcador no es adecuado para identificar pacientes con cáncer gástrico que tienen el potencial de beneficiarse de la terapia anti-PD-1/PD-L1, presumiblemente debido a la complejidad del microambiente tumoral. El valor predictivo de las células inmunes infiltrantes de tumor (TIIC) no se ha establecido definitivamente con respecto a su densidad y organización espacial. En un estudio reciente[11], los autores utilizaron inmunohistoquímica multiplex para cuantificar biomarcadores *in situ* con resolución subcelular en 80 pacientes con CG. Para predecir la respuesta a la inmunoterapia, establecieron una firma multidimensional al considerar la densidad de las células CD4+FoxP3-PD-L1+, CD8+PD-1--Lag3− y CD68+Sting+y la organización espacial del infiltrado. La firma permite la predicción de la respuesta de pacientes con CG a la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 y la supervivencia del paciente. Los resultados demuestran que una firma multidimensional puede ser relevante para la selección de pacientes que más podrían beneficiarse de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1. El estudio resalta claramente los beneficios de la cuantificación de densidad celular asistida por computadora sobre la evaluación visual de la proporción de células positivas para un marcador dado solo por un patólogo. Sin embargo, **aunque los resultados respaldan la importancia pronóstica y predictiva de los TIIC en CG, se requieren más estudios en grandes cohortes**, idealmente de ensayos clínicos prospectivos, se requieren para confirmar los hallazgos. También se necesitan estudios comparativos para mostrar la clara ventaja de usar el método propuesto para la evaluación de los infiltrados de células inmunes.

## 4.11 PROBLEMAS PARA TRASLADAR TODO ESTE CONOCIMIENTO A LA CLÍNICA

Vale la pena señalar que existen estudios clínicos recientes estratificando a los pacientes con CG en ensayos clínicos en función de sus aberraciones genómicas. Realizados como ensayos específicos de un solo biomarcador o como "ensayos paraguas" (Viktory, Pangea, Gi-Screen), donde se perfilan múltiples biomarcadores para cada tumor, la mayoría de estos estudios han informado mejoras relativamente modestas en los resultados de los pacientes1. Los factores que contribuyen a esto último incluyen altos niveles de heterogeneidad genómica entre pacientes e intrapacientes, la dependencia de los perfiles de muestra primarios de archivo para informar el tratamiento de los cánceres metacrónicos, las diferencias en los perfiles moleculares tumorales entre los sitios primarios y metastásicos, y la aparición de clones tumorales resistentes después de la muerte de clones sensibles, como se muestra en otros tipos de tumores.

Estos hallazgos argumentan que es poco probable que los enfoques basados en un objetivo único sean ampliamente aplicables al CG y que se requiere una comprensión más profunda del CG a nivel de sistemas para mejorar los resultados de los pacientes, por ejemplo, identificando combinaciones terapéuticas prometedoras. Por lo tanto, se espera que **una comprensión integral de la cartografía genómica (o epigenómica) del CG, con los procesos mutacionales causales y su impacto posterior en las vías de carcinogénesis, revele nuevas oportunidades de traslación para mejorar el manejo de los pacientes** con CG **y los esfuerzos de intercepción para detección y prevención temprana**.

## 4.12 ¿CÓMO SEGUIR INNOVANDO?

Se necesita innovación para acelerar el desarrollo de fármacos para el CG. Se espera que se realicen avances en la terapia del CG al estudiar con más profundidad el microambiente tumoral específico de este, estratificar a los pacientes con más precisión utilizando la secuenciación de próxima generación (NGS) e individualizando el tratamiento a través de predicciones

funcionales de respuesta a fármacos basadas en organoides. La NGS, como la secuenciación de exoma completo (WES) y las tecnologías novedosas, como la secuenciación de células individuales para perfilar cambios genéticos, son la base para la identificación de biomarcadores y la medicina de precisión. Sin embargo, la complejidad del análisis de datos de NGS y su alto costo obstaculizan su aplicación en la clínica[4].

Es importante **reducir el costo de la secuenciación clínica NGS y expandir su uso** para cubrir la mayoría de los pacientes con CG. Esto ayudará al descubrimiento de alteraciones genéticas de baja frecuencia y el desarrollo de nuevas terapias. La complejidad de la genómica del cáncer requiere una estratificación precisa de los pacientes para recibir los medicamentos correspondientes. Esto significa que hay pocos pacientes para recibir cada tratamiento farmacológico particular, lo que dificulta la evaluación del efecto del tratamiento. Una metodología coste-efectiva, robusta y quizás previa al estudio genómico del CGA es la inmunohistoquímica, asociada a técnicas de patología digital, para una cuantificación rápida y fiable de algunos biomarcadores.

Un área muy interesante de investigación radica en el **desarrollo de nuevas plataformas, como la proteómica y metabolómica, lo que mejorará la comprensión de las correlaciones entre el genotipo del CG y su fenotipo**. La metabolómica permite la detección de cambios en los metabolitos celulares que pueden influir en la biosíntesis de macromoléculas, la actividad de las vías de señalización y las alteraciones epigenéticas. Se debe hacer un trabajo adicional para investigar cómo estas alteraciones metabólicas son impulsadas por alteraciones genómicas o epigenómicas.

## 4.13 ¿CÓMO IMPLEMENTAR LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN CÁNCER GÁSTRICO?

La experiencia latinoamericana podría ser de utilidad. Tal y como se describe en un artículo reciente[12], el desarrollo de la medicina de precisión requiere alcanzar progresivamente varios niveles.

- El **nivel 1** es el **diseño y selección de una cohorte adecuada** en la que los pacientes sin tratamiento previo para CG se incluyen correctamente y así **poder estudiar**, en profundidad, **sus alteraciones genómicas/proteómicas a través de estrategias de secuenciación disponibles (exoma/transcriptómico/proteómico)**.

- El **nivel 2** requiere el **análisis de datos derivados de los métodos de secuenciación** y, para este propósito, las herramientas bioinformáticas ofrecen datos funcionales y clínicamente relevantes o mutaciones no accionables, que pueden volver a analizarse y correlacionarse con datos epidemiológicos para convertirse en información clínicamente relevante.

- El **nivel 3** se alcanza cuando se **aplica el análisis mutacional para el diagnóstico/pronóstico y el desarrollo terapéutico para la medicina de precisión**.

- El **nivel 4** se logra, con éxito, **disminuyendo significativamente la incidencia y/o mortalidad** del cáncer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Yeoh KG, Tan P. Mapping the genomic diaspora of gastric cancer. Nat Rev Cancer. 2022 Feb;22(2):71-84. Yeoh KG, Tan P. Mapping the genomic diaspora of gastric cancer. Nat Rev Cancer. 2022 Feb;22(2):71-84.
2. Onoyama T, Ishikawa S, Isomoto H. Gastric cancer and genomics: review of literature. J Gastroenterol. 2022 Aug;57(8):505-516.
3. Carneiro F., et al. WHO Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Lyon, 2019. The WHO Classification of Tumours Editorial Board.
4. Lei ZN, Teng QX, Tian Q, Chen W, Xie Y, Wu K, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer. Signal Transduct Target Ther. 2022 Oct 8;7(1):358.
5. Zhao W, Jia Y, Sun G, Yang H, Liu L, Qu X, et al. Single-cell analysis of gastric signet ring cell carcinoma reveals cytological and immune microenvironment features. Nat Commun. 2023 May 24;14(1):2985.
6. Shi W, Wang Y, Xu C, Li Y, Ge S, Bai B, et al. Multilevel proteomic analyses reveal molecular diversity between diffuse-type and intestinal-type gastric cancer. Nat Commun. 2023 Feb 14;14(1):835.
7. Huang XZ, Pang MJ, Li JY, Chen HY, Sun JX, Song YX, et al. Single-cell sequencing of ascites fluid illustrates heterogeneity and therapy-induced evolution during gastric cancer peritoneal metastasis. Nat Commun. 2023 Feb 14;14(1):822.
8. Wang R, Dang M, Harada K, Han G, Wang F, Pool Pizzi M, et al. Single-cell dissection of intratumoral heterogeneity and lineage diversity in metastatic gastric adenocarcinoma. Nat Med. 2021 Jan;27(1):141-151.
9. Chen D, Fu M, Chi L, Lin L, Cheng J, Xue W, et al. Prognostic and predictive value of a pathomics signature in gastric cancer. Nat Commun. 2022 Nov 12;13(1):6903.
10. Matsuoka T, Yashiro M. Novel biomarkers for early detection of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2023 May 7;29(17):2515-2533.
11. Chen Y, Jia K, Sun Y, Zhang C, Li Y, Zhang L, et al. Predicting response to immunotherapy in gastric cancer via multi-dimensional analyses of the tumour immune microenvironment. Nat Commun. 2022 Aug 18;13(1):4851.
12. Cerrato-Izaguirre D, Chirino YI, García-Cuellar CM, Santibáñez-Andrade M, Prada D, Hernández-Guerrero A, et al. Mutational landscape of gastric adenocarcinoma in Latin America: A genetic approach for precision medicine. Genes Dis. 2021 Apr 24;9(4):928-40.

CAPÍTULO 5

# Los resultados en salud y la calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico


Angélica López-Angarita

Senior consultant, Health Outcomes Research Area, Weber

Teresa Martín Lorenzo

Deputy manager, Health Outcomes Research Area, Weber

María Merino

Manager, Health Outcomes Research Area, Weber


ÍNDICE

## 5.1 INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la incidencia del CG ha disminuido en países desarrollados[1]. Aun así, y debido al diagnóstico tardío, la tasa de supervivencia permanece baja y el impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes es notorio[1]. La cirugía de gastrectomía total o casi total es el único tratamiento potencialmente curativo para el CG y, por ende, es el tratamiento de elección en estadios tempranos y localizados de la enfermedad[1,2]. La QT y RT neoadyuvantes/perioperatorias y adyuvantes son prescritas comúnmente junto con la resección quirúrgica[2]. En estadios metastásicos e irresecables de la enfermedad, la QT e inmunoterapia, así como las terapias con inhibidores de EGFR y agentes antiCLDN18.2 y antiFGFR2b, pueden ser utilizadas para el control de los síntomas y para prolongar la vida[3,4].

Los pacientes con CG no solo deben afrontar el impacto de la enfermedad en sus vidas sino también los efectos adversos y complicaciones derivados del tratamiento[5]. En esta línea, se ha señalado la importancia de incluir criterios de valoración de la calidad de vida y resultados reportados por los pacientes en los ensayos clínicos y estudios sobre la enfermedad[1]. Estas variables forman parte de los resultados en salud en investigación cuya medición permite explorar el impacto de la enfermedad y la efectividad de las intervenciones sanitarias[6].

Los **resultados en salud se pueden dividir en tres clases** dependiendo de las variables a evaluar: 1) resultados clínicos, que se pueden expresar **en forma de eficacia y efectividad**; 2) resultados **económicos y de actividad asistencial**, expresados en forma de beneficio de las intervenciones en unidades monetarias; y 3) resultados **centrados en el paciente o humanísticos**, que se expresan en forma de utilidad y miden variables de especial interés para los mismos pacientes como sus creencias, necesidades, preferencias y calidad de vida[6,7].

**Este capítulo se enfoca en** el último tipo de resultados en salud descrito anteriormente, el cual es particularmente relevante para dar voz a los pacientes en el proceso de toma de decisiones sanitarias. Dentro de los resultados centrados en el paciente, **la calidad de vida relacionada con la salud** (CVRS) ha recibido particular atención y es el resultado humanístico habitualmente incluido y reportado en estudios de investigación. La CVRS ha sido definida como la evaluación subjetiva del bienestar físico, emocional, social y funcional de un paciente y la carga de los síntomas[8].

**En la primera parte de este capítulo, se presentan los instrumentos de medición** comúnmente utilizados en pacientes con CG **para la exploración de la CVRS. Posteriormente, se exponen los resultados en salud humanísticos** de los pacientes con CG poniendo el foco en el sistema sanitario español, así como en el impacto de la enfermedad y del tratamiento en la vida y funcionalidad de los pacientes.

## 5.2 INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CVRS EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO

### 5.2.1 Cuestionarios genéricos

Entre los **cuestionarios genéricos** para valorar la CVRS hay que destacar el SF-369 por ser uno de los más utilizados en investigación en salud. Este cuestionario proporciona una perspectiva general del estado de salud del paciente10. Por otro lado, el cuestionario genérico **EuroQol-5D**[11] es ampliamente utilizado en la medición de la CVRS, pues consta de una excelente validez y fiabilidad12. Este cuestionario cuenta con diferentes dimensiones relacionadas con la salud y

con una escala visual analógica en donde el paciente indica su estado general de salud[13]. Las dimensiones analizadas en cada uno de estos cuestionarios se resumen en la Tabla 5.1.

**TABLA 5.1. CUESTIONARIOS GENÉRICOS PARA LA VALORACIÓN DE LA CVRS**

| CUESTIONARIO | DIMENSIONES ANALIZADAS |
|---|---|
| Cuestionario de Salud SF-36 | ■ Función física.<br>■ Rol físico.<br>■ Dolor corporal.<br>■ Salud general.<br>■ Vitalidad.<br>■ Función social.<br>■ Rol emocional.<br>■ Salud mental.<br>■ Evolución declarada de la salud. |
| Cuestionario EuroQol-5D | ■ Movilidad.<br>■ Autocuidado.<br>■ Actividades habituales.<br>■ Dolor/malestar.<br>■ Ansiedad/depresión. |

**Fuente:** elaboración propia.

### 5.2.2 Cuestionarios específicos

Existen también **cuestionarios específicos** para valorar la CVRS en pacientes con cáncer. El más utilizado es el EORTC-QLQ-C30, el cual puede ser empleado en un amplio rango de pacientes con cáncer, y actualmente ha sido traducido y validado en más de 100 idiomas[14]. Consta de 30 ítems dentro de los que se incorpora una escala de estado de salud global, cinco escalas funcionales, y un área de síntomas compuesta por tres escalas y seis ítems individuales que evalúan síntomas comúnmente reportados por pacientes con cáncer y el impacto financiero percibido de la enfermedad[8] (Tabla 5.2). Este cuestionario es empleado con frecuencia en estudios sobre CG para evaluar y reportar datos humanísticos y resultados centrados en el paciente[15].

Otro cuestionario ampliamente utilizado en ensayos clínicos e investigación sobre el cáncer es el FACT-G[16,17]. Este cuestionario puede ser aplicado a pacientes con cáncer en cualquier estadio de la enfermedad y a lo largo del curso del tratamiento, pues ha sido diseñado específicamente para determinar los efectos del tratamiento en la CVRS[18]. Las dimensiones analizadas en el FACT-G se presentan en la Tabla 5.2.

**TABLA 5.2. CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS PARA EVALUAR LA CVRS EN PACIENTES CON CÁNCER**

| CUESTIONARIO | DIMENSIONES ANALIZADAS |
|---|---|
| Cuestionario EORTC-QLQ-C30 | ■ Escala de salud global.<br>■ Escalas funcionales:<br>☐ Función física.<br>☐ Función emocional.<br>☐ Función social.<br>☐ Función de rol. |

| CUESTIONARIO EORTC-QLQ-C30 | ESCALA DE SALUD GLOBAL. |
|---|---|
| | ☐ Función cognitiva.<br>■ Escalas de síntomas:<br>☐ Fatiga.<br>☐ Dolor.<br>☐ Náuseas/vómitos.<br>■ Ítems individuales: disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento, diarrea, impacto financiero percibido de la enfermedad. |
| Cuestionario FACT-G | ■ Bienestar físico.<br>■ Bienestar social/familiar.<br>■ Bienestar emocional.<br>■ Bienestar funcional. |

**Fuente:** elaboración propia.

Adicionalmente, existen **cuestionarios específicos para pacientes con CG**. El cuestionario **EORTC-QLQ-STO22** fue desarrollado a partir del cuestionario EORTC-QLQ-C30 y, como su nombre indica, consta de 22 ítems divididos en cinco subescalas de múltiples ítems y cuatro subescalas de un solo ítem (esto es, ítems individuales)[19]. Por otro lado, el cuestionario **FACT-Ga** se basa en el FACT-G con la adición de una subescala específica de CG que consta de 19 ítems[20,21]. De este modo, estos cuestionarios han sido diseñados para ser utilizados como suplemento de los cuestionarios base (EORTC-QLQ-C30 y FACT-G), con el fin de capturar problemas asociados a la CVRS de relevancia específica para los pacientes con CG. Las dimensiones y/o ítems incluidos en cada uno de ellos se resumen en la **Tabla 5.3**.

**TABLA 5.3. CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS PARA EVALUAR LA CVRS EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO**

| CUESTIONARIO | DIMENSIONES/ÍTEMS ANALIZADOS |
|---|---|
| Cuestionario EORTC-QLQ-STO22 | ■ Disfagia.<br>■ Restricciones dietéticas.<br>■ Dolor.<br>■ Síntomas gastroesofágicos superiores.<br>■ Problemas emocionales.<br>■ Ítems individuales: boca seca, imagen corporal, pérdida de pelo y problemas con el gusto. |
| Cuestionario FACT-Ga | ■ Dimensiones del FACT-G.<br>■ Ítems específicos de CG: pérdida de peso, pérdida de apetito, reflujo, restricciones dietéticas, dolor/molestias al comer, pesadez estomacal, hinchazón/calambres estomacales, disfagia, cambio en los hábitos alimenticios, disfrutar de las comidas (socialmente), interferencia con las actividades habituales, evitación de salir, preocupación por problemas estomacales, malestar/dolor en el área del estómago, flatulencia, diarrea, fatiga, debilidad, planes para el futuro. |

**Fuente:** elaboración propia.

Los cuestionarios presentados anteriormente forman parte de los instrumentos de evaluación clasificados como PROMS. Estos son cuestionarios estandarizados y validados que miden las percepciones y creencias de los pacientes sobre su estado de salud, el nivel de deterioro

percibido y la CVRS. Estos pueden ser genéricos o específicos de una enfermedad. De forma complementaria, existe otro tipo de instrumentos de evaluación clasificados como PREMS. Estos últimos miden las percepciones de los pacientes sobre su experiencia mientras reciben atención sanitaria (p. ej., la puntualidad de la atención, la comunicación, etc.) y, por ende, son un indicador de la calidad de la atención brindada al paciente[22].

## 5.3 RESULTADOS EN SALUD DEL PACIENTE CON CÁNCER GÁSTRICO

### 5.3.1 Impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes y sus familiares

Se ha observado que los pacientes con CG presentan sintomatología más grave en comparación con pacientes con otros tipos de cáncer, y que esta cambia y aumenta en el curso de la enfermedad[15]. Los síntomas comunes derivados de la enfermedad incluyen pérdida de apetito, anemia, disfagia, dispepsia, reflujo, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, insomnio y sangrado[2,15]. Consecuentemente, se ha visto que la CVRS global así como el funcionamiento físico, emocional y social empeoran a medida que progresa la enfermedad[15].

En un estudio cualitativo realizado por la Fundación MÁS QUE IDEAS[23], se exploró a fondo la experiencia de pacientes con CG en España mediante una metodología de grupo focal con el fin de conocer en profundidad sus vivencias, expectativas y necesidades. **Recibir el diagnóstico constituye el primer impacto de la enfermedad** en la vida de los pacientes, quienes lo describen como una etapa de "shock emocional" caracterizada por sensación de pérdida de control, miedo, incertidumbre y preocupación hacia el futuro. Por otro lado, **dentro de los síntomas físicos de la enfermedad, la diarrea, el dolor, el cansancio y el reflujo repercuten notoriamente en su bienestar, afectando su autoestima y la realización de actividades sociales**. De acuerdo con la experiencia de los pacientes, la enfermedad impactó significativamente en su desarrollo personal y planes de futuro, teniendo que adaptar sus proyectos y expectativas a la nueva realidad. **Entre las emociones experimentadas, que incluyen ansiedad, miedo y tristeza**, los pacientes expresan una importante frustración derivada de la **pérdida de autonomía debido a la necesidad de cuidado y dificultad para realizar actividades cotidianas**[23].

La **depresión** es una comorbilidad común en pacientes diagnosticados con cáncer, **que** a su vez **afecta a la adherencia al tratamiento y al curso mismo de la enfermedad**[24]. En España, según un estudio realizado a partir de un registro electrónico de datos clínicos, se encontró una relación significativa entre el CG y la presencia de depresión[25]. En la misma línea, en un estudio observacional prospectivo en pacientes españoles con diferentes tipos de cáncer, Ghanem y colaboradores (2020) encontraron que el CG está asociado con mayor riesgo de depresión comparado a otros tipos de cáncer como, por ejemplo, el cáncer de colon. Los autores encontraron que la depresión en pacientes con CG estaba asociada con sentimientos de desesperanza y preocupación ansiosa[26].

**La enfermedad** no solo afecta al paciente, **también impacta en su entorno**, siendo el más inmediato el de la familia. Los síntomas gastrointestinales y restricciones dietéticas pueden llegar a necesitar de modificaciones en las rutinas alimentarias de toda la familia. Asimismo, la dinámica familiar se ve afectada requiriendo de adaptaciones encaminadas a brindarle al paciente el cuidado y apoyo necesario, incluso llegando a medidas extremas como el abandono del trabajo por parte del familiar cuidador para dedicarse de lleno al cuidado del paciente (Fundación MÁS QUE IDEAS, 2018). Por otro lado, la enfermedad afecta notablemente el bienestar emocional de

los familiares, por lo que se ha sugerido que el apoyo informativo a los familiares puede ser de gran ayuda para afrontar mejor el proceso de la enfermedad, el tratamiento y las necesidades de los pacientes y su entorno más cercano[23].

### 5.3.2 Impacto de la gastrectomía en la vida de los pacientes

A pesar de que la cirugía de resección es el tratamiento potencialmente curativo para el CG, existen varias **complicaciones asociadas** a la misma que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. Estas complicaciones incluyen el **dumping precoz o tardío** (evacuación gástrica rápida o lenta), **pérdida de apetito, disfagia, malnutrición calórica, malabsorción y diarrea, entre otros**[27]. Se ha visto que los pacientes con gastrectomía total pueden llegar a perder el 15 % de su peso corporal un año después de la cirugía, debido a la malabsorción y a la reducción de la ingesta calórica[28].

Climent y colaboradores (2017)[29] siguieron a pacientes españoles durante dos años después de someterse a la gastrectomía con el fin de explorar la asociación entre pérdida de peso y calidad de vida. Los resultados de este estudio indican que el 67 % de los pacientes perdieron más del 10 % de su peso corporal dos años después de la cirugía y que estos presentaron más síntomas (diarrea, fatiga, dolor, náuseas y vómitos, entre otros) en comparación con los pacientes que tuvieron menor pérdida de peso. Además, los pacientes con mayor pérdida de peso corporal experimentaron una reducción significativa en su funcionamiento físico y de rol (evaluado con el EORTC QLQ-C30)[29], sugiriendo un **posible impacto de la pérdida de peso en la calidad de vida**. Los autores recomiendan el acompañamiento y asesoramiento nutricional precoz en pacientes con CG que se sometan a la cirugía curativa.

En otro estudio con 45 pacientes gastrectomizados (de forma total o casi total) que acudieron a tratamiento en la unidad de nutrición del Hospital La Paz en Madrid, Delgado del Rey y colaboradores (2002)[27] encontraron que un elevado número de pacientes presentaba dificultades relacionadas con la alimentación, que incluían anorexia (49 %), exclusión sistemática de grupos de alimentos (47%) y actitud negativa frente a la comida (29 %). Asimismo, los pacientes presentaron otras complicaciones, muchas de ellas gastrointestinales, siendo las más frecuentes la malnutrición (86 %), la diarrea crónica (31 %), las náuseas (29 %), la anemia (24 %) y los vómitos (18 %). Al analizar el impacto de la cirugía sobre la calidad de vida, los autores encontraron que un 24 % de los pacientes no salían de sus casas, junto con un 18 % que ni salían ni caminaban dentro de sus casas. Las intervenciones nutricionales incluyeron principalmente recomendaciones dietéticas, además de suplementos (vitamínicos, calórico-proteicos y de hierro) y el uso de enzimas pancreáticas para ayudar con la absorción de grasas. Considerando las complicaciones gastrointestinales, las alteraciones en la alimentación y el impacto en la calidad de vida, este estudio concluye que **todos los pacientes gastrectomizados deben ser evaluados en las unidades de nutrición en los periodos perioperatorio y postoperatorio**[27].

Además de las complicaciones nutricionales derivadas de la cirugía, los pacientes pueden presentar dificultades cardiorrespiratorias asociadas a la terapia neoadyuvante preoperatoria que, a su vez, pueden afectar la CVRS de los mismos. Argudo y colaboradores (2021)[30] exploraron los beneficios de una intervención de cinco semanas de entrenamiento físico antes de la cirugía en un estudio prospectivo en pacientes españoles que habían completado terapia neoadyuvante recientemente. Los resultados sugieren que el entrenamiento físico contribuye positiva y significativamente a una mayor CVRS, con un aumento de 10,5 y 11,6 puntos en la función social y de rol, y una disminución de 16 y 10,5 puntos en la pérdida de apetito y la fatiga[30].

Las estrategias de afrontamiento utilizadas por los pacientes con CG durante el tratamiento han sido también objeto de evaluación. Estas **estrategias**, más y menos adaptativas, incluyen el espíritu de lucha, la desesperanza, la preocupación ansiosa, el fatalismo y la evitación cognitiva[26,31]. Calderón y colaboradores[31] llevaron a cabo un estudio prospectivo en pacientes gastrectomizados antes de iniciar QT adyuvante en catorce hospitales en España, con el fin de evaluar su funcionamiento y afrontamiento. Los resultados indican un **alto porcentaje de funcionamiento patológico postoperatorio**, además de **malestar psicológico y uso de estrategias de afrontamiento poco adaptativas** como la desesperanza, la preocupación ansiosa y la evitación cognitiva[31].

### 5.3.3 Importancia de la CVRS en los ensayos clínicos de cáncer gástrico

Tradicionalmente, los ensayos clínicos que evalúan la seguridad y efectividad de los tratamientos incluyen criterios de valoración de relevancia clínica como son la supervivencia, la progresión de la enfermedad y la toxicidad del tratamiento[7]. Aun así, **en los últimos años se ha reconocido cada vez más la importancia de incluir variables centradas en el paciente**, considerando el impacto que ejerce el CG y su tratamiento en la vida de estos. En un estudio reciente, Alkhaffaf y otros[32] llevaron a cabo una serie de entrevistas y paneles Delphi con pacientes, expertos clínicos y enfermeras para establecer un conjunto de resultados básicos (o *core outome set*) a ser incluidos y reportados en futuros ensayos clínicos con pacientes con CG. Los autores señalan ocho resultados fundamentales, dentro de los cuales se encuentra la calidad de vida y los efectos nutricionales, además de los tradicionalmente reportados[32].

Efectivamente, en recientes ensayos clínicos aleatorizados multicéntrico-internacionales (que incluyen España) **se ha evaluado y reportado el impacto de terapias para el CG (incluyendo inmunoterapia, QT, anticuerpos monoclonales y gastrectomía) en la calidad de vida de los pacientes**. En un estudio de fase III llevado a cabo en 30 países, se comparó un tratamiento de inmunoterapia (pembrolizumab) con QT sistémica (paclitaxel) como tratamientos de segunda línea para pacientes con CG avanzado[33]. Los resultados indican que la CVRS, medida con los cuestionarios EORTC-QLQ-C30 y EORTC-QLQ-STO22, empeoró en ambos grupos en las doce semanas de tratamiento. Este empeoramiento se observó en la mayoría de las subescalas de síntomas (p. ej., fatiga, dolor, náuseas, diarrea, disnea, disfagia, reflujo, etc.) con excepción de la subescala de ansiedad que mostró una mejoría. Asimismo, las puntuaciones de utilidad, medidas con el EQ-5D-3L, empeoraron en ambos grupos. En otro estudio de fase III en pacientes con CG avanzado en donde se exploraba la efectividad de un anticuerpo monoclonal (ramucirumab) en combinación con QT sistémica (paclitaxel), la CVRS evaluada con el EORTC-QLQ-C30 se mantuvo estable en menos de la mitad de los pacientes[34]. La respuesta al tratamiento (esto es, la reducción del tumor) estuvo asociada a la estabilidad o mejora en la CVRS[33]. En otro estudio de fase II en pacientes con CG metastáticos tratados con otro zolbetuximab (anticuerpo monoclonal) en combinación con QT, los pacientes mantuvieron una buena CVRS (evaluada con el EORTC-QLQ-C30/ QLQ-STO22) así como una baja carga asociada a los síntomas[35]. Otro estudio de fase III investigó los cambios en la CVRS relacionados con el tratamiento de QT con trifluridina/tipiracilo en pacientes con CG metastático[34]. Ninguno de los grupos de tratamiento de este estudio tuvo deterioros clínicamente significativos en la CVRS global evaluada con el EORTC-QLQ-C30. Aun así, se observaron empeoramientos de varios síntomas como, por ejemplo, fatiga, dolor, náuseas, pérdida de apetito y diarrea, entre otros[36].

En ensayos clínicos que comparan la gastrectomía total abierta versus la mínimamente invasiva, también se ha incluido la CVRS como criterio de valoración, evaluada con el EQ-5D, EORTC QLQ-C30 y EORTC-QLQ-STO22[37,38]. En un estudio realizado en 13 hospitales de Europa, no se encontraron diferencias significativas en la CVRS entre pacientes aleatorizados a gastrectomía total abierta o gastrectomía total mínimamente invasiva después de la QT neoadyuvante[37]. De este modo, se ha visto que el **incluir PROMS como criterio de valoración en estudios clínicos refleja mejor los beneficios y riesgos de los tratamientos**[39]. Además, los resultados centrados en el paciente están asociados a la respuesta del tumor y predicen resultados de supervivencia en diferentes tipos de cánceres sólidos[39].

## 5.4 CONCLUSIONES

En este capítulo se enfatizó la relevancia de la evaluación de los resultados en salud para la toma de decisiones sanitarias, presentando así una visión general de los resultados en salud de los pacientes con CG en España. En general, este tipo de resultados engloba la valoración del impacto de las enfermedades y de las intervenciones sanitarias en los pacientes, sus familiares y la sociedad en general.

La mayoría de la investigación llevada a cabo en España sobre resultados centrados en el paciente con CG se ha enfocado en la calidad de vida. Los resultados de los estudios mencionados ponen en evidencia un **impacto significativo en el funcionamiento físico de estos pacientes incluyendo síntomas debilitantes como dolor, pérdida de peso y apetito, fatiga, náuseas y diarrea, entre otros. A su vez, esta sintomatología repercute sobre su bienestar emocional y social**.

Existe un alto nivel de consenso sobre los cuestionarios a utilizar para la evaluación de la CVRS, con disponibilidad de cuestionarios específicos para CG. Esto permite contrastar con mayor facilidad y fiabilidad los resultados de diferentes estudios y generar evidencia científica de mayor robustez. Aun así, e**xiste la necesidad de evaluar otro tipo de variables como las necesidades, las creencias y las preferencias de los pacientes dentro del sistema sanitario**, y de **consensuar otro tipo de indicadores** (aparte de la CVRS) para evaluar los resultados en salud de los pacientes con CG en España.

Por otro lado, la enfermedad y su tratamiento conllevan una serie de alteraciones nutricionales en los pacientes que requieren de una oportuna detección y manejo. Un alto porcentaje de pacientes sufre pérdida de peso después de la gastrectomía que, a su vez, se asocia a un empeoramiento importante en su funcionamiento físico y de rol. **El establecimiento de protocolos de diagnóstico y seguimiento nutricional de los pacientes permitiría mejorar el abordaje de estas complicaciones**. Asimismo, los tratamientos farmacológicos tienden a empeorar la sintomatología reduciendo muchas veces la calidad de vida de los pacientes, lo que puede ser un reto que afrontar de cara al futuro. **Avances en técnicas quirúrgicas y terapéuticas menos invasivas y con menor gravedad de efectos secundarios contribuirían a la mejora significativa del bienestar del paciente**. Por último, y considerando el impacto de la enfermedad y su tratamiento en el entorno familiar, sería necesario **desarrollar servicios de apoyo informativo y psicosocial para los cuidadores familiares**.

En conclusión, la evidencia científica disponible sobre los resultados centrados en el paciente con CG es limitada. La ausencia de esta información impide tener en cuenta perspectiva y ex-

periencia de los pacientes, las cuales son factores esenciales para considerar en la elección del tratamiento y en la toma de decisiones sanitarias. Asimismo, sin esta información los pacientes no pueden participar de manera significativa en el manejo de su enfermedad. **La investigación de los resultados en salud permitiría tener en cuenta las necesidades de los pacientes para optimizar la atención sanitaria del CG en España**.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Lordick F, Allum W, Carneiro F, Mitry E, Tabernero J, Tan P, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. Cancer Treat Rev. 2014 Jul;40(6):692-700.
2. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):264-79.
3. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). Clin Transl Oncol. 2020 Feb;22(2):236-244.
4. Maté RJ, de Castro EM, López CL, Herrero FR. Avances en el tratamiento del cáncer gástrico: papel de las nuevas terapias dirigidas. Revisiones en cancer.2020;34(1):60-5.
5. Rowsell A, Sodergren SC, Vassiliou V, Darlington AS, Guren MG, Alkhaffaf B, et al. Systematic review of health-related quality of life (HRQoL) issues associated with gastric cancer: capturing cross-cultural differences. Gastric Cancer. 2022 Jul;25(4):665-77.
6. García Alcaraz F, Alfaro Espin A, Moreno Sotos JL. Evaluación de Resultados de Salud: Panorama sobre el uso de medidas de Resultados de Salud basadas en el paciente en la práctica clínica. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2009;2(6):286-93.
7. Yang J, Barabash T, Rajendran L, Mahar AL, Hsu AT, James PD, et al. Patient-centered outcomes for gastrointestinal cancer care: a scoping review protocol. BMJ Open. 2022 Jun 14;12(6):e061309.
8. Conroy T, Marchal F, Blazeby JM. Quality of life in patients with oesophageal and gastric cancer: an overview. Oncology. 2006;70(6):391-402.
9. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. Med Clin (Barc). 1995 May 27;104(20):771-6.
10. Vilagut G, Ferrera M, Rajmilb L, Rebolloc P, Permanyer-Miraldad G, Quintanae JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gaceta Sanitaria. 2005;19(2):135-50.
11. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990 Dec;16(3):199-208. 11.Cabasés, J. M. (2015) El EQ-5D como medida de resultados en salud. Gaceta Sanitaria. [Online] 29 (6), 401–403.
12. Cabasés, J. M. (2015) El EQ-5D como medida de resultados en salud. Gaceta Sanitaria. [Online] 29 (6), 401–403.
13. Balestroni G, Bertolotti G. L'EuroQol-5D (EQ-5D): uno strumento per la misura della qualità della vita [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. Monaldi Arch Chest Dis. 2012 Sep;78(3):155-9.

14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 Mar 3;85(5):365-76.

15. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. Ecancermedicalscience. 2018 Nov 26;12:883.

16. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol. 1993 Mar;11(3):570-9.

17. Cella D, Hernandez L, Bonomi AE, Corona M, Vaquero M, Shiomoto G, et al. Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality-of-life instrument. Med Care. 1998 Sep;36(9):1407-18.

18. Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). Eval Health Prof. 2005 Jun;28(2):192-211.

19. Vickery CW, Blazeby JM, Conroy T, Arraras J, Sezer O, Koller M, et al; EORTC Quality of Life Group. Development of an EORTC disease-specific quality of life module for use in patients with gastric cancer. Eur J Cancer. 2001 May;37(8):966-71.

20. Debb, S. M. et al. (2011) Validation of the FACT-Gastric cancer quality of life questionnaire for use in Spanish-speaking countries. Psycho-Oncology. [Online] 20 (1), 19–27.

21. Garland SN, Pelletier G, Lawe A, Biagioni BJ, Easaw J, Eliasziw M, et al. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. Cancer. 2011 Mar 15;117(6):1302-12.

22. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. BJA Education. 2017;17(4):137-44.

23. Cáncer gástrico: hablando entre pacientes [Internet]. Fundación MÁS QUE IDEAS; 2018. Disponible en: https://www.aegastro.es/p/cancer-gastrico

24. Pasquini M, Biondi M. Depression in cancer patients: a critical review. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2007 Feb 8;3:2.

25. Mayer MA, Gutierrez-Sacristan A, Leis A, De La Peña S, Sanz F, Furlong LI. Using Electronic Health Records to Assess Depression and Cancer Comorbidities. Stud Health Technol Inform. 2017;235:236-240.

26. Ghanem I, Castelo B, Jimenez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Higuera O, Beato C, et al. Coping strategies and depressive symptoms in cancer patients. Clin Transl Oncol. 2020 Mar;22(3):330-336.

27. Delgado del Rey M, Gómez Candela C, Cos Blanco AI, Iglesias Rosado C, Fernández Ibáñez MV, et al. Evaluación nutricional en pacientes con gastrectomía total [Nutritional evaluation in patients with total gastrectomy]. Nutr Hosp. 2002 Sep-Oct;17(5):236-9.

28. Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. World J Surg. 1998 Mar;22(3):254-60; discussion 260-1.

29. Climent M, Munarriz M, Blazeby JM, Dorcaratto D, Ramón JM, Carrera MJ, et al. Weight loss and quality of life in patients surviving 2 years after gastric cancer resection. Eur J Surg Oncol. 2017 Jul;43(7):1337-1343.

**30.** Argudo N, Rodó-Pin A, Martínez-Llorens J, Marco E, Visa L, Messaggi-Sartor M, et al. Feasibility, tolerability, and effects of exercise-based prehabilitation after neoadjuvant therapy in esophagogastric cancer patients undergoing surgery: an interventional pilot study. Dis Esophagus. 2021 Apr 7;34(4):doaa086.

**31.** Calderón C, Jimenez-Fonseca P, Jara C, Hernández R, Martínez de Castro E, Varma S, et al. Comparison of Coping, Psychological Distress, and Level of Functioning in Patients With Gastric and Colorectal Cancer Before Adjuvant Chemotherapy. J Pain Symptom Manage. 2018 Sep;56(3):399-405.

**32.** Alkhaffaf B, Metryka A, Blazeby JM, Glenny AM, Adeyeye A, Costa PM, et al. Core outcome set for surgical trials in gastric cancer (GASTROS study): international patient and healthcare professional consensus. Br J Surg. 2021 Jun 24:znab192.

**33.** Van Cutsem E, Amonkar M, Fuchs CS, Alsina M, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Health-related quality of life in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with second-line pembrolizumab in KEYNOTE-061. Gastric Cancer. 2021 Nov;24(6):1330-1340.

**34.** Cascinu S, Bodoky G, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Folprecht G, et al. Tumor Response and Symptom Palliation from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. Oncologist. 2021 Mar;26(3):e414-e424.

**35.** Lordick F, Al-Batran SE, Ganguli A, Morlock R, Sahin U, Türeci Ö. Patient-reported outcomes from the phase II FAST trial of zolbetuximab plus EOX compared to EOX alone as first-line treatment of patients with metastatic CLDN18.2+ gastroesophageal adenocarcinoma. Gastric Cancer. 2021 May;24(3):721-730.

**36.** Tabernero J, Alsina M, Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. Gastric Cancer. 2020 Jul;23(4):689-698.

**37.** van der Wielen N, Daams F, Rosati R, Parise P, Weitz J, Reissfelder C, et al. Health related quality of life following open versus minimally invasive total gastrectomy for cancer: Results from a randomized clinical trial. Eur J Surg Oncol. 2022 Mar;48(3):553-560. .

**38.** Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, Gisbertz SS, Hartemink KJ, Alonso Poza A, et al. Surgical techniques, open versus minimally invasive gastrectomy after chemotherapy (STOMACH trial): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015 Mar 27;16:123.

**39.** Secord AA, Coleman RL, Havrilesky LJ, Abernethy AP, Samsa GP, Cella D. Patient-reported outcomes as end points and outcome indicators in solid tumours. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Jun;12(6):358-70.

CAPÍTULO 6

# La carga económica del cáncer gástrico

**Jaume Puig-Junoy**
Distinguished Professor
Universitat Pompeu Fabra – Barcelona School of Management (UPF-BSM)

ÍNDICE

## 6.1 INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo consiste en **presentar los datos** más importantes y la evidencia relevante que ayude a poner de relieve el **coste sanitario y social del CG** o de estómago (código C16 de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10) **en España y en los países occidentales**.

En el capítulo, se presentan y comparan los resultados de una revisión sistemática preliminar de los estudios del coste de la enfermedad, el CG en el caso que nos ocupa, en Europa, Estados Unidos y Japón. Los estudios del coste de la enfermedad abarcan los costes directos, así como los costes indirectos o de productividad relacionados con el CG, indicando también la dimensión relativa de los mismos en términos del producto interior bruto (PIB), cuando la información lo permite. El capítulo concluye con una valoración descriptiva de la información disponible sobre el coste del CG, así como sobre la relación coste-efectividad incremental (eficiencia) de algunos programas de cribado y de determinados tratamientos recientes del CG.

## 6.2 REVISIÓN DE ESTUDIOS DEL COSTE DEL CÁNCER GÁSTRICO

El objetivo de los estudios del coste de la enfermedad consiste en identificar y medir todos los costes asociados a una enfermedad, el coste del CG en este caso. En la medida en que en este tipo de estudios no se comparan diversas tecnologías o tratamientos y tampoco se analizan efectos sobre el estado de salud (resultados), **los estudios del coste de la enfermedad no constituyen una evaluación económica sino una simple evaluación de costes**. Así pues, los estudios del coste del CG **consisten en una estimación cuantificada y valorada** en unidades monetarias **de un conjunto de efectos de una enfermedad sobre los recursos y sobre otras variables que tienen un efecto presumible sobre el bienestar de los individuos y de la sociedad**. Una interpretación sencilla de los resultados de los estudios del coste del CG consiste en adoptar las cifras de coste de estos como los ahorros potenciales para el sistema sanitario y para la sociedad de la erradicación de la enfermedad.

Los costes que se suelen estimar cuantitativamente en un estudio de coste del CG son los **costes directos sanitarios y no sanitarios y los costes de mortalidad y de morbilidad (costes indirectos o de productividad)** a causa de la pérdida de tiempo remunerado y no remunerado. Una descripción sumaria de los recursos valorados en ambos tipos de costes se presenta en la Tabla 6.1.

**TABLA 6.1. COSTES INCLUIDOS EN LOS ESTUDIOS DEL COSTE DEL CÁNCER GÁSTRICO**

| COSTES DE LA ENFERMEDAD |
|---|
| **Costes directos (sanitarios y no sanitarios)** |
| ■ Valor de los recursos sociales que se "pierden" para otros usos alternativos posibles como consecuencia de la existencia de la enfermedad: |
| ■ Costes de prevención, diagnóstico y tratamiento: costes directamente relacionados con el conjunto de la intervención, costes de complicaciones y efectos adversos. |
| ■ Gastos no sanitarios ocasionados por la enfermedad. |
| ■ Costes de investigación, formación y administración. |
| ■ Costes que incluyen el tiempo de la familia y del paciente, o el tiempo de trabajo voluntario (valor tiempo no remunerado). |
| ■ Tiempo que emplea el paciente en recibir atención sanitaria. |

| COSTES DE LA ENFERMEDAD |
| --- |
| **Costes indirectos (costes de mortalidad y de morbilidad)** |
| Pérdida de productividad debida a la mortalidad prematura o a la incapacidad laboral atribuible a la enfermedad: |
| ■ **Costes de mortalidad.** Corresponden a la producción que se habría llevado a cabo desde el momento del fallecimiento hasta la edad de la jubilación. |
| ■ **Costes de morbilidad**. Corresponden a la pérdida o restricción de capacidad para trabajar derivados del absentismo por enfermedad (tiempo de recuperación o convalecencia) y derivada de la menor productividad de un trabajador enfermo o discapacitado en el trabajo. |
| En ambos casos, costes de morbilidad y de mortalidad, pueden estimar únicamente el valor del tiempo remunerado o también el del tiempo no remunerado. |

**Fuente:** elaboración propia.

La estimación del coste del CG se puede llevar a cabo mediante dos métodos diferentes, que difieren tanto en el objetivo del estudio de costes como en el enfoque y en las fuentes de información: el método de la prevalencia y el de la incidencia.

**El método de la prevalencia** se basa en el criterio según el que **los costes del CG deberían ser imputados a los años en los que se producen**. Este enfoque se ha utilizado muy a menudo para calcular el impacto económico del CG en un periodo determinado de tiempo.

En **el método de la incidencia, los costes del CG se asignan al año en el que éstos empiezan**. El método de la incidencia asigna todos los costes directos e indirectos al año en el que se diagnostica el CG. Este método supone el cálculo del coste del CG a lo largo de la vida del individuo para los casos diagnosticados en un determinado año.

Hasta la fecha, la única revisión previa de la literatura publicada que incluye los estudios del coste del CG es la de Casamayor y colaboradores (2018)[1], publicados hasta 2017. En esta revisión los autores identificaron y reportaron hasta 28 estudios, 15 de los cuales corresponde a países asiáticos con altas tasas de incidencia y prevalencia, que contenían alguna información relativa al coste del CG, de los cuales se ha constatado que únicamente 3 de ellos[2-4] se pueden considerar como estudios del coste del CG reportando los datos de forma clara y transparente, ya que el resto de trabajos consisten en evaluaciones económicas referidas al coste de tratamientos específicos que llevan a cabo una estimación parcial del coste sanitario del CG, simples resúmenes de ponencias a congresos o trabajos que no reportan los datos del CG de forma separada. En esta revisión previa ya se constata también que pocos de los estudios incluidos se realizaron siguiendo estándares de calidad para los estudios del coste de la enfermedad y que en muchos casos los datos presentados son de difícil interpretación.

De todos modos, los autores de esta revisión previa concluyen que **el coste sanitario del CG por paciente es generalmente más elevado que el coste por pacientes de otros tipos de cáncer**. En la **Tabla 6.2** se presentan los datos sobre coste total sanitario anual para varios países estimados en la revisión de Casamayor y colaboradores (2018). En el caso de los países europeos, Estados Unidos y Canadá, incluidos en esta tabla, representan estimaciones muy limitadas e imprecisas del coste sanitario anual del CG basadas en la incidencia del año 2012 a las que se aplica un coste sanitario medio único para todos los países occidentales (valores de USD 2017), a pesar de la elevada heterogeneidad observada entre países para los costes sanitarios. Por otro lado, aun teniendo en cuenta la utilización de un simple coste medio para todos los países occidentales, y puesto que estos costes sanitarios anuales están estimados para la

incidencia (número de nuevos casos diagnosticados en el año 2012), las cifras de la tabla no representan el coste sanitario de todos los pacientes con CG tratados en el año de referencia (prevalencia) sino únicamente el coste sanitario directo durante un año para los nuevos casos diagnosticados durante ese año. Las diferencias entre países occidentales de esta tabla únicamente reflejan diferencias en la incidencia anual (nuevos casos). Las diferencias entre las cifras de los países occidentales y el resto de los países proceden de las diferencias en la incidencia y en el coste relativo por paciente. En resumen, resulta difícil sacar otra conclusión de los datos a partir de esta revisión, que no sea constatar el escaso conocimiento sobre el coste directo e indirecto del CG. Con todas estas precauciones y limitaciones, en la Tabla 6.2 se refleja un coste sanitario anual total de los nuevos casos de cáncer gástrico de 1.171 millones de dólares estadounidenses en 2012.

**TABLA 6.2. COSTE SANITARIO ANUAL DEL CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN CASAMAYOR ET AL (2018)**

| REGIÓN GEOGRÁFICA | PAÍS | COSTE SANITARIO ANUAL TOTAL (millones de dólares de 2017*) |
|---|---|---|
| Europa | Francia | 975 |
| | Alemania | 2.401 |
| | Italia | 1.949 |
| | España | 1.171 |
| | Reino Unido | 1.002 |
| Norte América | Canadá | 501 |
| | Estados Unidos | 3.171 |
| Asia | Irán | 27 |
| | Japón | 8.492 |
| | China | 580 |
| Oceanía | Australia | 366 |

*Coste sanitario total anual estimado a partir de la incidencia de cáncer gástrico en 2012 y el coste medio ($ de 2017) por paciente de $149.900 en los países occidentales, $78.707 en Japón, $2.825 en Irán y $1.432 en China según datos de Casamayor et al (2018).

**Fuente:** Casamayor et al. Ecancermedicalscience. 2018.

Se han seleccionado 7 de estos estudiosi, aquellos correspondientes a Europa, Estados Unidos y Japón: Estados Unidos (n = 3)[5-7], Europa (n = 2)[8,9], Irlanda (n = 1)[10] y Japón (n = 1)[2]. En la Tabla 6.3 se presentan las principales variables descriptivas de estos 7 estudios del coste del cáncer gástrico: país o región, autor y año de publicación, definición de la enfermedad, periodo de estudio, número de pacientes, tasa de descuento, moneda y año, método (prevalencia/incidencia) y costes incluidos en el estudio.

Un mismo estudio presenta más de una estimación del coste del cáncer gástrico para regiones o países distintos, o para periodos diferentes. Así pues, en la tabla se incluyen 14 observaciones de costes distintas: 3 para Japón, 8 para Europa y 3 para Estados Unidos. Únicamente uno de los estudios centra su atención en el cáncer gástrico en estado avanzado6. Otro estudio7 incluye únicamente el coste de las hospitalizaciones con diagnóstico de cáncer gástrico. Dos de los tres estudios sobre costes sanitarios estiman los costes de la utilización de recursos basada en el diagnóstico de cáncer gástrico[6,7], y un tercer estudio[4] emplea un grupo de control sin cáncer gástrico para estimar el coste incremental de la enfermedad.

**TABLA 6.3. ESTUDIOS DEL COSTE DEL CÁNCER GÁSTRICO PARA EUROPA, ESTADOS UNIDOS Y JAPÓN**

| PAÍS/REGIÓN | AUTOR (AÑO DE PUBLICACIÓN) | ENFERMEDAD | PERIODO DE ESTUDIO | NÚMERO DE PACIENTES (EDAD) | TASA DE DESCUENTO | MONEDA (AÑO) | INCIDENCIA/ PREVALENCIA[a] | COSTES INCLUIDOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Europa | Ortega-Ortega et al (2022) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2018 | n.d. (muertes 15 - 64 años) | 3,5 % | Euro (2018) | Prevalencia[b] | Costes indirectos (mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado. |
| Europa Central y del Este | Hanly et al (2015) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2008 | n.d. (muertes 15-64 años) | 3,5 % | Euro (2008) | Prevalencia[b] | Costes indirectos (mortalidad)–Costes de productividad remunerada. |
| | Ortega-Ortega et al (2022) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2018 | n.d. (muertes 15-64 años) | 3,5 % | Euro (2018) | Prevalencia | Costes indirectos (mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado. |
| Europa Occidental | Ortega-Ortega et al (2022) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2018 | n.d. (muertes 15-64 años) | 3,5 % | Euro (2018) | Prevalencia[b] | Costes indirectos (mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado. |
| Europa del Norte | Ortega-Ortega et al (2022) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2018 | n.d. (muertes 15-64 años) | 3,5 % | Euro (2018) | Prevalencia[b] | Costes indirectos (mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado. |
| Europa del Sur | Hanly et al (2015) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2008 | n.d. (muertes 15-64 años) | 3,5 % | Euro (2008) | Prevalencia | Costes indirectos (mortalidad)–Costes de productividad remunerada. |
| | Ortega-Ortega et al (2022) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2018 | n.d. (muertes 15-64 años) | 3,5 % | Euro (2018) | Prevalencia[b] | Costes indirectos (mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado. |
| Irlanda | Hanly y Sharp (2014) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2005-2009 | 3.033 (muertes 15-64 años) | 4 % | Euro (2009) | Prevalencia | Costes indirectos (mortalidad y morbilidad)–Coste tiempo remunerado. |
| Japón | Haga et al (2013) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 1996 | 50.161 (muertes) | 3 % | Yen (2008) | Prevalencia | Costes directos e indirectos (morbilidad y mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado. |
| | | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2002 | 49.211 (muertes) | 3 % | Yen (2008) | Prevalencia | Costes directos e indirectos (morbilidad y mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado. |
| | | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2008 | 50.156 (muertes) | 3 % | Yen (2008) | Prevalencia | Costes directos e indirectos (morbilidad y mortalidad)–Coste tiempo remunerado y no remunerado |
| Estados Unidos | Mariotto et al (2011) | Cáncer gástrico (CIE-10 C16) | 2010 | 74.000 (≥18 años) | Ninguna | USD (2010) | Prevalencia | Costes sanitarios directos. |
| | Karve et al (2015) | Cáncer gástrico en estado avanzado | 2000-2009 | 2.583 (≥65 años) | Ninguna | USD (2012) | Incidencia | Costes sanitarios directos (desde diagnóstico hasta fallecimiento o fin periodo). |
| | Solanki et al (2019) | Neoplasias malignas de estómago (CIE-9 151.x) | De 2001 a 2011c | 24062d (≥18 años) | Ninguna | USD (2011) | Prevalencia | Costes sanitarios directos (solo hospitalizaciones con diagnóstico de CG). |

[a]método inferido a partir del estudio; [b]método de la incidencia según los autores; [c] este estudio reporta resultados para cada uno de los años del periodo; [d]media del periodo; **n.d.**: no disponible; **USD**: dólar estadounidense.

**Fuente:** elaboración propia.

El periodo de estudio más antiguo corresponde al año 1996 para Japón[2] y el más reciente a 2018 para diversas regiones europeas[8]. Karve y colaboradores (2015)[6] y Mariotto y colaboradores (2011)[5] únicamente incluyen pacientes estadounidenses de 65 años y más. Los estudios para Estados Unidos se limitan a la estimación de los costes directos y no emplean ninguna tasa de descuento, a pesar de que Karve[6] tiene en cuenta como periodo de seguimiento desde el diagnóstico hasta el fallecimiento. Los estudios para Europa estiman únicamente estiman costes indirectos relacionados con la mortalidad prematura utilizando una tasa de descuento del 3,5 %. En la mayoría de los estudios se ha utilizado el método de la prevalencia, excepto en el caso del estudio de Karve[6], que emplea el método de la incidencia (coste actual y futuro de los casos diagnosticado en el periodo actual).

Las cifras de costes directos e indirectos de los estudios originales revisados se han convertido a Euros de 2022 utilizando el tipo de cambio correspondiente y se han ajustado por inflación y por la paridad del poder adquisitivo de España.

### 6.2.1 Costes directos del cáncer gástrico

En la Tabla 6.4 se presentan los resultados de los **4 estudios del coste del cáncer gástrico que presentan datos sobre costes directos sanitarios, todos ellos referidos únicamente a Estados Unidos y Japón**.

El estudio sobre costes directos en Japón[2] estima un coste sanitario medio por paciente muerto durante el año de 32.662 € en 1996 que aumenta hasta 35.611 € en 2002 (aumento del 9 %) y sufre un ligero retroceso en 2008 (35.190 €). La mortalidad anual en Japón por cáncer gástrico se ha situado alrededor de las 50 mil defunciones.

En Estados Unidos durante el periodo comprendido entre 2000 y 2009, el coste sanitario por paciente mayor de 65 años con CG avanzado fue de 53.814 €[6], con una supervivencia media ligeramente inferior a un año. Solanki y colaboradores (2019)[7] han estimado el coste anual por hospitalizaciones de pacientes adultos con neoplasia maligna de estómago en 2001 y 2011 constatando un incremento del coste hospitalario por paciente del 13,8 % durante este periodo. En el caso de Japón se observa una tendencia similar en el comportamiento del coste medio sanitario por paciente muerto: un aumento del 9 % entre 1996 y 2002 y un estancamiento posterior hasta 2008.

Mariotto y colaboradores (2011)[5] estiman los costes sanitarios también para Estados Unidos para pacientes con diagnóstico de CG en 2010 observando un coste más elevado durante el año de diagnóstico (62.762 € en hombres y 56.861 € en mujeres, ambos mayores de 65 años) que durante el año siguiente o consecutivo para los que sobreviven (3.426 € en hombres y 3.182 €). El coste sanitario anual durante el año de muerte es entre un 30 % y un 40 % más elevado que en el año de diagnóstico inicial. El coste por paciente por CG en el año de muerte en hombres de más de 65 años es uno de los más elevados comparado con otros 17 tipos de cáncer, siendo únicamente inferior al cáncer cerebral, leucemia, linfoma y pancreático.

**TABLA 6.4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE EL COSTE SANITARIO DEL CÁNCER GÁSTRICO (EUROS 2022)**

| PAÍS/ REGIÓN | AUTOR (año de publicación) | PERIODO DE ESTUDIO | POBLACIÓN | COSTE SANITARIO MEDIO ANUAL POR PACIENTE | COSTE SANITARIO TOTAL ANUAL*** |
|---|---|---|---|---|---|
| Estados Unidos | Mariotto et al (2011) | 2010 | Mujeres de menos de 65 años, año de diagnóstico (inicial). | 68.233 | |
| | | 2010 | Mujeres de menos de 65 años, año siguiente al diagnóstico. | 3.182 | |
| | | 2010 | Mujeres de menos de 65 años, año de muerte. | 124.508 | |
| | | 2010 | Mujeres de más de 65 años, año de diagnóstico (inicial). | 56.861 | |
| | | 2010 | Mujeres de más de 65 años, año siguiente al diagnóstico. | 3.182 | |
| | | 2010 | Mujeres de más de 65 años, año de muerte. | 83.006 | |
| | | 2010 | Hombres de menos de 65 años, año de diagnóstico (inicial). | 75.315 | |
| | | 2010 | Hombres de menos de 65 años, año siguiente al diagnóstico. | 3.426 | |
| | | 2010 | Hombres de menos de 65 años, año de muerte. | 128.556 | |
| | | 2010 | Hombres de más de 65 años, año de diagnóstico (inicial). | 62.762 | |
| | | 2010 | Hombres de más de 65 años, año siguiente al diagnóstico. | 3.426 | |
| | | 2010 | Hombres de más de 65 años, año de muerte. | 85.704 | |
| | | 2010 | Población de Medicare. | | 1.456,00 M |
| | Karve et al (2015) | 2000-2009 | Pacientes de Medicare de 65 años y más con CG avanzado desde diagnóstico hasta la muerte. | 53.814 | 228,00 M |
| | Solanki et al (2019) | 2001 | Pacientes con neoplasia maligna de estómago mayores de 18 años. | 16.934* | 404,37 M |
| | | 2011 | Pacientes con neoplasia maligna de estómago mayores de 18 años. | 19.271* | 450,60 M |
| Japón | Haga et al (2013) | 1996 | Muertes | 32.662** | 1.638,37 M |
| | | 2002 | Muertes | 35.611** | 1.752,47 M |
| | | 2008 | Muertes | 35.190** | 1.764,99 M |

*solo incluye el coste de las hospitalizaciones; **cifras calculadas a partir de los datos del estudio original; ***millones de Euros.

**Fuente:** elaboración propia.

### 6.2.2 Costes indirectos del cáncer gástrico

En la Tabla 6.5 se presentan los resultados de los 4 estudios del coste del CG que presentan datos sobre costes directos sanitarios, todos ellos referidos únicamente a regiones o países de Europa y Japón.

El estudio sobre costes indirectos en Japón[2] estima un coste indirecto de mortalidad por defunción de 130.000 € en 1996 y de 110.000 € en 2008, lo cual indica que el coste de mortalidad por persona es 3,1 veces superior al coste sanitario anual en 2008 debido a las altas tasas de mortalidad prematura[2]. A pesar de que no se han reportado datos de coste sanitario anual para Europa, las elevadas cifras del coste de mortalidad por persona son indicativas de que los costes de mortalidad representan la parte más importante del coste del CG. El coste estimado de mortalidad por defunción oscila entre los 113.187 € en Europa Central y del Este en 2018 hasta los 488.238 € de media por defunción en el mismo año en los países de Europa occidental[8]. En los países de Europa del Sur el coste medio de mortalidad estimado fue de 306.697 € por muerte.

## 6.3 CONSIDERACIONES FINALES: COSTE DE LA ENFERMEDAD Y EFICIENCIA DEL CRIBADO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Para reducir el impacto del CG en algunos países de incidencia elevada o media se ha sugerido estrategias de cribado y tratamiento de la causa principal del CG (la infección por *Helicobacter pylori*) así como incluso la implementación de programas de detección precoz y de vigilancia en pacientes con lesiones o condiciones que se asocian con un mayor riesgo de CG. La eficiencia (relación coste-efectividad) de estas intervenciones está relacionada con los resultados en salud obtenidos comparados con la ausencia de estas (casos prevenidos, años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad de vida ganados), los cuales serán muy variables en países de baja o alta incidencia, así como de los costes incrementales o adicionales que suponen los recursos empleados a estas intervenciones.

Tomando como referencia las cifras de incidencia y prevalencia del CG en España, que ubican al país entre los considerados de baja incidencia y prevalencia limitada cuando se compara con países de otras regiones de alta incidencia, el documento de posicionamiento de tres sociedades médicas sobre cribado de CG en poblaciones con baja incidencia[11] no recomienda establecer cribado poblacional endoscópico de CG ni de *Helicobacter pylori*. Tampoco recomienda el uso de test serológicos para detectar lesiones precursoras de cáncer gástrico. El cribado endoscópico se sugiere solo en los individuos de CG familiar. Asimismo, en el caso de individuos con lesiones precursoras de CG se sugiere vigilancia endoscópica ante metaplasia intestinal extensa asociada a algún factor de riesgo adicional tras la resección de lesiones displásicas o en pacientes con displasia sin lesión visible[11,12].

La evaluación económica (análisis coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio) ofrece el marco adecuado para comparar las estrategias de cribado poblacional en términos tanto de costes como de resultados en salud. Las revisiones sistemáticas de Lansdorp-Vogelaar y colaboradores (2021)[13], Sarmasti y colaboradores (2022)[14] y Januszewicz (2023)[15] informan sobre la relación coste-efectividad incremental del cribado serológico de *Helicobacter Pylori* y tratamiento posterior en la prevención de CG comparado con la ausencia de cribado en países occidentales de prevalencia considerada baja estimada a partir de ejercicios de modelización. Se

**TABLA 6.5. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE COSTES INDIRECTOS DEL CÁNCER GÁSTRICO (EUROS 2022)**

| PAÍS/REGIÓN | AUTOR (año de publicación) | PERIODO DE ESTUDIO | POBLACIÓN/ TIPO DE COSTES | COSTE TOTAL DE MORBILIDAD | COSTE TOTAL DE MORTALIDAD | COSTES INDIRECTOS TOTALES | COSTE DE MORTALIDAD POR PERSONA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Europa | Ortega-Ortega et al (2022) | 2018 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | | | | 324.804 |
| Europa Central y del Este | Hanly et al (2015) | 2008 | Tiempo de trabajo remunerado | | 1,11 billones | | |
| | Ortega-Ortega et al (2022) | 2018 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | | | | 113.187 |
| Europa occidental | Ortega-Ortega et al (2022) | 2018 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | | | | 488.238 |
| Europa del Norte | Ortega-Ortega et al (2022) | 2018 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | | | | 433.501 |
| Europa del Sur | Hanly et al (2015) | 2008 | Tiempo de trabajo remunerado. | | 0,44 billones | | |
| | Ortega-Ortega et al (2022) | 2018 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | | | | 306.697 |
| Irlanda | Hanly y Sharp (2014) | 2005-2009 (media anual) | Hombres/Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | | 17.294,647 | | 284.036 |
| | | 2005-2009 (media anual) | Mujeres/Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | | 4.985,032 | | 14.925 |
| Japón | Haga et al (2013) | 1996 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | 0,60 billones | 6,76 billones | 7,36 billones | 130.000 |
| | | 2002 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | 0,44 billones | 6,39 billones | 6,84 billones | 130.000 |
| | | 2008 | Tiempo de trabajo remunerado y no remunerado. | 0,38 billones | 5,61 billones | 5,99 billones | 110.000 |

**Fuente:** elaboración propia.

han identificado 4 estudios para Europa, 3 de ellos para Reino Unido[16-18] y uno para Finlandia[19]. En el caso del Reino Unido, estos estudios reportan un coste incremental por año de vida ganado de 5.860 GBP[16,17] y la intervención ahorra costes según Mason y colaboradores (2002)[18]. El estudio para Finlandia estimó un coste incremental de $4.400 por año de vida ganado[19]. Estos resultados situaron la ratio coste-efectividad incremental de la intervención basada en el test y tratamiento del *Helicobacter pylory* por debajo de los umbrales de disposición máxima a pagar usualmente considerados en Europa. En los estudios realizados para Estados Unidos y Canadá se reportan ratios coste-efectividad incremental inferiores a los $35.000, excepto en el caso del estudio de Yeh y colaboradores (2016)[20] que no estima beneficio alguno para esta intervención y un coste superior al no cribaje[12]. Una limitación importante de estos estudios reside en que no han tenido en cuenta los potenciales efectos adversos del uso generalizado de antibióticos.

Además del cribado serológico, se ha evaluado también la relación coste-efectividad incremental del cribado para la detección de lesiones premalignas y CG directamente a través de pruebas de pepsinógeno sérico o endoscopia digestiva alta. En un estudio para Portugal[21], la estrategia de realización de una endoscopia cada 5 años resulta en un coste incremental de 70.396 € por AVAC; el coste incremental de la estrategia de endoscopia después de una prueba inmunoquímica fecal positiva se sitúa entre 15.407 € y 30.908 € por AVAC, mientras que el de la estrategia basada en una endoscopia superior y pruebas de pepsinógeno sérico alcanza un coste incremental muy por encima de los umbrales máximos de disposición a pagar al uso (143.344 € por AVAC).

Las principales innovaciones en tratamientos del CG (y del adenocarcinoma de la unión gastroesofágica) son la resección endoscópica en estadios iniciales de la enfermedad, la QT perioperatoria en tumores avanzados localizados, y la inmunoterapia en la enfermedad avanzada Martín-Richard y colaboradores (2020)[22]. **Los resultados de los estudios coste-efectividad de las innovaciones terapéuticas, principalmente farmacológicas, para el tratamiento del CG ofrecen resultados bastante diferentes según el tipo de tratamiento, el contexto y los supuestos de la modelización**.

Finalmente, hay que indicar que en el estudio de Powell y colaboradores (2022)[23] han estimado el ratio de coste eficacia incremental (ICER) correspondiente a un tratamiento potencialmente curativo (gastrectomía) comparado con los mejores cuidados de apoyo. El ICER resultante varía de forma importante según la etapa de la enfermedad: desde 8.835 € para la etapa I hasta 25.669 € en la etapa IV (3 veces más que en la etapa I).

A efectos descriptivos e informativos, aquí se centra brevemente la atención en la eficiencia de tratamientos de segunda línea para CG avanzado. Una revisión más amplia de la eficiencia de los tratamientos del CG se puede consultar en NICE (2018)[24].

Lam y colaboradores (2017)[25] comparan la relación coste-efectividad incremental de 6 posibles tratamientos de segunda línea para pacientes con CG avanzado en los que la QT previa no ha tenido éxito para Estados Unidos (docetaxel, paclitaxel, ramucirumab, paclitaxel más ramucirumab, y cuidados paliativos, comparados con irinotecan). Los resultados de este estudio, presentados en $ de 2015, indican que el ICER de irinotecan es el que presenta una mejor relación coste-efectividad para el tratamiento de CG en segunda línea, mientras que otros tratamientos presentan ICER más elevados ($86.815 para paclitaxel) o se encuentran dominados (mayor coste e inferior resultado en salud) por irinotecan. El análisis de Lam y colaboradores (2017) sugiere que la QT puede ser una alternativa eficiente frente a los cuidados paliativos. Sin

embargo, este análisis es solo parcialmente aplicable al problema de decisión en el entorno del Reino Unido o de otros países europeos como España, ya que está basado en la perspectiva de atención de la salud de los Estados Unidos (NICE, 2018)[24].

El análisis de Meads y colaboradores (2015)[26] sugiere que docetaxel no sería eficiente para el control activo de los síntomas cuando se considera el umbral típico de máxima disposición a pagar en Reino Unido de £20.000 por AVAC. Este tratamiento al final de la vida podría ser eficiente con un umbral aumentado de £50.000 por AVAC. Sin embargo, se identificaron algunas limitaciones potencialmente serias en el análisis (incluida la incertidumbre en torno a algunas de las estimaciones de costos). En general, los análisis indican que la QT puede ser rentable en este entorno, pero se requiere más investigación antes de sacar implicaciones concluyentes (NICE, 2018)[24]. Franchi y colaboradores (2020)[27] han analizado, en un estudio con datos de práctica clínica real del periodo 2011-2016 para Italia, la relación coste-efectividad de trastuzumab añadido a QT tradicional en pacientes con CG metastásico estimando un ICER de 43.998 € por año de vida ganado.

La revisión de los estudios del coste del CG ha puesto de relieve que **el mayor componente del coste de esta enfermedad se debe a los costes debidos a la elevada mortalidad prematura**, siendo el coste medio para los países de Europa del Sur de más de 300.000 €. **La escasa evidencia disponible para los costes sanitarios directos de la enfermedad para los países europeos**, aun siendo inferiores estos costes a los de mortalidad, **requiere de mucha más investigación, especialmente a la vista de los elevados costes por AVAC de las innovaciones introducidas en el tratamiento de CG avanzado en la última década**.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Casamayor M, Morlock R, Maeda H, Ajani J. Targeted literature review of the global burden of gastric cancer. Ecancermedicalscience. 2018 Nov 26;12:883.
2. Haga K, Matsumoto K, Kitazawa T, Seto K, Fujita S, Hasegawa T. Cost of illness of the stomach cancer in Japan - a time trend and future projections. BMC Health Serv Res. 2013 Jul 23;13:283.
3. Izadi A, Sirizi MJ, Esmaeelpour S, Barouni M. Evaluating Direct Costs of Gastric Cancer Treatment in Iran - Case Study in Kerman City in 2015. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(6):3007-13.
4. Li X, Cai H, Wang C, Guo C, He Z, Ke Y. Economic burden of gastrointestinal cancer under the protection of the New Rural Cooperative Medical Scheme in a region of rural China with high incidence of oesophageal cancer: cross-sectional survey. Trop Med Int Health. 2016 Jul;21(7):907-16.
5. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. J Natl Cancer Inst. 2011 Jan 19;103(2):117-28.
6. Karve S, Lorenzo M, Liepa AM, Hess LM, Kaye JA, Calingaert B. Treatment Patterns, Costs, and Survival among Medicare-Enrolled Elderly Patients Diagnosed with Advanced Stage Gastric Cancer: Analysis of a Linked Population-Based Cancer Registry and Administrative Claims Database. J Gastric Cancer. 2015 Jun;15(2):87-104.
7. Solanki S, Chakinala RC, Haq KF, Khan MA, Kifayat A, et al. Inpatient burden of gastric cancer in the United States. Ann Transl Med. 2019 Dec;7(23):772.

8. Ortega-Ortega M, Hanly P, Pearce A, Soerjomataram I, Sharp L. Paid and unpaid productivity losses due to premature mortality from cancer in Europe in 2018. Int J Cancer. 2022 Feb 15;150(4):580-593.

9. Hanly PA, Sharp L. The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality: an economic measure of the cancer burden. BMC Cancer. 2014 Mar 26;14:224.

10. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. Int J Cancer. 2015 Feb 15;136(4):E136-45.

11. Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, Díez Redondo P, Fernández Esparrach G, Marín-Gabriel JC, et al; en representación de la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva y la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG, SEED and SEAP. Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;44(1):67-86.

12. Fernández-Esparrach G, Marín-Gabriel JC, Díez Redondo P, Núñez H, Rodríguez de Santiago E, Rosón P, et al; en representación de la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva y la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Quality in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for the detection and surveillance of gastric cancer precursor lesions: Position paper of AEG, SEED and SEAP. Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun-Jul;44(6):448-64.

13. Lansdorp-Vogelaar I, Meester RGS, Laszkowska M, Escudero FA, Ward ZJ, Yeh JM. Cost-effectiveness of prevention and early detection of gastric cancer in Western countries. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2021 Mar-Apr;50-51:101735.

14. Sarmasti M, Khoshbaten M, Khalili F, Yousefi M. Cost-Effectiveness of Screening Helicobacter pylori for Gastric Cancer Prevention: a Systematic Review. J Gastrointest Cancer. 2022 Dec;53(4):1093-1103.

15. Januszewicz W, Turkot MH, Malfertheiner P, Regula J. A Global Perspective on Gastric Cancer Screening: Which Concepts Are Feasible, and When? Cancers (Basel). 2023 Jan 21;15(3):664.

16. Davies R, Crabbe D, Roderick P, Goddard JR, Raftery J, Patel P. A simulation to evaluate screening for Helicobacter pylori infection in the prevention of peptic ulcers and gastric cancers. Health Care Manag Sci. 2002 Nov;5(4):249-58.

17. Roderick P, Davies R, Raftery J, Crabbe D, Pearce R, Bhandari P, et al. The cost-effectiveness of screening for Helicobacter pylori to reduce mortality and morbidity from gastric cancer and peptic ulcer disease: a discrete-event simulation model. Health Technol Assess. 2003;7(6):1-86.

18. Mason J, Axon AT, Forman D, Duffett S, Drummond M, Crocombe W, et al; Leeds HELP Study Group. The cost-effectiveness of population Helicobacter pylori screening and treatment: a Markov model using economic data from a randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Mar;16(3):559-68.

19. Harris RA, Owens DK, Witherell H, Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer: what are the benefits of screening only for the CagA phenotype of H. pylori? Helicobacter. 1999 Jun;4(2):69-76.

20. Yeh JM, Hur C, Ward Z, Schrag D, Goldie SJ. Gastric adenocarcinoma screening and prevention in the era of new biomarker and endoscopic technologies: a cost-effectiveness analysis. Gut. 2016 Apr;65(4):563-74.

21. Areia M, Spaander MC, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. United European Gastroenterol J. 2018 Mar;6(2):192-202.

22. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). Clin Transl Oncol. 2020 Feb;22(2):236-244.

23. Powell AG, Wheat JR, Eley C, Robinson D, Roberts SA, Lewis W. Economic cost-utility analysis of stage-directed gastric cancer treatment. BJS Open. 2021 Nov 9;5(6):zrab129.

24. NICE (National Instutute for Health and Care Excellence). Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults Appendix L NICE Guideline NG83 Cost-effectiveness analyses. 2018. London.

25. Lam SW, Wai M, Lau JE, McNamara M, Earl M, Udeh B. Cost-Effectiveness Analysis of Second-Line Chemotherapy Agents for Advanced Gastric Cancer. Pharmacotherapy. 2017 Jan;37(1):94-103.

26. Meads DM, Marshall A, Hulme CT, Dunn JA, Ford HE. The Cost Effectiveness of Docetaxel and Active Symptom Control versus Active Symptom Control Alone for Refractory Oesophagogastric Adenocarcinoma: Economic Analysis of the COUGAR-02 Trial. Pharmacoeconomics. 2016 Jan;34(1):33-42.

27. Franchi M, Tritto R, Torroni L, Reno C, La Vecchia C, Corrao G. Effectiveness and Healthcare Cost of Adding Trastuzumab to Standard Chemotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Gastric Cancer: A Population-Based Cohort Study. Cancers (Basel). 2020 Jun 25;12(6):1691.

[i] En este capítulo se ha llevado a cabo una revisión preliminar de los estudios del coste directo e indirecto del cáncer gástrico hasta 27/03/2023 a partir de una búsqueda en la base de datos Pubmed realizada con los siguientes términos: *"cost-of-illness" OR "economic burden") AND ("gastric cancer" OR "stomach cancer" OR "gastroesophageal junction cancer"*. Se han identificado 111 referencias que cumplían con los términos de referencia empleados. Se han incluido únicamente los estudios que pueden ser considerados del tipo coste de la enfermedad, aunque incluyan solo una parte de los costes totales, y que empleen tanto el método o enfoque de la prevalencia como el de la incidencia. Asimismo, se han incluido los artículos originales completos en inglés, español, francés, portugués e italiano. Se han excluido las referencias que no corresponden a artículos completos (resúmenes presentados a congresos), revisiones y artículos de opinión. Asimismo, se han excluido las evaluaciones económicas de tratamientos o intervenciones específicas que estiman el coste incremental de la intervención evaluada. En esta revisión preliminar no se ha evaluado la calidad de los estudios seleccionados para su inclusión en esta revisión narrativa preliminar.
En conclusión, 16 referencias cumplen con los criterios de inclusión y pueden ser consideradas estudios del coste del cáncer gástrico, ya sea de forma completa o parcial. 10 (62,5 %) de estos estudios corresponden a países asiáticos (4 a Irán, 2 a China, 2 a Taiwán, 1 a Japón y 1 a Corea) de alta incidencia y prevalencia, 3 (18,75 %) corresponden a Estados Unidos y otros 3 (18,75 %) a países europeos.

CAPÍTULO 7

# El impacto social del cáncer gástrico

**Roberto Saldaña Navarro**
Director de Innovación y Participación Ciudadana de EUPATI
Laura Callejo González

ÍNDICE

## 7.1 INTRODUCCIÓN

El impacto social del CG comprende varias temáticas entrelazadas que se han ido tratando a lo largo de este libro. Se ha analizado el número de personas afectadas y sus características y el impacto que conlleva a nivel personal en términos de salud, por supuesto, pero también en calidad de vida. Es decir, en otros aspectos como la familia, la educación, el ocio y el trabajo. Por último, y, no menos importante, detallando el coste que supone para la sociedad la asistencia, intervenciones y tratamientos que se utilizan. Y con todo ello, se entiende que no se trata únicamente de un problema médico. De hecho, **la enfermedad afecta a las personas que la tienen diagnosticada y a todo su entorno** tal como se ha descrito a lo largo de este libro blanco. Lo que quizás es menos conocido es que **también** esta relación funciona a la inversa. Y que **la sociedad**, a través de sus creencias, costumbres y dinámicas sociales[1] también **afecta al diagnóstico, el tratamiento y los resultados en salud** que se están logrando a la hora de tratar el cáncer.

Por ejemplo, se conoce que **las inequidades socioeconómicas desempeñan un papel significativo en el acceso a la atención y a los resultados de salud**, como señalan estudios recientes que muestran cómo el estatus económico puede influir en la incidencia, el acceso al tratamiento y la supervivencia del CG[2]. De la misma manera que se ha identificado que **la supervivencia de los pacientes** con CG **es peor entre las personas que viven en entornos más desfavorecidos y con peores redes sociales** que los puedan apoyar llegado el momento[3].

**Este capítulo, se propone desentrañar las múltiples capas de esta relación y las implicaciones que tiene para cada una de las partes implicadas**. Desde su lado más testimonial, recorriendo en un primer lugar el impacto que el propio CG tiene en los pacientes, en su entorno y el rol que juegan los profesionales sanitarios. Y en un segundo, el impacto que tiene la asignación y la organización de los recursos en la atención del CG así las áreas de mejoras que se están proponiendo en España en este aspecto. Este orden ayuda además a comprender la relevancia de esa asignación y organización de los recursos. Aunque no deja de ser un reto considerable porque apenas se conoce nada sobre esta realidad. Ni siquiera a pesar de las cifras de incidencia y mortalidad que representan el CG sobre el total de los cánceres. De ahí que se incorpore, para lograrlo, un enfoque interdisciplinario que integre la medicina, la psicología, la sociología y las políticas de salud que se están aplicando actualmente. Para así con todo, poder explorar el impacto social del CG, la relación entre este impacto y la asignación de recursos, las experiencias de los pacientes y las recomendaciones para mejorar la situación en la que se encuentra actualmente. El objetivo es arrojar luz sobre estos asuntos y proporcionar una base para la acción futura.

## 7.2 IMPACTO SOCIAL DEL CÁNCER GÁSTRICO

El CG es una enfermedad devastadora que afecta tanto a los pacientes como a quienes los rodean. Los testimonios de los supervivientes y de los seres queridos así lo atestiguan.

**En el momento del diagnóstico**, si no antes, ya aparecen emociones difíciles de manejar que los pacientes describen como una sensación de perplejidad por la incapacidad de poder asumir que tu vida se detiene de repente. Lo que uno quiere es vivir. Así que lo que todo l**o que sientes es miedo, incertidumbre, confusión, ira y culpa**; emociones que pueden llegar a ser abrumadoras. Y que te acompañan (**y se suman**) a la experiencia de lidiar c**on todos los cam-**

**bios** significativos en el día a día que se comienzan a producir: **desde tener que vivir con fatiga extrema hasta la necesidad de someterse a procedimientos invasivos como la gastrectomía total**. Así que la adaptación a estas nuevas realidades puede resultar en una tensión significativa para el individuo y sus seres queridos. Aunque no solo a ellos, porque el estrés de lidiar con el CG puede extenderse más allá del círculo íntimo del paciente y afectar al resto de tus contactos. Por ejemplo, amigos y otras personas con las que se tiene menos confianza pueden sentirse incómodos e impotentes por no saber qué decir ni cómo ofrecer apoyo. Más allá de que también pueden surgir tensiones por las dificultades para mantener las responsabilidades y compromisos habituales.

Si bien, es importante señalar que **el impacto** del CG n**o se limita a los aspectos físicos y emocionales**. Los **aspectos prácticos y financieros** de la gestión de esta enfermedad **pueden ser una fuente significativa de estrés y tensión con el entorno**. En este sentido, los pacientes mencionan con frecuencia los costes de los desplazamientos y de los tratamientos (incluyendo la necesidad de adaptarse a nuevas necesidades dietéticas y de cuidado) e incluso la pérdida de ingresos en algunos casos.

En resumen, **el CG tiene un impacto profundo y multifacético en los pacientes y en aquellos que forman parte de su vida**. A lo largo de este capítulo, se analiza en profundidad estas cuestiones, centrándose en las experiencias y testimonios de aquellos que han vivido de cerca esta enfermedad.

### 7.2.1 Impacto en la vida de los pacientes

Las experiencias de los pacientes ilustran cómo **los síntomas físicos** del CG **alteran** de manera significativa **el desempeño de actividades de la vida cotidiana** como de otras más **sociales** o incluso **laborales**.

Uno de estos síntomas es **la fatiga**. Descrita por Miguel, un paciente de 58 años, como la causa de que ya no pueda trabajar ni realizar actividades que solía disfrutar. En sus propias palabras:

> *"Algunos días, la fatiga es tan intensa que ni siquiera puedo salir de la cama. Tengo que dejar mi trabajo porque simplemente no tengo las fuerzas para hacerlo."*

La fatiga llega a ser tan debilitante que incluso las tareas más simples se vuelven un problema tan grande que te termina arrebatando completamente la autonomía de quienes la sufren.

Por otro lado, **la alimentación** es otro problema adicional que puede llegar a convertirse en un obstáculo importante en la vida diaria de los pacientes. En palabras de Ana, una paciente de 65 años:

> *"Nunca sé si lo que coma me causará dolor o malestar, por lo que las comidas, que solían ser una fuente de placer y uno de los medios que tenía para socializar, ahora han pasado a convertirse en una experiencia estresante que he terminado por realizar a solas."*

A lo que hay que añadir que estos problemas alimentarios pueden ocasionar pérdida de peso y desnutrición, lo que, a su vez, puede aumentar la fatiga y debilitar aún más al paciente.

Además, los síntomas físicos del CG pueden llevar a la **disminución de la participación en actividades sociales**. Como relató Daniel, de 51 años:

*"Ya no salgo tanto con mis amigos. Me preocupa sentirme mal y ser una molestia."*

En resumen, **los síntomas físicos del CG** pueden tener un impacto significativo en la vida diaria de los pacientes, **afectando la capacidad para trabajar, participar en actividades sociales y mantener su independencia**. Es esencial reconocer y abordar estos desafíos para apoyarlos en todo momento.

### 7.2.2 Impacto en las relaciones personales

Los cambios físicos y emocionales que experimentan los pacientes pueden tensionar las relaciones con familiares, amigos y parejas, alterando la dinámica y el bienestar de todos los involucrados.

En las **relaciones familiares**, Julia, madre de dos hijos, nos decía:

*"Mis hijos están asustados y no saben cómo lidiar con mi enfermedad. Y yo trato de protegerlos, pero eso también me estresa."*

Además, los roles dentro de la familia pueden cambiar, variando las responsabilidades para apoyar al paciente, lo que puede provocar más estrés y conflictos. Aunque no es el único motivo.

Los cambios físicos, como la pérdida de peso y la fatiga, así como los problemas emocionales, pueden cambiar la **dinámica de la relación**. Como lo describió Carlos, un paciente de 68 años casado:

*"Mi esposa y yo solíamos ser muy activos y disfrutar de viajes juntos, pero ahora me siento tan cansado que a menudo tenemos que cancelar nuestros planes, lo que nos ha alejado."*

Además, las preocupaciones sobre la intimidad física, como es natural, también pueden surgir, lo que ocasiona incomodidad y tiranteces en la relación. María, una profesora de secundaria y madre de dos hijos, diagnosticada con CG a los 63 años, nos explicó cómo el CG tuvo un efecto dominó en su familia. Sus hijos, aunque ya eran mayores, tuvieron que asumir las tareas de la casa, a veces dejando de lado sus propias necesidades y compromisos. Y su marido, Antonio, a pesar de trabajar a tiempo completo, asumió el papel de cuidador principal, tratando de equilibrar su trabajo con las visitas al hospital, la organización de citas médicas y el cuidado diario de María. Así que las **dinámicas familiares** cambiaron bastante. Las reuniones familiares, que solían estar llenas de risas y alegría, a menudo se vieron envueltas por preocupaciones y conversaciones sobre el estado de María. En concreto, la tensión y la ansiedad se convirtieron en emociones frecuentes en su casa, a pesar de que se empeñaban en evitar que sucediera. Así que el impacto emocional fue considerable, por lo que María tenía que tratar de superar sus propios miedos (al mismo tiempo) que la culpabilidad de ver a su familia enfrentarse a esa situación. Mientras que Antonio, por su parte, experimentó el agotamiento emocional y físico común a los cuidadores en general[4].

Por otro lado, en el caso de las **amistades**, los pacientes pueden **evitar las interacciones sociales debido a la fatiga, el malestar o la ansiedad**. Como lo expresó Concha, una paciente de 51 años:

*"A veces evito planes con mis amigos porque me preocupa no sentirme bien, que se cansen de mí y de mis cancelaciones."*

Esta disminución de la interacción social puede llevar a la soledad y el aislamiento.

*"Al principio la gente te sigue llamando e invitando, pero entiendo que luego tampoco quieren molestar porque ya saben que vas a decir que no. Algo que incluso agradeces al principio, hasta que llega el día que dejan de hacerlo. Y es ahí cuando pienso que yo solo quiero que todo sea como antes, pero es cuando te das cuenta de que estás y te sientes sola."*

Y a Pedro también le pasó algo parecido. Deportista y amigo de muchos, fue diagnosticado de CG con 45 años. Y experimentó todos estos vaivenes juntos porque destacaba por su energía y presencia constante en eventos sociales y tuvo que dejar esta vida de lado. Abandonó su equipo de fútbol por la fatiga y las dificultades físicas causadas por la enfermedad y su tratamiento. Además, también se tuvo que enfrentar el estigma social asociado con el cáncer. Algunos amigos, por desconocimiento o miedo, se distanciaron, mientras que otros no sabían cómo abordar su enfermedad en las conversaciones que mantenían, lo que terminó desencadenando situaciones bastante incómodas; lo que puso a prueba sus relaciones e hizo que se sintiera cada vez más aislado. Aunque no todo fue negativo. También se encontró con amigos que se mantuvieron firmes que le proporcionaron apoyo emocional y práctico. Estos amigos se convirtieron en una red de apoyo "brutal" y una fuente de momentos de normalidad y alegría.

### 7.2.3 Impacto en la salud mental

El CG, al igual que cualquier otro diagnóstico de cáncer, puede tener un impacto significativo en la salud mental de los pacientes y sus cuidadores. **La ansiedad, la depresión, el miedo y el agotamiento son** solo algunas de las **emociones y condiciones que pueden surgir y persistir a lo largo del tiempo con la enfermedad**.

La ansiedad es una respuesta común al diagnóstico de CG. Los pacientes pueden experimentar preocupación constante sobre su salud, el tratamiento y el futuro.

La **ansiedad** también puede estar relacionada con los efectos secundarios del tratamiento, como la náusea y el dolor. Carlos, por ejemplo, nos compartió:

*"Desde mi diagnóstico, me siento constantemente ansioso. Incluso las tareas cotidianas me parecen abrumadoras ahora."*

La **depresión** también es común en los pacientes con CG. Los cambios físicos y emocionales, así como la alteración de la vida diaria, pueden provocar sentimientos de tristeza, desesperanza y pérdida de interés en actividades que antes se disfrutaban. Julia relató:

*"Me siento triste la mayor parte del tiempo. Ya no disfruto las cosas que antes me encantaban. Me siento atrapada en mi propia vida."*

El **miedo** es otra emoción que aparece entre los pacientes con CG. Los pacientes pueden temer el dolor, la muerte, la pérdida de autonomía y el impacto que pueda tener la enfermedad en sus seres queridos. Como María expresó:

*"Tengo miedo todo el tiempo. Miedo al dolor, miedo a dejar a mis hijos, miedo a cómo mi enfermedad está afectando a mi familia."*

**Los cuidadores también pueden experimentar estos problemas de salud mental**.

El **agotamiento** es un problema particularmente común para los cuidadores, ya que a menudo asumen nuevas responsabilidades y dedican una gran cantidad de tiempo y energía a las tareas de cuidado. Como lo describió Antonio, cuya esposa tiene CG:

*"Estoy constantemente agotado. Trato de mantenerme fuerte por mi esposa, pero es difícil. A veces siento que no puedo más y no sé cómo manejarlo."*

En resumen, **el CG puede tener un impacto significativo en la salud mental tanto de los pacientes como de los cuidadores**. Así que, una vez más, el apoyo emocional y psicológico, a través de expertos y grupos de apoyo, puede ser fundamental para ayudar a los pacientes y cuidadores a afrontar su realidad.

### 7.2.4 Rol y desafíos de los cuidadores y familiares

Los cuidadores familiares desempeñan un papel crucial en el cuidado de los pacientes con CG, asumiendo una variedad de responsabilidades que van desde la gestión de los síntomas físicos, la planificación y preparación de las dietas adecuadas y el apoyo emocional. Sin embargo, este papel vital no está exento de **desafíos**, y a menudo requiere una enorme fortaleza emocional, física y mental.

Una de las tareas más difíciles a las que se enfrentan los cuidadores familiares es la **gestión de los síntomas físicos del paciente**. Los efectos del CG pueden ser variados y debilitantes, incluyendo dolor, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y fatiga. Para Isabel, que cuida a su padre con CG, la gestión de estos síntomas ha sido una lucha constante:

*"Es demoledor ver a mi padre sufrir. Y no sé qué más hacer para aliviar su dolor o que coma."*

La **falta de conocimiento sobre la enfermedad y la dieta** también puede ser parte del problema. Los cuidadores pueden sentirse abrumados por la cantidad de información que deben aprender y poner en práctica en poco tiempo. Antonio, cuya esposa padece de CG, compartió:

*"Tuve que aprender rápidamente sobre la enfermedad, los tratamientos y la dieta que debía seguir. Es demasiada información."*

Además, la **tensión emocional asociada con el cuidado de un ser querido** con CG puede ser considerable. Los cuidadores pueden experimentar toda una gama de emociones, incluyendo miedo, ansiedad, culpa, tristeza y agotamiento. Como Marta, que ayuda a su hermana con CG, describió:

*"Me siento constantemente preocupada y triste. Me duele ver a mi hermana sufrir. E incluso me sienta a veces culpable porque no puedo hacer más para ayudarla."*

Sin embargo, los cuidadores familiares encuentran formas de adaptarse y perseverar a pesar de las dificultades. Algunos buscan **apoyo en grupos creados por otros cuidadores** que se vieron en la misma situación, en servicios profesionales o en su red de amigos y familiares. Aunque a veces la solución la encuentran en la **meditación, el ejercicio o la escritura**. Como observó Carmen, que cuida a su madre con CG:

*"He aprendido a cuidar de mí misma para poder cuidar de mi madre. Me tomo tiempo para meditar, caminar y escribir en mi diario. Estas prácticas me ayudan a no desesperarme."*

En resumen, **el rol de la familia en el cuidado de los pacientes con CG es fundamental**. Y aunque los cuidadores se enfrentan todo tipo de dificultades, su resiliencia y dedicación siguen siendo una fuente de apoyo indispensable para los pacientes. Proporcionarles el apoyo adecuado, ya sea a través de servicios profesionales, grupos de apoyo o educación sobre la enfermedad, es prioritario para ayudarles a desempeñar su papel de manera efectiva.

### 7.2.5 El papel del equipo de salud

Los profesionales sanitarios juegan un papel esencial en la vida de los pacientes con CG y sus cuidadores. Esto es así porque el papel que desempeñan abarca mucho más que la mera **atención médica para la gestión de la enfermedad y los síntomas**, entre las que destacan **su labor educativa y de apoyo emocional**.

La **educación sobre la enfermedad** es un elemento crucial para ayudar a los pacientes y a los cuidadores a comprender y manejar la enfermedad. Los profesionales de la salud pueden proporcionar información sobre la naturaleza del CG, sus síntomas, las opciones de tratamiento y las implicaciones a largo plazo. La confianza que los pacientes tienen en ellos los convierte en la mejor fuente para conseguir esta información y seguir sus instrucciones. Por eso es importante que el conocimiento que se comparta puede capacitar a los pacientes y a los cuidadores para tomar también decisiones sobre los desafíos del día a día. Como nos mencionó Antonio, cuya esposa tiene CG:

*"Lo que valoro es que los médicos nos explicaran en detalle la enfermedad y los consejos prácticos que nos dieron. Eso nos ayudó a estar preparados y a sentirnos mejor."*

En cuanto a la **gestión de los síntomas, los dietistas en particular** pueden desempeñar un gran papel valioso a la hora de prestar asesoramiento sobre la nutrición y la alimentación. Isabel, que cuida a su padre con CG, nos compartió:

*"Fue un gran alivio contar con un dietista que nos ayudara a planificar las comidas."*

Además de la atención médica, el equipo de salud puede ofrecer derivaciones para recibir apoyo que ayuden a **abordar los aspectos emocionales y psicológicos** del CG. Por ejemplo, para que puedan tener acceso a terapias, grupos de apoyo y a técnicas de manejo del estrés. Marta nos dice al respecto:

*"Hablar con el psicólogo del hospital me ayudó a manejar mi ansiedad y tristeza. Me dio herramientas para afrontar los momentos más difíciles."*

Mientras que otros pacientes valoran y reciben estos servicios desde las asociaciones de pacientes.

#### 7.2.6 Cierre

El **CG tiene un impacto significativo y multidimensional en la vida de los pacientes** y de quienes les rodean. Afecta no solo la salud física, sino también a la salud mental, las relaciones personales, la vida diaria y la dinámica familiar. Los testimonios de pacientes y cuidadores ponen de manifiesto la profundidad y amplitud de estos efectos, desde la dificultad para realizar tareas cotidianas y mantener relaciones sociales, hasta los desafíos emocionales y psicológicos.

**Los cuidadores familiares**, a menudo invisibles, **desempeñan un papel crucial en la gestión de la enfermedad y merecen una atención especial**. Su tarea es exigente y requiere tanto habilidades prácticas como resiliencia emocional. Sin embargo, también pueden beneficiarse de una mayor comprensión y apoyo, tanto en términos de educación sobre la enfermedad como de apoyo emocional.

**El equipo de salud**, por su parte, **tiene un papel fundamental en el apoyo a los pacientes y a los cuidadores** a lo largo del camino, proporcionando información, gestionando síntomas y ofreciendo intervenciones de apoyo.

En definitiva, es esencial que, **al tratar el CG**, se tenga en cuenta su impacto social y **se aborde de manera integral**. Solo así es posible mejorar la calidad de vida de los pacientes y de quienes cuidan de ellos, y mitigar de la mejor manera posible los efectos de esta dura enfermedad.

### 7.3 RELACIÓN ENTRE EL IMPACTO SOCIAL Y LOS RECURSOS ASIGNADOS

**Debido a la alta incidencia en términos de mortalidad, el CG supone un alto impacto para la sociedad**[5] tanto en términos de vidas humanas y también de los costes económicos y sociales para garantizar un diagnóstico temprano, un tratamiento eficaz y un cuidado postratamiento adecuado.

Sobre esto, se sabe que **los pacientes que consiguen un diagnóstico temprano sobreviven más y viven mejor**. Aunque la asignación de recursos para la atención del CG puede variar considerablemente y que depende de factores como las creencias sociales1, las políticas de salud existentes, el lugar de residencia, la coordinación que tengan la atención primaria con la hospitalaria o el tipo de hospital que hay cerca de casa.

**En España**, un país con un sistema de salud bien desarrollado, **aún existen desafíos en términos de la asignación de recursos** para el CG y el manejo de la enfermedad. O así se deduce extrapolando las conclusiones del primer informe[6] del comité científico de All.CAN en el que se concluye, para el cáncer en general, que "la experiencia del paciente con cáncer desde la fase de sospecha hasta el diagnóstico presenta importantes carencias". Entre otras razones porque las visitas que realiza el paciente a su centro de salud de referencia, que no son pocas, "no siempre aportan el valor esperado, dificultando su acceso al sistema y generando

una confusión añadida". Por lo que la información que le termina llegando al paciente es desconcertante.

Así que, a pesar de que se han logrado avances significativos en la atención oncológica, la asignación de recursos para el diagnóstico y tratamiento del CG sigue siendo un área de interés por las oportunidades de mejora que presenta. Y siguiendo las recomendaciones de este primer informe de All.CAN, aún es posible segmentar este tramo inicial para definir medidas ágiles y realizables; la implementación de indicadores de evaluación del proceso y de resultados en salud; la mejora en la comunicación entre los distintos participantes del circuito; y la identificación de best practices escalables que se agrupen en torno a un observatorio.

Esta revisión se propone discutir la relación entre el impacto social del CG y la asignación de recursos en el contexto español. Al comprender mejor esta relación, **se pueden identificar áreas de mejora y desarrollar estrategias para optimizar el uso de los recursos disponibles**, con el objetivo final de **mejorar los resultados** para los pacientes **en términos de equidad, eficiencia y calidad en la prestación de servicios de salud**.

### 7.3.1. El papel de la asignación de recursos en la atención del cáncer gástrico

**La atención integral** del CG **implica** una multitud de aspectos que van **desde la prevención y detección temprana hasta el tratamiento, la atención paliativa y el apoyo psicológico y social**. La asignación de recursos para cada uno de estos componentes es crucial para garantizar un manejo eficaz de la enfermedad y mejorar los resultados para los pacientes.

En primer lugar, los **recursos para el diagnóstico** del CG se componen de pruebas como la **endoscopia gastrointestinal superior, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y las biopsias**. Y aunque es importante señalar que, en España, se ha producido un aumento significativo en la asignación de recursos para la mejora y expansión de estas tecnologías de diagnóstico. También lo es especificar que todavía existen desafíos, como la **necesidad de mejorar la detección temprana** de la enfermedad, lo que podría reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las **variables que afectan a la atención temprana son culturales, personales y sistémicas**.

Un estudio reciente en Brasil las clasifica de la siguiente manera[7]:

- **Culturales**: preferencia por tratamientos alternativos, residencia en áreas rurales o encontrarse en un estado socio-económico bajo.
- **Personales**: ausencia de otras enfermedades, desempleo, residir lejos de un centro sanitario para el tratamiento, miedo-estigma sobre el cáncer y preocupaciones para separarse de la familia.
- **Asistenciales**: tiempos de espera hasta la visita con el oncólogo, tiempo de espera desde el diagnóstico hasta el tratamiento, falta camas en el hospital, retrasos en las citas con el especialista, instalaciones poco adecuadas, barreras burocráticas y operacionales para la realización de las pruebas y consultas.

Los **8 puntos elaborados por el comité de expertos de All.Can** para mejorar esta situación son[8]:

1. **Mayor coordinación a nivel nacional de todos los agentes involucrados** para evitar que los pacientes transiten por el sistema a través de rutas poco definidas en lugar de por una red generalizada de centros de referencia.

2. **Mejores herramientas en Atención Primaria** para mejorar la conexión entre los centros de Atención Primaria y los Hospitalarios, reduciendo la incertidumbre en la derivación y facilitando la identificación de la sospecha de cáncer.

3. **Implantación efectiva y generalizada de *clinical pathways*** que favorezcan un uso más eficiente de los recursos, eviten dilaciones indebidas y mejoren la calidad de la atención.

4. **Nuevo rol de enfermería** para reforzar la coordinación entre niveles y mejorar el acompañamiento del paciente a lo largo del circuito diagnóstico.

5. **Información adecuada** en el momento oportuno para humanizar la comunicación con el paciente y reducir la incertidumbre.

6. Disponibilidad de **apoyo psicosocial** para cubrir las necesidades del paciente desde la misma sospecha fundada de cáncer como parte integral de la atención a la persona.

7. Existencia de **Comités de tumores** para garantizar que la atención que recibe el paciente sea multidisciplinar y se ajusta a unos protocolos previamente diseñados.

8. Desarrollar un **marco de calidad** para medir, comparar y mejorar la eficiencia y eficacia del diagnóstico.

Por otro lado, en términos de **tratamiento**, los recursos para abordar el CG se asignan principalmente a la cirugía y los medicamentos. La elección del tratamiento depende del estadio del cáncer y del estado general de la salud del paciente. En España, los avances en estas técnicas de tratamiento y la asignación adecuada de recursos para su implementación han llevado a una mejora en las tasas de supervivencia. No obstante, **se requiere una constante evaluación y reasignación de recursos para garantizar que todos los pacientes tengan acceso a los tratamientos más eficientes**.

En cuanto a la **atención paliativa**, que se enfoca en aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades graves, es otro componente esencial en la atención del CG. Aunque a menudo se pasa por alto en la asignación de recursos, la atención paliativa **puede tener un impacto significativo en el bienestar de los pacientes y sus familias**. Y si bien en España se ha observado una creciente conciencia de la importancia de la atención paliativa, **aún hay margen para mejorar** en términos de asignación de recursos y acceso[9].

Finalmente, el **apoyo psicológico y social** juega un papel crucial en la gestión del CG por los motivos que se han venido exponiendo. Este tipo de apoyo puede ayudar a los pacientes a afrontar el diagnóstico y el tratamiento, a manejar el estrés y la ansiedad asociados con la enfermedad, y a mejorar su calidad de vida. En España, aunque se han realizado esfuerzos para

proporcionar este tipo de apoyo, la asignación de recursos aún puede ser insuficiente, lo que **destaca la necesidad de un mayor enfoque en este aspecto de la atención del cáncer**.

En resumen, **la asignación de recursos** en la atención del CG en España **es un proceso multifacético que abarca el diagnóstico, el tratamiento, la atención paliativa y el apoyo psicológico y social**. Aunque se han realizado avances significativos, todavía **existen desafíos y oportunidades para optimizar esta asignación de recursos y mejorar la atención para los pacientes** con CG.

### 7.3.2 Consecuencias de la una baja asignación de recursos

Una asignación de recursos insuficientes en la atención del CG **puede tener graves consecuencias** para los pacientes, sus familias y el sistema de salud en general. Entre otras, que se retrase el diagnóstico, se actúe tarde o se dejen de ofrecer los apoyos necesarios a los cuidadores y los pacientes.

El **retraso en el diagnóstico** es una de las consecuencias más notables. La detección temprana del CG puede mejorar significativamente las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la falta de recursos puede limitar la disponibilidad de pruebas diagnósticas y la capacidad de los médicos para interpretar correctamente los síntomas, lo que puede resultar en un diagnóstico tardío cuando el cáncer ya se encuentra en un estadio avanzado y es más difícil de tratar.

Además, la subasignación de recursos puede **dificultar el acceso a tratamientos óptimos**. La cirugía, la QT y la RT, así como las terapias dirigidas, son intervenciones esenciales para el tratamiento del CG. Sin embargo, la falta de recursos puede limitar la disponibilidad de estos tratamientos, lo que puede resultar en una menor eficacia del tratamiento y un peor pronóstico y recurrencia para los pacientes.

Por otro lado, la falta de apoyo para los cuidadores es otra consecuencia importante de no disponer de recursos adecuados[10,11]. Los cuidadores desempeñan un papel fundamental en el cuidado de los pacientes con CG, y a menudo necesitan apoyo emocional, educativo y financiero. La falta de recursos puede limitar la disponibilidad de estos servicios de apoyo, lo que puede resultar en una mayor carga para los cuidadores y una menor calidad de atención para los pacientes.

En resumen, la subasignación de recursos en la atención del CG puede tener graves consecuencias para los pacientes, sus familias y para el sistema de salud. **Es esencial que se asignen suficientes recursos** a todos los aspectos de la atención del CG **para garantizar un diagnóstico temprano, un acceso óptimo al tratamiento, un apoyo adecuado para los cuidadores y una atención integral a la salud mental y social de los pacientes**.

### 7.3.3 Beneficios de una asignación óptima de recursos

Una asignación óptima de recursos para la atención del CG **puede tener un impacto significativo en la mejora de la calidad de vida** de los pacientes, aliviando muchos de los problemas sociales que estos enfrentan. Esto incluye mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento, proporcionar un apoyo adecuado a los cuidadores y ofrecer servicios de salud mental y social para los pacientes.

Primero, **mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento** es un beneficio crucial de una asignación óptima de recursos. Esto significa que los recursos se destinan para garantizar que todas las personas tengan acceso a pruebas de diagnóstico de alta calidad y a un tratamiento efectivo. Un diagnóstico temprano puede ser vital para el pronóstico de un paciente con CG, ya que la detección en etapas tempranas puede permitir un tratamiento más efectivo y aumentar las posibilidades de supervivencia. Además, hay que asegurar que los pacientes tengan acceso a todas las opciones de tratamiento disponibles, incluyendo cirugía, QT, RT y terapias dirigidas, puede permitir un enfoque de tratamiento más personalizado y potencialmente más exitoso.

Segundo, **proporcionar apoyo adecuado a los cuidadores** es otro beneficio importante de una asignación óptima de recursos. Los cuidadores desempeñan un papel crucial en la atención de los pacientes con CG, y a menudo necesitan una variedad de servicios de apoyo. Una asignación adecuada de recursos puede permitir el desarrollo y la implementación de programas de apoyo para cuidadores, que pueden incluir educación sobre la enfermedad y su manejo, asesoramiento emocional y apoyo financiero. Este tipo de apoyo puede aliviar la carga sobre los cuidadores, mejorando su bienestar y permitiéndoles proporcionar una mejor atención a los pacientes.

Por último, ofrecer servicios de salud mental y social a los pacientes es un beneficio esencial de una asignación óptima de recursos. El diagnóstico y tratamiento del CG pueden tener un impacto significativo en la salud mental y social de los pacientes, y muchos pacientes pueden requerir apoyo en estos aspectos. Una asignación adecuada de recursos puede permitir la provisión de servicios de salud mental y apoyo social, que pueden incluir asesoramiento, terapia grupal, intervenciones de manejo del estrés y programas de apoyo entre pares. Estos servicios pueden ayudar a los pacientes a manejar mejor el estrés, la ansiedad y la depresión asociados con su enfermedad, y a mantener conexiones sociales, lo que puede mejorar su calidad de vida.

En resumen, **una asignación óptima de recursos** en la atención del CG **puede** tener múltiples beneficios sociales. Puede **mejorar el acceso al diagnóstico y tratamiento, proporcionar un apoyo adecuado a los cuidadores, y ofrecer servicios de salud mental y social para los pacientes**. Estas mejoras pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, aliviando muchos de los problemas sociales que enfrentan. La importancia de una asignación óptima de recursos no puede ser subestimada, y es esencial para garantizar que todos los pacientes con CG reciban la atención que necesitan y merecen.

Además, es importante destacar que una asignación óptima de recursos no solo beneficia a los pacientes y sus cuidadores, sino que también puede tener un efecto positivo en la sociedad en general. Al asegurar que los pacientes con CG reciban un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, **se pueden reducir las hospitalizaciones prolongadas y las visitas frecuentes a los servicios de urgencias**, lo que a su vez **puede disminuir la carga sobre el sistema de salud**. Esto puede permitir que los recursos sanitarios se utilicen de manera más eficiente, beneficiando a toda la población.

Además, proporcionar servicios de salud mental y apoyo social a los pacientes puede mejorar su capacidad para participar en la sociedad. Esto puede incluir mantener o reincorporarse al mercado laboral, participar en actividades comunitarias y mantener relaciones sociales. Por lo que **no solo se trata de mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino que también de obtener beneficios económicos y sociales más amplios**. Es esencial, por tanto, que las políticas

de salud y las decisiones de asignación de recursos reflejen la importancia de estos aspectos de la atención del CG.

## 7.4 CONCLUSIONES

El CG es una enfermedad que tiene un impacto significativo en la salud física de los pacientes y en su bienestar social y emocional. Este capítulo ha explorado los múltiples aspectos de este impacto, destacando especialmente cómo la estructura y la asignación de los recursos en los sistemas sanitarios, las experiencias personales y el soporte social pueden afectar profundamente a la vida de un paciente y marcar el curso de su enfermedad.

Se ha discutido la importancia de una asignación eficiente de recursos en la atención del CG. Esta asignación abarca una amplia gama de necesidades, desde el diagnóstico y tratamiento hasta la atención paliativa y el apoyo psicológico y social. Sin embargo, se ha identificado que existen áreas donde la asignación y la organización de los recursos puede ser insuficiente, lo que puede resultar en retrasos en el diagnóstico, falta de acceso al tratamiento más eficiente, y una falta de apoyo integral para los pacientes y sus cuidadores. Así como los puntos a mejorar.

Además, también se ha explorado las experiencias de los pacientes con CG, destacando cómo la enfermedad puede afectar todos los aspectos de su vida, desde sus relaciones familiares y laborales hasta sus amistades y su participación en la sociedad. Estas historias subrayan la importancia de proporcionar un apoyo integral y compasivo a los pacientes y sus familias.

A lo largo del capítulo, se han propuesto varias recomendaciones para mejorar la situación actual. Estas incluyen la revisión y ajuste de las políticas de salud actuales, la reasignación de recursos para mejorar la atención del CG, y la implementación de programas de apoyo más robustos para los pacientes y sus familias.

En conclusión, **abordar el impacto social del CG es una tarea esencial y urgente**. Por lo tanto, **es crucial que se proporcione un cuidado y apoyo integral que reconozca y aborde todos los aspectos del impacto de esta enfermedad**.

Hay que recordar que, al final del día, los pacientes con CG no son solo pacientes, sino personas con vidas, familias, sueños y aspiraciones. Al mejorar la asignación de recursos, al fortalecer los programas de apoyo y al abordar el impacto social del CG, se ayuda a estos pacientes a vivir vidas más plenas y satisfactorias. La lucha contra el CG es una lucha que se debe emprender en unión, y es una responsabilidad colectiva asegurar que nadie tenga que enfrentarla solo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Grigolon, L and L Lasio (eds). DP17938 Biased beliefs and stigma as barriers to treatment and innovation adoption [Internet]. CEPR Press Discussion Paper No. 17938; 2023. Disponible en: https://cepr.org/publications/dp17938

2. Gossage JA, Forshaw MJ, Khan AA, Mak V, Moller H, Mason RC. The effect of economic deprivation on oesophageal and gastric cancer in a UK cancer network. Int J Clin Pract. 2009 Jun;63(6):859-64.

3. Tron L, Fauvernier M, Bouvier AM, Robaszkiewicz M, Bouvier V, Cariou M, et al. Socioeconomic Environment and Survival in Patients with Digestive Cancers: A French Population-Based Study. Cancers (Basel). 2021 Oct 14;13(20):5156.

4. Soluciones para prácticas para combatir el estrés de las personas encargadas del cuidado [Internet]. Mayo Clinic; 2022. Disponible en: https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/stress-management/in-depth/caregiver-stress/art-20044784

5. Cáncer [Internet]. Who.int. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer

6. Ana González- Besada A. La experiencia del paciente oncológico presenta importantes carencias desde la fase de sospecha hasta el diagnóstico [Internet]. All.Can Spain, iSanidad; 2022. Disponible en: https://isanidad.com/219676/la-experiencia-del-paciente-oncologico-desde-la-fase-de-sospecha-hasta-el-diagnostico-presenta-importantes-carencias-segun-all-can -españa/

7. Filho MFB, Santana ME, Mendes CP, Jesus Costa D, Santos CAASD, Araújo MFM, Oliveira Serra MAA. Cultural, social, and healthcare access factors associated with delays in gastric cancer presentation, diagnosis, and treatment: A cross-sectional study. J Cancer Policy. 2021 Jun;28:100277.

8. De la atención y coordinación hasta el diagnóstico, Optimización del circuito y mejora de la atención y coordinación hasta el diagnóstico [Internet]. All.Can_Spain. Disponible en: https://afectadoscancerdepulmon.com/wp-content/uploads/2022/12/All.Can-Spain_Informe-Ejecutivo-8-recomendaciones-experiencia-paciente-con-cancer_ejecutivo.pdf

9. Brea, A. 9 de cada 10 personas que necesitan cuidados paliativos no reciben atención [Internet]. El Debate; 2021. Disponible en: https://www.eldebate.com/sociedad/20211027/9-10-personas-necesita-cuidados-paliativos-recibe-atencion.html.

10. Pan C, Wu J, Zheng S, Sun H, Fang Y, Huang Z, Shi M, Liang L, Bin J, Liao Y, Chen J, Liao W. Depression accelerates gastric cancer invasion and metastasis by inducing a neuroendocrine phenotype via the catecholamine/β2 -AR/MACC1 axis. Cancer Commun (Lond). 2021 Oct;41(10):1049-1070.

11. Zhang L. Anxiety and depression in recurrent gastric cancer: Their prevalence and independent risk factors analyses. Medicine (Baltimore). 2021 Dec 23;100(51):e28358.

CAPÍTULO 8

# La humanización en la atención de los pacientes con cáncer gástrico

**Laura Callejo González y M.ª Belén Alonso Fernández**
Servicio de Cuidados, Atención a la Cronicidad y Humanización
Instituto de Estudio de Ciencias de la Salud de Castilla y León (SACYL)

ÍNDICE

## 8.1 INTRODUCCIÓN

El capítulo que se presenta parte de una revisión teórica sobre los principios fundamentales que la literatura científica señala sobre **humanización y atención holística a las personas con cáncer gástrico**.

Se recoge la base teórica de conceptos y líneas de trabajo que aparecen en los planes de humanización que se vienen desarrollando en distintas comunidades autónomas, complementándose con una perspectiva práctica, mostrando iniciativas específicas para impulsar en unidades donde se trabaja con personas con cáncer gástrico y su entorno más próximo, de una manera amplia; puesto que la persona de referencia en el cuidado no siempre es un familiar, por ello se usa indistintamente familiar y acompañante.

Las **directrices teóricas** se centran en dos pilares de articulación de la humanización, uno, el proceso de comunicación como herramienta clave de la relación entre el profesional con el paciente y su entorno; y otro, conseguir un **espacio humanizado. Las directrices prácticas**, se basan en **conocer y definir cómo se pueden implementar intervenciones humanizadoras**.

Se incide en aspectos para mejorar los escenarios por los que transcurre el paciente y acompañantes a lo largo del proceso asistencial, convirtiéndolos en entornos más amables, y aliviar las situaciones traumáticas que viven estos pacientes a la hora de recibir tratamiento (QT, RT...) y sus consecuencias.

## 8.2 CONCEPTO DE HUMANIZACIÓN EN LA ASISTENCIA SANITARIA

El concepto de humanización es muy amplio; para comenzar, hay que apoyarse en la Real Academia Española que define humanizar con dos significados: "hacer humano, familiar y afable a alguien o algo" (transitivo) y "ablandarse, desenojarse, hacerse benigno" (pronominal)[1]; y en el Diccionario del uso del español de María Moliner que define humanizar como "Hacer una cosa más humana, menos cruel, menos dura para los hombres"[2].

Según estas definiciones, se puede humanizar en varias direcciones: hacia los demás, hacia las cosas y hacia uno mismo. Humanizarse, como individuo, pasa por tenerse más en cuenta, por ser más consciente de la propia realidad y llegar a ser más uno mismo como ser humano[3].

Cuando se habla de términos como "humanizar", "humanización" incluso "humanar", se relacionan con "dignidad", "igualdad de derechos", "sensibilidad", "comprensión", "empatía", "compartir", "participar", "afectividad", "cercanía" y un largo etc.

Por otro lado, la humanización se aplica a todos los ámbitos de la vida y profesiones, pero al centrarse en el ámbito de la salud, humanizar es algo profundo y complejo.

**Humanizar la asistencia sanitaria significa considerar a los pacientes verdaderas personas en el entorno económico, educativo, social y de salud donde se hallan**. Esto supone un cambio en el modelo de atención, es decir, olvidarnos de un modelo paternalista y dotar al paciente de autonomía y empoderamiento, para que sea capaz de tomar decisiones sobre su salud, compartidas con los profesionales[4].

La práctica asistencial siempre ha estado ligada al concepto de humanización, entendiendo que la razón de ser de la medicina es resolver los problemas de salud y aliviar el sufrimiento en el aspecto físico, pero sin olvidar las esferas psíquica y emocional[5].

En este sentido, la concepción de la práctica afectiva en el entorno sanitario va más allá de la relación entre el profesional asistencial y el paciente, abarcando a toda la organización y a los agentes implicados en la misma.

Es preciso tener en cuenta que la enfermedad sitúa a las personas y sus familias en una situación de fragilidad y vulnerabilidad que afecta a todas las dimensiones de su ser, especialmente vulnerables en el caso de procesos oncológicos. Además del proceso físico que desencadena la enfermedad, esta también puede impactar en el interior de la persona, afectando a sus expectativas, esperanzas y miedos internos (sobre el dolor, la muerte, etc.). De esta forma, **la enfermedad puede tener un impacto global sobre la persona, afectando significativamente a su mundo afectivo, emocional y relacional, comprometiendo su calidad de vida, su entorno social y laboral**[6].

Ello requiere que los profesionales que tratan al paciente estén sensibilizados con proveer una atención global e integral, que aborde no solo la patología de forma aislada sino también el mundo interior de la persona que se quiere curar y cuidar, y favorecer en ella y en sus familiares la adquisición de las habilidades y valores que les permitan ejercer un rol protagonista en el manejo de su proceso, teniendo en cuenta que la dignidad inherente al ser humano es la finalidad última de los procesos de humanización[7].

La dignidad parte de los derechos fundamentales de las personas e implica su reconocimiento, su trato respetuoso y justo, y supone promover su autoestima y autonomía personal, así como favorecer su capacidad para tomar sus propias decisiones[8].

En este sentido, y afortunadamente, la humanización va calando en las organizaciones sanitarias y la existencia de un mayor respeto a la dignidad de las personas, desarrollo de las capacidades adecuadas en los profesionales del ámbito de la salud (sanitarios y no sanitarios), y la orientación para mejorar el proceso de comunicación e información a los pacientes y familiares, entre otros aspectos, redundará en una mejora de los resultados asistenciales[9,10] .

Sin embargo, hay aspectos que condicionan la prestación de una asistencia totalmente humanizada, entre ellos se encuentran la excesiva tecnificación y la tecnología aplicada a la práctica asistencial, la elevada presión asistencial, la excesiva burocratización, la falta de contenidos humanísticos en los programas formativos de grado y postgrado, el desgaste emocional de los profesionales y que los centros sanitarios no siempre se encuentran adaptados a las necesidades a todas las personas (personas con discapacidad motora, sensorial, intelectual, visceral o múltiple). Esto obliga a potenciar desde todas las direcciones (administración, profesionales, sociedades científicas, asociaciones de pacientes, etc.) prácticas humanizadoras, comenzando por la elaboración de planes y estrategias de humanización a nivel institucional y descendiendo a proyectos e iniciativas que "acaricien" a los pacientes[11].

Tras los análisis realizados en diferentes países y comunidades autónomas de España, según la bibliografía, **es necesario** trabajar para **profundizar en aspectos** tan relevantes **como**[11]:

### Comunicación entre profesional y paciente/familia

Se evidencia la necesidad de orientar el marco de relación entre pacientes y profesionales hacia un trato colaborativo, en donde el profesional esté abierto a escuchar al paciente, favoreciendo

un **proceso de comunicación fluido y bidireccional entre las partes**, a la vez que se facilita la toma de decisiones compartidas y los factores intrínsecos a la propia persona. Para ello se deben mejorar los procesos de información y comunicación con los pacientes y familiares, así como con los ciudadanos en su conjunto, tanto desde una perspectiva institucional como de los propios profesionales, garantizando la privacidad en los procesos de información, atención y escucha del paciente, así como, asegurar las condiciones de confidencialidad e intimidad de los pacientes en las diferentes dependencias de los centros asistenciales.

### Atención integral

Con el objetivo de ofrecer al paciente y su entorno, una atención personalizada, que tenga en cuenta las condiciones, características y necesidades de cada una de las personas durante el proceso de asistencia sanitaria. En este sentido se hace hincapié a la **atención centrada a la persona** que permita reconocer la singularidad de cada persona y familia e incorporar, en todo el proceso de atención asistencial, la valoración de las condiciones, circunstancias y opciones propias de cada persona y sus capacidades; apoyando su autodeterminación, así como en la medida de lo posible, sus preferencias con relación a diferentes aspectos. También es de especial relevancia trabajar en mejorar la **atención al final de la vida** favoreciendo la planificación anticipada de decisiones e instrucciones previas por parte del paciente en lo relativo a la atención cuando se encuentre en la etapa final de su vida. Igualmente, se debe poder ofrecer a los pacientes que estén en esta situación terminal una atención coordinada, que englobe tanto la perspectiva social como asistencial, y que se adapte a las necesidades de los pacientes y sus familiares.

### Profesionales

Los profesionales constituyen el pilar fundamental del sistema sanitario y de las relaciones humanas con el paciente y su entorno, por lo que resulta clave la **actualización constante de sus conocimientos y capacidades**. Es por ello, que los servicios de salud deben incidir en la mejora de la formación de los profesionales en el ámbito de la humanización y en la promoción de un cambio cultural en toda la organización sanitaria liderado por las personas que la forman.

### Participación social

Es necesario implicar a los pacientes y a las asociaciones de pacientes en diferentes modelos de colaboración con el sistema sanitario, favoreciendo cada vez más la corresponsabilidad del paciente en la gestión de su enfermedad, así como su participación en el desarrollo de políticas sanitarias o servicios de atención, propiciando un Rol activo del paciente para favorecer el conocimiento y la autogestión de su enfermedad y la toma de decisiones compartidas.

### Mejora asistencial

Los servicios de salud deben transformar los centros asistenciales en lugares que estén adaptados para las personas, que resulten cálidos y confortables, que permitan la accesibilidad universal a todos los pacientes y familiares (cualquiera que sea su circunstancia), y que se facilite el acompañamiento de los pacientes mediante una mayor apertura de las diferentes áreas y unidades a los familiares y allegados.

Este escenario de asistencia humanizada se encuentra recogido en base a cuatro componentes de la asistencia centrada en el paciente[12]:

1. Explorar la salud, la enfermedad y la experiencia de la enfermedad.

2. Comprender la persona en su totalidad.

3. Encontrar un terreno común.

4. Cuidar la relación profesional sanitario-paciente

En general, existe mucha necesidad de potenciar los procesos de humanización en el ámbito sanitario e incorporarlos de forma trasversal en los planes y estrategias de salud, así como promover organizaciones cada vez más humanizadas[12].

En nuestro país, son muchas las comunidades autónomas que vienen recogiendo a lo largo de los años objetivos e indicadores en sus planes de salud, y más recientemente, se están publicando estrategias, planes y manuales, específicos de humanización, e incluso decálogos. Entre ellos (y publicados más recientemente) destacan las *Estrategias de humanización de la asistencia sanitaria de Galicia*, de 2019[13], y la Estrategia de Humanización del Sistema Sanitario Público de Navarra de 2017[14], planes como el *II Plan de Humanización de la Asistencia Sanitaria de Madrid* de 2022[15], el *Plan persona, centrando la asistencia en ti* de Castilla y León de 2021[10] el *Plan de Humanización del Sistema Sanitario Público de Andalucía* también de 2021[16]. *Plan de Humanización de la Atención Sanitaria en la Comunidad Valenciana de 2020*[17], *Plan Dignifica de Castilla-La Mancha* de 2017[18], entre otros, y decálogos de humanización como el de la Comunidad de Madrid de 2018[19], de Castilla y León de 2022[20].

A continuación, se enumeran las **líneas comunes de los planes y estrategias** citados anteriormente y que apuestan por[15]:

- Cultura centrada en el paciente, donde la relación sea personalizada.
- Asistencia sanitaria accesible e integral y decisiones tomadas de forma compartidas.
- Pacientes bien tratados e informados.
- Participación ciudadana, incluido voluntariado.
- Formación de profesionales específica en esta materia.
- Realización de actividades específicas con los pacientes y sus familiares.
- Espacios y entornos más amigables.
- Innovación tecnológica aplicada la humanización.

Hay algo importante de lo que se debe **huir** y es **del sectarismo**, desde la administración sanitaria y desde la atención más inmediata que prestan los profesionales. Es necesario ser capaces de adaptarnos a las necesidades de todos los pacientes, sin crear distinciones específicas, ya

que sería discriminación de unos pacientes respecto a otros. El mismo derecho tienen a recibir una asistencia de calidad y humanizada los pacientes que tienen cáncer gástrico que los tienen cáncer de pulmón o de mama, por citar alguno; y del mismo modo, tanto las personas que sufren un proceso oncológico como las personas que esperan trasplante de un órgano o las futuras mamás en una preparación y atención al parto deben recibir una atención similar.

En cuanto a humanización se refiere, no se debe prestar una asistencia sanitaria distinta, ni de otra categoría, por muy grave que nos parezca la patología, sino que las líneas de humanización se deben adaptar a la atención de todas las persona21. Son necesarios proyectos e iniciativas que impulsen una visión holística de la persona enferma, como ya se ha dicho anteriormente, es decir, una atención centrada en el cuidado de la persona, incluyendo en esta consideración no solo al paciente sino a su entorno más cercano como son los familiares y/o personas cuidadoras, en cada una de las unidades que nos encontremos, sea oncología, medicina interna, paritorio, pediatría, etc.

## 8.3 COMUNICACIÓN COMO ELEMENTO FUNDAMENTAL EN LA HUMANIZACIÓN DE LA ASISTENCIA

### 8.3.1 Concepto de comunicación

En su primera acepción, la Real Academia de la Lengua define de forma concisa lo que es la comunicación "Acción y efecto de comunicar o comunicarse", sin embargo, en la segunda ya introduce el trato y la correspondencia entre personas, y es que la comunicación humana uno de los elementos más complejo en el comportamiento humano1.

Trasladado al ámbito que nos ocupa, en todo proceso asistencial, la comunicación bidireccional entre el entre profesional sanitario y paciente (y sus acompañantes) es un pilar básico y fundamental para entender y aceptar la situación que se está atravesando. Esta comunicación se basa también en el grado de confianza entre los dos sujetos, tal es así, que existen unos modelos de relación teóricos, descritos en muchas publicaciones[22].

### 8.3.2 Modelos de relación

Dependiendo de la relación que se establezca entre profesional y paciente, la comunicación también es diferente, por ello hay que conocer los modelos de relación[23]:

- Modelo paternalista: el profesional elige las pruebas diagnóstica y tratamientos que considera mejores para el bienestar del paciente, actúa como tutor del paciente.
- Modelo informativo: el profesional proporcionar al paciente toda la información relevante, éste elige. El papel del profesional es de técnico experto.
- Modelo interpretativo: el profesional debe ayudar a descubrir e interpretar los valores del paciente y hacerlos coherentes, sin juzgarlos. El papel del profesional es de consultor y consejero.
- Modelo deliberativo: el objetivo de este modelo de relación es acompañar y ayudar al paciente a elegir en su debate moral. El profesional persuade y el paciente elige. El papel del profesional es el de maestro y guía.

Como opción de relación entre paciente y profesional **el modelo deliberativo es la propuesta**, ya que entendemos que **fomenta la aceptación de la enfermedad, reduce los estados emocionales adversos, promueve la autorregulación del profesional y favorece la motivación al cambio desde modelos de potenciación y resiliencia**[24], **que se basa en el *counselling*, como herramienta primordial de la medicina participativa**[16].

El *counselling* tiene cuatro pilares fundamentales: autorregulación, comunicación proactiva, apoyo emocional y toma de decisiones compartida.

La **comunicación consciente** es difícil y requiere de entrenamiento[25]:

### 1.º PREPARAR EL ENCUENTRO

El profesional sanitario debe hacerse cargo de la dirección de la comunicación en función de los objetivos profesionales y adaptado al modelo de relación que haya elegido (descritos anteriormente).

Normalmente en una consulta encontramos personas preocupadas, con miedos, dudas, sufrimientos que no siempre se pueden medir, pero, debemos ser capaces de identificar, escuchar, entender y atender.

Hay que preparar el momento de la comunicación, incluso el espacio físico (iluminación, colores, mobiliario, ventilación, sonidos, etc.).

### 2.º Preparar la relación

La amabilidad y respeto hacia la persona que se tiene enfrente es fundamental. El acoger al paciente y su familia mediante un saludo y presentación, es un buen comienzo, manteniendo el contacto visual y llamándole por su nombre:

Por ejemplo: "Hola María, buenos días. ¿Cómo se encuentra hoy?"

La validación del mensaje que proporciona el paciente mediante gestos y/o palabras (no es necesario que estar de acuerdo) es importante para establecer una buena relación.

**TABLA 8.1. REGLAS BÁSICAS PARA VALIDAR Y REDUCIR RESISTENCIAS**

| REGLAS DE VALIDACIÓN | EJEMPLOS |
|---|---|
| Escuchar sin juzgar. | "Qué difícil o qué duro debe resultar…" |
| Verbalizar. | "Estoy escuchando y me da la impresión de que está preocupado por…" |
| No bloquear la emoción. | Ante una persona que expresa:<br>"¡Estoy agotado…!",<br>No ayuda<br>"Cálmese" o "No se preocupe…"<br>Pero sí ayuda:<br>"Es normal estar cansado…"<br>"Es normal que se sienta agotado..." |

| REGLAS DE VALIDACIÓN | EJEMPLOS |
|---|---|
| Resumir lo escuchado, devolver la información recibida y parafrasear. | "Así es que lo que me está queriendo decir es que…", "Le resumo a ver si lo he entendido…" |
| Introducir momentos de silencio a modo de acompañamiento empático. | |

**Fuente:** elaboración propia tomada de Costa y Arranz, 2013[26].

**3.º Informar y precisar para orientar**

Se trata de informar con claridad, sencillez y honestidad al ritmo del paciente. Adaptar el lenguaje a las necesidades de las personas según su conocimiento y entorno. El realizar esquemas y dibujos ayuda para transmitir la información y facilitar el diálogo.

Es importante tener en cuenta que el paciente tiene derecho a saber, y a no saber, si no quiere.

El profesional sanitario, por una parte, debe facilitar la información clínica objetiva sobre el problema:

*"El cáncer gástrico es…"*

Pero a la vez, debe transmitir la opinión técnica sobre mismo:

*"Para tratar su enfermedad, en estos momentos tenemos varias opciones. Por eso le aplicamos este tratamiento que acordó con el médico..."*

**4.º Explorar la perspectiva del paciente: preguntar para saber**

Es importante explorar la perspectiva del paciente o de acompañantes y preguntar sobre lo que les preocupa:

*"¿Qué es lo que más le preocupa?"*

Lanzarse a informar de un modo exhaustivo puede ser un error. Puede ayudar preguntar qué es lo que sabe y qué le gustaría saber sobre la situación particular que está viviendo el paciente. Las preguntas pueden ser abiertas y dejar que el paciente hable, si es colaborador, o focalizadas, hacia el objetivo que nos proponemos.

**5.º Acordar la intervención: toma de decisiones compartida (TDC)**

Puede ocurrir que los medios técnicos disponibles supongan unas consecuencias no deseadas por los pacientes y acompañantes, esto conlleva la necesidad de toma de decisiones compartida.

En este caso el profesional sanitario valora la capacidad de toma de decisiones del paciente y/o representantes y aporta sus conocimientos, así como información de los beneficios y riesgos ante una intervención diagnóstica o terapéutica. El paciente y/o su familia por su parte, expresa sus preocupaciones y preferencias respecto a su experiencia con el problema de salud, así

como sus valores, para finalmente tomar una decisión compartida y responsable entre profesional y paciente[27].

La comunicación para que sea efectiva, como se ha podido comprobar, es un proceso complicado que requiere de formación teórica y práctica ante casos simulados. Todas las personas de la unidad de oncología gástrica deben de tener acceso a esta formación si se quiere poner en práctica.

Muchos autores describen la influencia de la comunicación sobre distintos aspectos del ámbito clínico, resumidos en la tabla:

**TABLA 8.2. IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN EN EL ÁMBITO CLÍNICO**

| IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN EN EL ÁMBITO CLÍNICO |
|---|
| Permite realizar diagnósticos más precisos. |
| Fomenta la adhesión al tratamiento. |
| La buena relación médico-paciente, parte de una comunicación adecuada entre médico y paciente siendo, en sí misma, terapéutica, ya que influye en los resultados clínicos al activar mecanismos biológicos y redes neuronales implicadas en el efecto placebo. |
| Influye para introducir posibles cambios de hábitos en la vida de los pacientes. |
| Mejora la eficiencia de la gestión del tiempo. |
| Disminuye el número de demandas en contra del médico/sistema sanitario. |
| Ayuda a reducir síntomas de un modo significativo. |
| Aumenta el grado de satisfacción de los pacientes y familiares, y también de los profesionales. |
| Mejora el clima social del equipo sanitario y su efectividad. |
| Ayuda a disminuir el burnout del profesional. |

**Fuente:** elaboración propia tomada de Costa y Arranz, 2013[26].

En los contextos de salud y cuidado actuales, la tendencia es sustituir el término "paciente" por "persona" al considerarlos diferentes, entendiendo que este último, es más coherente con el mensaje principal del enfoque: reconocer a la persona como sujeto activo y situarla en centro del proceso asistencial y de la toma de decisiones.

Por todo lo expuesto, en las unidades de oncología gástrica se recomienda elaborar protocolos de comunicación que humanicen el contacto con las personas que padecen cáncer gástrico y sus familias. Es necesario planificar la comunicación centrada en la persona.

Realizar una **comunicación efectiva** en la **unidad de oncología** es importante porque:

1. Mejora la **satisfacción del paciente**, la comprensión y la adherencia a las estrategias terapéuticas implementadas.

2. Afecta positivamente a la c**alidad de la atención médica**, no estamos hablando de amabilidad sino de producir una interacción efectiva que mejore el pronóstico de la enfermedad en nuestros pacientes.

3. Disminuye las **barreras** entre los agentes de la comunicación. Hay estudios que indican que más del 50 % de los pacientes consideran que sus demandas/problemas no son resueltos durante la consulta, por alguna de estas razones: interrupciones, dificultades de expresión de necesidades, falta de empatía, etc.

4. Permite la **expresión libre** de ideas y emociones respecto a la enfermedad. Evitando centrar la entrevista exclusivamente en la planificación de estrategias de tratamiento.

5. Incrementa la **adherencia a los tratamientos** y al seguimiento de las prescripciones sanitarias.

## 8.4 ESPACIOS HUMANIZADOS

Históricamente la arquitectura hospitalaria ha intentado solucionar problemas arquitectónicos basados únicamente en esquemas potencialmente funcionales, unido a la incorporación de la tecnología de forma masiva en el campo de la salud ha desembocado a que los centros sanitarios se hayan convertido en grandes máquinas de curar, es decir, "edificios de apariencia pesada, de interiores monocromáticos, sin vida y que se niegan a tener ventanas, iluminación natural, o áreas verdes"[28]. Este hecho había conllevado al olvido de las necesidades del paciente.

Afortunadamente, en la actualidad se está produciendo un cambio en el diseño hospitalario basado en un nuevo paradigma arquitectónico, donde se intenta cambiar la imagen de hospitales austeros y poco amables con las personas en general, ya sean pacientes, acompañantes o profesionales, por espacios más cómodos, confortables y que inviten al descanso. Esta corriente contribuye a prestar una asistencia sanitaria humanizada, ya que **el entorno es un factor importante que influye en el estado emocional de las personas**[29].

Se trata de hacer un esfuerzo para responder, al mismo tiempo, a las fuertes pretensiones funcionales de lo que es un centro sanitario y a las necesidades del paciente; visto este último, como ya se ha dicho en varias ocasiones en este capítulo, como una persona y no como un ente enfermo al que curar. De esta forma, se evidencia la tendencia a construir habitaciones más cómodas, de materiales más cálidos, de superficies más coloridas, a la incorporación de la naturaleza. Gracias a la humanización de los entornos, se generan unos "**espacios basados en el impacto positivo que tiene el diseño en el comportamiento, su efecto en las emociones, el desarrollo, la salud e incluso la felicidad**" [28].

La introducción de herramientas arquitectónicas más idóneas para llevar a cabo la humanización de los espacios contribuye a que las personas eliminen la sensación de miedo, aumente en ellos la confianza además de ayudarles, de forma indirecta, a recuperarse[30] .

El tema de la humanización de espacios sanitarios es actual, sin ir más lejos, hace tan solo unos meses, en octubre del año 2022, fue tratado ampliamente en el 39.º Congreso de Ingeniería Hospitalaria donde se abordó cómo la arquitectura sanitaria repercute en la salud de las personas. Un experto como Alfonso Casares, con más de 50 años de experiencia en el campo de la arquitectura hospitalaria, centró su exposición en el "hospital feliz", enfocando su intervención en sentimientos como, enfermedad, vida, salud y muerte. Emociones que, según ha explicado Casares, son las que giran en torno a la palabra "hospital"[31].

En este mismo congreso, otra experta, Paula Gómez Vela, que ha ganado premios de investigación y diseño de arquitectura para la salud en hospitales, humanización de la asistencia sanitaria y alivio del dolor infantil, en su intervención aseguró que "el entorno no es un capricho", ha remarcado la importancia del entorno cromático en el efecto biológico. Según la arquitecta, la evidencia ha demostrado que un entorno estresante eleva los niveles de cortisol, lo que repercute directamente en la salud de las personas, exponiendo los cuatro pilares de la neuro-arquitectura: naturaleza, luz, silencio y colores luminosos, y ha destacado la importancia de evitar "todo blanco" y el negro, priorizando siempre los colores cálidos[31].

No hay que olvidar que, por otra parte, el diseño amigable del hospital también beneficia al personal sanitario, ayudándole a combatir el estrés laboral al tiempo que se reduce el absentismo. Un espacio humanizado, donde se respire calma, tranquilidad y armonía, se considera un elemento eficaz, incluso, para la fidelización del talento de los trabajadores.

Con todo lo anterior, la humanización de las unidades de oncología, en cuanto a espacios se refiere, debe cumplir los estándares de calidad con respecto a las infraestructuras y ser funcional, pero sobre todo deben brindar calidad y confort espacial según las necesidades que presente el paciente y su entorno; por ello, **es necesario hacer un esfuerzo para crear ambientes que sean más empáticos y logren una buena relación con las personas**, mediante una interacción del interior de la unidad con el exterior: naturaleza y vegetación, creando jardines terapéuticos, como ambientes de curación, algo que ya se pone en práctica en la actualidad; sin obviar el uso adecuado de la iluminación, ventilación natural, también mediante el uso correcto de los colores en la unidad, los cuales dan vida al mobiliario y equipamiento[32].

Se proponen una serie de **actuaciones** a la hora de **humanizar espacios en unidades/servicios de oncología gástrica**:

- **Conocer el estado actual de las unidades servicios de oncología gástrica** de los hospitales nacionales y fuera de España, haciendo hincapié en los diseños más innovadores y modernos.

- **Realizar un análisis** somero **de cómo se encuentra el estado físico de la unidad**, tocando varios aspectos. En este artículo se recoge unas indicaciones mínimas:

  - **Accesibilidad desde la calle a la unidad** incluyendo barreras arquitectónicas, disponibilidad de silla de ruedas para facilitar la movilización o traslado, señalética adaptada a la población con necesidades especiales, teniendo en cuenta el contraste de colores para su fácil lectura e interpretación.

  - **Orientación** de las personas hasta llegar a zonas concretas dentro de la unidad (consulta, sala de tratamientos, hospitalización, etc.). Resulta muy práctico realizar un recorrido junto a alguien que desconozca el centro e ir anotando las dificultades hasta llegar al lugar indicado, para conocer las dificultades reales a las que se encuentran las personas que llegan por primera vez a estos espacios.

  - **Estado de salas de espera y consultas**: observar ,con detalle, la iluminación (preferible la natural a la artificial), ventilación, limpieza, amplitud, temperatura, mobiliario (si es adecuado, cómodo y estado en el que se encuentra), ruido ambiental y acústica,

vistas (exteriores o interiores y si tiene posibilidad de convertir espacios interiores en jardines de naturaleza viva o muerta), ilustración y decoración de paredes haciendo un estudio cromático y adecuado a la estancia, elementos que garanticen la intimidad y confidencialidad de las personas.

Hay otros aspectos importantes que analizar en estos espacios y es cómo se realiza el llamamiento de pacientes, si se dispone de dispositivos que facilitan el llamamiento anonimizado, acompañamiento, información adaptada a la población con necesidades especiales, vestuario del personal, aseos en la propia unidad, silla de ruedas (por si es necesario), puntos de recarga de dispositivos electrónicos, y salida de emergencias.

- Estado de las salas de tratamiento de QT, dónde además de tener en cuenta todos los aspectos del punto anterior (salas de espera y consultas), debido a los espacios de tiempo prolongados que pasan los pacientes en estas estancias, deben ser salas acogedoras, en la medida de lo posible, se debe incidir en el espacio, que no debe dar sensación de agobio, en la comodidad de los sillones en toda la amplitud del término (adaptación y materiales).

  Es conveniente fijarse en otros aspectos que, aunque se han tratado en el punto anterior, es importante profundizar como la posibilidad de graduar la iluminación, la decoración además de paredes, de techos, teniendo en cuenta línea de ilustración y cromática adecuada, el sonido ambiental agradable que se tratará más ampliamente en el epígrafe de iniciativas.

- Estado de salas de tratamiento de RT, aunque el tiempo por sesión es breve, no por ello hay que descuidar los aspectos tratados anteriormente para intentar disminuir la ansiedad que sufre el paciente en estas sesiones. Es importante la iluminación, el sonido ambiental y la decoración.

- Estado de las habitaciones para pacientes hospitalizados, que no tienen que ser diferentes al resto de pacientes en cuanto a garantizar una estancia confortable para él y para sus acompañantes.

  Se debería realizar una observación del estado de cada uno de los elementos, principalmente de la cama para conseguir un buen descanso, estado de la misma y su manejo; amplitud de la habitación, si es individual o no; en cuanto a la iluminación, además de que preferiblemente sea natural, que la luminaria se pueda graduar; temperatura, fácil ventilación y buen acceso a la apertura de ventanas; limpieza óptima y sensación de frescura; el resto de mobiliario adecuado: armario para dejar objetos personales, mesilla, sillón o cama de descanso para el acompañante, etc.; ruido ambiental y acústica, a través de la música, que tendrá un tratamiento especial en el apartado de iniciativas; vistas (exteriores o interiores y si tiene posibilidad de convertir espacios interiores en jardines de naturaleza viva o muerta); ilustración y decoración de paredes, utilizando colores que inviten al descanso y relajación; elementos que garanticen la intimidad y confidencialidad de las personas; cómo es la lencería; puntos de recarga de dispositivos electrónicos y señalización de la salida de emergencias.

Merece mención especial el acceso y estado del baño, incluido todos los sanitarios, donde es importante la limpieza, amplitud e iluminación, entre otros, así como, la disponibilidad de toallas, gel, etc.

- **Conocer la opinión de los pacientes y acompañantes** para detectar de áreas de mejora de acuerdo con sus necesidades.

- **Conocer la opinión de los profesionales** que trabajan en la unidad, en cuanto al estado y necesidades.

- **Elaboración de proyecto con propuestas de mejora** para elevar al equipo directivo.

## 8.5 INICIATIVAS DE HUMANIZACIÓN

Existen multitud de iniciativas de humanización para pacientes, pero las que se van a describir en este capítulo están enfocadas hacia los pacientes con cáncer gástrico, y en este sentido, se han tenido en cuenta dos elementos importantes en el proceso asistencial de dichos pacientes: el **descanso durante la hospitalización** y el **entretenimiento**, sobre todo durante las largas sesiones de tratamiento.

También, a la hora de impulsar proyectos de humanización en la unidad, se debe pensar en los cuidadores, ya que realizar actividades recreativas en el tiempo libre durante la hospitalización y durante la aplicación de tratamientos, favorece el bienestar, el descanso físico y emocional del entorno más cercano del paciente.

Si hay algo que favorece la pronta recuperación después de una intervención quirúrgica es el descanso, asociado directamente con disfrutar de un **sueño reparador**.

Los trastornos del sueño en el paciente hospitalizado han suscitado un creciente interés, ya que pueden presentar, entre otras, numerosas consecuencias psicológicas y fisiológicas en los pacientes que las sufren. Además de elevar los niveles de ansiedad, depresión, desorientación y paranoia; alterar el estado de ánimo y provocar fatiga; irritabilidad; puede elevar la presión arterial; alterar el mecanismo de ventilación y desarrollar otras enfermedades.

Estudios realizados por la Asociación Mundial de Medicina del Sueño (WASM) han mostrado que “los trastornos del sueño pueden presentar una incidencia de hasta un 47 % en pacientes hospitalizados y que están asociados a una menor tolerancia al dolor, una mayor irritabilidad y un mayor tiempo de estancia hospitalaria”.

Por ello es importante adherirse a **prácticas que garanticen el descanso nocturno** de al menos 6 horas que consiste en:

- Planificar las interrupciones nocturnas, reorganizando en la medida de lo posible las tareas nocturnas de enfermería fuera del horario de descanso, así como las entradas innecesarias durante esas horas en las habitaciones.

- Cuidar el confort del paciente en cuanto a la postura en la cama, ropa limpia y seca, colocación de los aparatajes, etc.

- Reducir, en la medida de lo posible, el ruido ambiental, evitando comentarios en el pasillo y si se hacen en voz muy baja.
- Controlar la temperatura ambiental evitando extremos.
- Evitar la iluminación, o que sea muy tenue y graduable.

**La música** es un elemento que cada día se introduce más en los centros hospitalarios, desde el diagnóstico, hospitalización, tratamiento, hasta la fase paliativa, y de muy diversas formas, a través de hilo musical, música en directo individual o grupal.

La evidencia dice que **ayuda al paciente a afrontar todos los aspectos de la enfermedad, síntomas físicos, efectos psicoemocionales, dificultades sociales y espirituales que van apareciendo**[33] Se ha demostrado que tiene su eficacia en la mejora de síntomas, dolor, disnea, náuseas, confort, tensión emocional, ansiedad, depresión, estado de ánimo, calidad de vida, sufrimiento y autoestima[34,35]. Programar actividades musicales en hospitalización es muy beneficioso, pero también en las salas de tratamiento durante las largas sesiones de QT, ayuda a que los pacientes y acompañantes se evadan del momento que están viviendo.

A las personas cuando están sufriendo una situación difícil, les alivia conocer que otras personas han pasado por momentos similares y, además, lo han superado36. Emitir o facilitar grabaciones de **testimonios de pacientes** sobre cómo han aceptado el diagnóstico de cáncer gástrico, cómo se han sentido antes y después de la intervención o cómo han vivido las sesiones de tratamiento y sus efectos, es recomendable en estas unidades[36-38].

Actualmente está resultando novedoso la disponibilidad de **gafas de realidad virtual**, a través de las cuales los pacientes eligen aquellas temáticas que les resulten más atractivas, ayuden a disminuir el estrés, favorezca en entretenimiento, distracción e incluso divertimento[39-41].

En el caso de este tipo de pacientes, y en la medida de lo posible, es importante dar la posibilidad a los pacientes de elegir un **menú** o hacer estos atractivos y más apetecibles.

**Pequeños detalles** como felicitar al paciente por su cumpleaños o por otro acontecimiento semejante, si este coincide con el ingreso o sesión de tratamiento.

Es importante también que los **cuidadores principales** puedan tener apoyos y dispongan de breves descansos para poder salir del hospital, mediante programas de voluntariado y así mejorar la calidad de los cuidados del entorno más cercano al paciente.

A modo de sugerencia, y contando con las necesidades que demanden los pacientes y profesionales, se puede establecer un **calendario de actividades lúdicas**, para que previamente se conozcan y no se solapen entre ellas. En este calendario podrían estar incluidos talleres de lectura, de *mindfulness*, visitas de personajes ilustres a la unidad, etc.

## 8.6 CONCLUSIONES

Como decía Albert Jovell *"Yo ya acepto que no me van a curar, pero me costaría aceptar que no me van a cuidar"*[42], es una frase que puede resumir lo que es la humanización. El Dr. Jovell,

siendo médico de profesión y enfermo de un proceso oncológico, percibió de primera mano el **desequilibrio** entre, por un lado, el enfoque de la atención sanitaria hacia el conocimiento científico desarrollado mediante la aplicación de la evidencia científica, investigación sanitaria e innovación tecnológica, lo cual ha supuesto un a un avance en la recuperación de la salud ante las enfermedades, previamente consideradas como incurables, aumentando las tasas de curación, esperanza y calidad de vida; y, por otro lado, dejando un poco de lado el enfoque de la atención hacia la persona enferma y su familia entendido como la cercanía, amabilidad, empatía o simplemente mirar a los ojos en lugar de escribir al ordenador.

Este "desequilibrio" es lo que Albert Jovell percibió y sirvió como punto de partida para empezar a hablar de la necesidad de trabajar en **mejorar la cultura de humanización en los sistemas de salud** y es coincidente con lo que los pacientes y usuarios dicen a través de las encuestas, las quejas y reclamaciones, a través de las asociaciones de pacientes, etc.

Por tanto, **el problema está identificado y la manera de solucionarlo pasa necesariamente por alinear las políticas sanitarias para redirigir la atención directa a las personas, rescatando en el proceso asistencial los valores que constituyen los pilares básicos de una atención humanizada y centrada en la persona**. Estos valores son aspectos esenciales que deben estar presentes en la cultura de las organizaciones sanitarias y guiar las actuaciones de los profesionales para incorporar la perspectiva humanizadora en los modelos de relación con los demás y en los procesos de atención al paciente y sus familiares y que son, por ejemplo, la ética, el respeto, la honestidad, la compasión, la humildad, la calidez, la calidad y la excelencia profesional[11]. Rescatar estos valores es fundamental para promover la atención centrada en la persona y volver a equilibrar la balanza hacia la atención emocional, las creencias y necesidades de las personas y sus familias que acuden a los servicios sanitarios en busca, no solo de terapias curativas, sino también de cuidados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [Internet]. Real Academia Española. Disponible en: https://dle.rae.es
2. Moliner, M. (1967). Diccionario de uso del español, 1ª. ed., Madrid: Gredos.
3. Bermejo, J. C. y Villacieros Durban, M. Humanización y acción [Internet]. Revista Iberoamericana De Bioética, (8), 01-16; 2018. Disponible en: https://doi.org/10.14422/rib.i08.y2018.005 [Consulta: 10 marzo 2023]
4. Bermejo, JC. Qué es humanizar la salud: por una asistencia más humana. Madrid: San Pablo, 2003.
5. Ariza Olarte, C. Soluciones de humanización en salud en la práctica diaria [Internet]. Enfermería Universitaria ENEO-UNAM, 9(1); 2012. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/pdf/eu/v9n1/v9n1a6.pdf
6. Waldow V R. Cuidado humano: la vulnerabilidad del ser enfermo y su dimensión de trascendencia. Index Enferm,23,(4);2014.
7. Ruíz Moral R. Relación clínica: guía para aprender, enseñar e investigar. Barcelona: semFYC ediciones, 2004.
8. Gutiérrez Fernández R. La Humanización de (en) la Atención Primaria. Rev Clin Med Fam, 10(1);2017.
9. Ruíz Moral R. Comunicación clínica. Principios y habilidades para la práctica. Madrid: Panamericana; 2015.
10. Silverman J, Kurtz S, Draper J. Skills for Communicating with Patients, 3th ed. London: Radcliffe Publishing; 2017.
11. Plan persona, centrando la asistencia en ti. [Internet]. Valladolid: Junta de Castilla y León; 2021. Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/planes-estrategias/plan-**12.** Stewart M, Brown J, Weston W, McWhinney I, McWilliam C, Freeman T. Patient-Centered Medicine. Transforming the Clinical Method, 3th ed. London: CRC Press; 2013.
12. Gálvez Herrer M., Gómez García JM., Martín Delgado MC., Ferrero Rodríguez M., y miembros del Proyecto HU-CI. Humanización de la Sanidad y Salud Laboral: Implicaciones, estado de la cuestión. Med Segur Trab; 2017,63(247): 103-119.
13. Estratexia de Humanización da Asistencia Sanitaria. Coruña: Xunta de Galicia. [Internet]. Consellería de Sanida de de Xunta de Galicia; 2019. Disponible en: https://www.sergas.es/Humanizacion/Documents/18/Estratexia%20da%20Humanizaci%C3%B3n.pdf
14. Estrategia de Humanización del Sistema Sanitario Público de Navarra. [Internet]. Departamento de Salud del Gobierno de Navarra; 2017. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Nuevo+Modelo+asistencial/Humanizacion+del+Sistema+Sanitario+Publico+de+Navarra/
15. II Plan de Humanización de la Asistencia Sanitaria de Madrid 2022-2025 [Internet]. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2022. Disponible en: *https://www.madrid.org/b*
16. Plan de humanización del Sistema Sanitario Público de Andalucía: estrategia de humanización compartida. Sevilla: Junta de Andalucía. [Internet]. Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía; 2021. Disponible en: *https://www.juntadeandalucia.es/sites/default/files/2022-09/Plan_Humanizacion_2021.pdf*

17. Plan de Humanización de la Atención Sanitaria en la Comunidad Valenciana. [Internet]. Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana; 2020. Disponible en: http://www.begv.gva.es/san2/documentos/V.4665-2000.pdf

18. Plan Dignifica, humanizando la asistencia. Toledo: Castilla La Mancha. [Internet]. Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha; 2017. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/files/documentos/pdf/20171016/plan_dignifica_octubre_2017.pdf

19. Decálogo Humanización de la Sanidad. [Internet]. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2018. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/20223

20. Decálogo Humanización de la Sanidad CYL Valladolid: Junta de Castilla y León. [Internet]. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León; 2022. Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/planes-estrategias/plan-persona.ficheros/2007709-DEC%C3%81LOGO%20HUMANIZACI%C3%93N%20SACYL.pdf

21. Grisales-Naranjo LV, Arias-Valencia MM. Atención humanizada: el caso de los pacientes sometidos a quimioterapia [Internet]. Invertir Educ Enferm; 201331(3):364-376. Disponible en: Atención humanizada; El caso de los pacientes sometidos a quimioterapia (scielo.org.co)

22. García-Conde J, García-Conde A. Humanización en la asistencia clínica oncológica [Internet]. Psicooncología; 2005,2(1):149-156. Disponible en: file:///C:/Users/11972106P/Downloads/ecob,+PSIC0505120149A.PDF.pdf

23. Ezekiel J, Emanuel L. Cuatro modelos de relación médico-paciente. Bilbao: Descleé; 1991.

24. Arranz P, Cancio H. Counselling: habilidades de información y comunicación con el paciente oncológico. En: Manual de Psico-oncología. Gil F., Madrid: Nova Sidonia, 2000:39-56.

25. Denizon Arranz S, Arranz Carrillo de Albornoz P, Coca Pereira C, Pérez Viejo JM, Costa Cabanillas M, Cervera Barba E, et al. Comunicación consciente para acompañar de forma eficaz: protocolo de 5 pasos. [Internet]. Psicooncología; 2020,17(1):165-177. Disponible en: https://doi.org/10.5209/psic.68248

26. Costa M, Arranz P. Comunicación y counselling En: Manual de Psicooncología. Ed. Por Cruzado, JA. Madrid: Pirámide;2013:55-78.

27. Soler, J, Raurich J. Comunicación y atención primaria para alumnos de medicina. Lleida: Universidad de Lleida; 2015.

28. Monge, L.A. El Paciente Como Centro de La Arquitectura de Salud. [Internet]. Blogspot.com; 2017. Disponible en: http://monarqui.blogspot.com/2017/10/el-paciente-como-centro-de-la.html

29. Ulrich RS, Cordoza M, Gardiner SK, Manulik BJ, Fitzpatrick PS, Hazen TM, Perkins RS. ICU Patient Family Stress Recovery During Breaks in a Hospital Garden and Indoor Environments. HERD. 2020 Apr;13(2):83-102.

30. Alcaide Navarro O. Sinergia entre el arte de curar y el arte de proyectar. La habitación de hospital y su humanización. [Internet]. Universitat Politècnica de València; 2021. Disponible en: http://hdl.handle.net/10251/181586

31. Batres, O. Más evidencia y humanización contra el diseño estresante de los hospitales. [Internet]. Redacción médica; 2022. Disponible en: https://www.redaccionmedica.com/secciones/ingenieria/mas-evidencia-y-humanizacion-contra-la-diseno-estresante-de-los-hospitales-9392

32. Sayago Donoso, A. Humanización de la arquitectura hospitalaria: influencia del entorno físico en la salud y bienestar de los pacientes. TFG. [Internet]. Universidad de Alcalá, Escuela de Arquitectura; 2021. Disponible en: https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/49980

33. Eisen SL, Ulrich RS, Shepley MM, Varni JW, Sherman S. The stress-reducing effects of art in pediatric health care: art preferences of healthy children and hospitalized children. J Child Health Care. 2008 Sep;12(3):173-90.

34. Yáñez Amorós, B. Musicoterapia en el paciente oncológico. [Internet]. Cultura de los Cuidados. Año XV; 2011,29 (1.er Cuatrimestre.):57-73. Disponible en: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/17454/1/Cultura_Cuidados_29_07.pdf

35. Carrasco García J, González López I; Cañizares Sevilla AB. Beneficios de la musicoterapia como opción integrativa en el tratamiento oncológico [Internet]. Psicooncología; 2020. Disponible en: https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/68812

36. Moro Gutiérrez L y González Fernández-Conde M. La atención humanizada en el cuidado del paciente oncológico [Internet]. Cultura de los Cuidados (Edición digital); 2022,26(64). Disponible en: http://dx.doi.org/10.14198/cuid.2022.64.22

37. López, J. (Coord.), Sánchez, V. (Dir.). Tu eres la vida; 2018. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=_DvoWRkU3X0&t=2236s

38. López, J. (Dir.) (2014). Siempre estupendas; 2014. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?re-load=9&v=kmB8I0aApbw

39. Mesa La Guardia A. Experiencia percibida sobre el uso de realidad virtual inmersiva en el prequirófano en niños/as [Internet]. Garnata 91; 2021. Disponible en: http://ciberindex.com/index.php/g91/issue/view/219. [Consulta: 24 marzo 2023]

40. Manzano Jara D, et al. Desarrollo de un ambiente de realidad virtual de la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios del Hospital Susana López de Valencia ESE [Internet]. Garnata 91; 2021. Disponible en: http://ciberindex.com/index.php/g91/article/view/e212410/e212410 [Consulta: 24 marzo 2023]

41. Carrera Tigrero J. La realidad virtual para el tratamiento del trastorno depresivo moderado y grave en pacientes hospitalizados en el servicio de psiquiatría del hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo marzo-julio del 2019. Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Especialista en Psiquiatría. Instituto Superior de Investigación y Posgrado. Quito: UCE; 2019. Disponible en: Disponible en: http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/20901 [Consulta: 24 marzo 2023]

42. Mora J, Arratibel P, Bengoa R. Cómo avanzar con el paciente. Modelo Afectivo-Efectivo [Internet]. The Institute for Health and Strategy; 2018. Disponible en: https://foropremiosafectivoefectivo.com/sites/default/files/revistas/files/como_avanzar_con_el_paciente_modelo_afectivo_efectivo.pdf

CAPÍTULO 9

# Conclusiones y recomendaciones

Todos los autores

## Desafíos del cáncer gástrico

A pesar de que, como se ha visto, en los últimos años se observa un descenso de la incidencia y la mortalidad del CG, este mantiene un impacto relevante en la población.

En el marco del sistema sanitario español **se plantean varias actuaciones dirigidas a reducir la incidencia de la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes e incrementar su supervivencia**:

- **Fomentar la investigación y plantear nuevo cambios organizativos** para mejorar el pobre pronóstico de este tumor y evitar su diagnóstico en estadios avanzados.
- **Mantener las medidas de prevención primaria** de efectividad demostrada **y el tratamiento adecuado de la infección por** *Helicobacter pylori* con el objetivo de reducir la incidencia de este tumor.
- **Implantar los mecanismos para identificar las alteraciones moleculares y los biomarcadores** que permitan personalizar el tratamiento y mejorar el pronóstico vinculado a la indicación más apropiada de la terapia farmacológica.
- **Evaluar los resultados clínicos**, tanto en variables clave como en la supervivencia, **y las medidas basadas en la percepción expresada por el paciente**.
- **Continuar con la investigación básica, traslacional, clínica y epidemiológica** con el objetivo de mejorar la efectividad de las estrategias preventivas y terapéuticas.

## Nuevos tratamientos

Aproximadamente el 30 % de los pacientes debutan con metástasis. El 30 % lo hacen como enfermedad localizada (T1-2 N0), sin embargo, en su mayoría se diagnostican como localmente avanzados (T3-4 +/- N positivos) y precisarán de estrategias multimodales para su tratamiento. Un 40 % serán resecables y en torno al 60 % de los tumores que son resecados recaerán a lo largo de la evolución de la enfermedad. Así pues, en conjunto, aproximadamente el 84% de los pacientes pasarán por estadíos avanzados en algún momento de su enfermedad.

En el **tratamiento de la enfermedad localizada**, los Tis se resecan habitualmente de forma endoscópica. En el resto de los tumores, **la cirugía es la estrategia de tratamiento con intención curativa por excelencia**.

En el tratamiento **de la enfermedad localmente avanzada**, la **QT adyuvante**, la **QRT adyuvante** y la **QT perioperatoria son las tres opciones que, en principio, podrían ser válidas**.

Se conoce cada vez más la biología del CG y según su caracterización molecular, se proponen subtipos de CG. Los diferentes subtipos moleculares se asocian a características clínicas diferentes y seguramente e**n el futuro se estudiarán los nuevos tratamientos por separado** en cada uno de estos subgrupos. Sin embargo, hoy en día, se continúa manejando de forma conjunta y **tan solo, en algunos casos, se dispone de biomarcadores como HER2** que permiten identificar un subgrupo de pacientes candidatos a beneficiarse de un determinado **nuevo tratamiento biológico**.

En resumen, en el **tratamiento en adenocarcinoma esofagogástrico avanzado**:

- Se debe **considerar el tratamiento con QT** en todos aquellos pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado y buen estado general. **No existe un único régimen** que, en la actualidad, pueda ser considerado universalmente como estándar de referencia.

- Se consideran **esquemas terapéuticos adecuados** aquellos que combinan un platino con una fluoropirimidina, siendo otras opciones los tripletes que añaden epirrubicina o docetaxel a dicha combinación.

- La **inmunoterapia con nivolumab** añadida a la QT **es útil en primera línea** especialmente en algunos subgrupos seleccionados de pacientes.

- **Zolbetuximab** ha demostrado recientemente su **utilidad en el subgrupo de pacientes que expresan claudina18.2** y probablemente pase en poco tiempo a formar parte de la estrategia de tratamiento en primera línea de CG avanzado.

- **Ramucirumab** ha demostrado su **utilidad en pacientes refractarios** tanto solo como en combinación con paclitaxel y pembrolizumab.

### Medicina de precisión, nuevas dianas terapéuticas

El CG es un cáncer heterogéneo con diferentes subtipos histopatológicos y moleculares. Los estudios genómicos han revelado **algunas alteraciones genéticas y vías de señalización** relevantes que **podrían ser objetivos terapéuticos en el tratamiento. Una comprensión integral de la cartografía genómica (o epigenómica) del CG**, con los procesos mutacionales causales y su impacto posterior en las vías de carcinogénesis, **revela nuevas oportunidades de traslación para mejorar el manejo de los pacientes y los esfuerzos de intercepción para detección y prevención temprana**.

Un área muy interesante de investigación radica en el **desarrollo de nuevas plataformas**, como **la proteómica y metabolómica**, lo que mejorará la comprensión de las correlaciones entre el genotipo del CG y su fenotipo.

### Modelos de innovación asistencial

#### Equipos multidisciplinares

En el tratamiento del CG el **trabajo multidisciplinar**, entendido como la colaboración estrecha entre distintas disciplinas con un objetivo común, **es fundamental para aportar el mejor tratamiento y en las mejores condiciones disponibles**. El diagnóstico, tratamiento y atención a los pacientes con cáncer son procesos complejos que implican a un número notable de especialidades y niveles asistenciales.

La coordinación en la atención a los pacientes **entre distintos niveles asistenciales (atención primaria, atención hospitalaria y red sociosanitaria)** durante su tratamiento, durante el proceso diagnóstico y una vez acabado el tratamiento, **resulta esencial para una atención oncológica de calidad**.

Los **Comités Multidisciplinares de Tumores** son considerados como la referencia en la atención oncológica en muchos sistemas de salud. El comité multidisciplinar **permite** incorporar todos los puntos de vista de modo simultáneo y poder **acordar un plan de diagnóstico y de tratamiento factible, adecuado y consensuado**. En su composición debe contar, al menos, con las siguientes especialidades: **Aparato Digestivo, Cirugía, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Radiología y Anatomía Patológica**.

Dentro del enfoque multidisciplinar, **el rol del farmacéutico en el proceso asistencial** es de suma importancia por el papel principal que tienen los medicamentos dirigidos contra el CG, los tratamientos de soporte y la nutrición de estos pacientes. Esta misión asistencial se concreta **en funciones de soporte a la estrategia de uso racional, eficiente y segura de los medicamentos, a la gestión clínica y a la atención farmacéutica de los pacientes con CG**, incluyendo la adecuación del paciente al tratamiento prescrito, el manejo de los efectos secundarios de los medicamentos, la educación sanitaria, el control del dolor, el estado nutricional y seguimiento del tratamiento.

### Nuevas tecnologías

La **innovación tecnológica y el conocimiento molecular** han experimentado en los últimos años un crecimiento exponencial. Su integración en la asistencia clínica supone un reto constante ya que exigen al sistema cambios rápidos con una respuesta eficiente y fiable. Por ello, su implantación ha de acompañarse de controles de calidad. **La investigación requiere una estrecha colaboración y compromiso entre todos los especialistas implicados** en el manejo de esta enfermedad.

La historia clínica electrónica compartida es una herramienta que facilita la comunicación prácticamente instantánea entre profesionales sobre la situación clínica y a las pruebas realizadas a un determinado paciente. Este hecho **permite una mejor coordinación entre los especialistas que atienden al paciente, entre la atención primaria y especializada e incluso entre otros centros de la red asistencial**.

Es importante la **creación de herramientas y circuitos que conecten distintos hospitales de la red sanitaria y faciliten una derivación ágil entre distintas comunidades**.

### Medicina centrada en el paciente

Finalmente existe cada vez mayor evidencia a cerca del beneficio de **recoger de forma sistemática los resultados reportados por el paciente**. De una manera global, aumenta el protagonismo del paciente, lo que contribuye a potenciar la **medicina centrada en el paciente**.

### Resultados en salud y la calidad de vida

La mayoría de la investigación llevada a cabo en España sobre resultados centrados en el paciente con CG enfocados en la calidad de vida muestran la existencia de un gran **impacto en el funcionamiento físico que incluyen síntomas debilitantes como dolor, pérdida de peso y apetito, fatiga, náuseas y diarrea, entre otros, lo que afecta en gran medida a su bienestar emocional y social**.

La evidencia científica disponible sobre los resultados centrados en el paciente con CG es limitada. Esta falta de información impide tener en cuenta algunos factores esenciales que consi-

derar en la elección del tratamiento y algunas decisiones sanitarias significativas en el manejo de la enfermedad. La investigación de los resultados en salud permite tener en cuenta las necesidades de los pacientes para optimizar la atención sanitaria del CG en España.

Un ejemplo se observa en que a pesar del alto nivel de consenso sobre los cuestionarios a usar para la evaluación de la CVRS que permite contrastar y verificar los resultados de diferentes estudios y generar una sólida evidencia científica, no existen cuestionarios con indicadores adecuados que permitan evaluar otro tipo de variables como las necesidades, las creencias y las preferencias de los pacientes dentro del sistema sanitario.

A nivel nutricional, la enfermedad y su tratamiento conllevan una serie de alteraciones que requieren de una oportuna detección y manejo. Un alto porcentaje de pacientes sufre pérdida de peso después de la gastrectomía que, a su vez, se asocia a un empeoramiento importante en su funcionamiento físico y de rol. El establecimiento de protocolos de diagnóstico y seguimiento nutricional de los pacientes permitiría mejorar el abordaje de estas complicaciones.

Los tratamientos farmacológicos tienden a empeorar la sintomatología reduciendo muchas veces la calidad de vida de los pacientes, lo que puede ser un reto que afrontar de cara al futuro. Avances en técnicas quirúrgicas y terapéuticas menos invasivas y con menor gravedad de efectos secundarios contribuirían a la mejora significativa del bienestar del paciente.

Por último, y considerando el impacto de la enfermedad y su tratamiento en el entorno familiar, es necesario desarrollar servicios de apoyo informativo y psicosocial para los cuidadores familiares.

### Minimizar el impacto económico

Los estudios del coste de la enfermedad abarcan los costes directos, así como los costes indirectos o de productividad relacionados con el CG, indicando también la dimensión relativa de los mismos en términos del producto interior bruto (PIB).

Para reducir el impacto del CG en algunos países de incidencia elevada o media se ha sugerido estrategias de cribado y tratamiento de la causa principal del CG (la infección por *Helicobacter pylori*) y la implementación de programas de detección precoz y de vigilancia en pacientes con lesiones o condiciones que se asocian con un mayor riesgo de CG.

En España, considerado de baja incidencia y prevalencia limitada:

- No se recomienda establecer cribado poblacional endoscópico ni de *Helicobacter pylori*.
- Tampoco se recomienda el uso de test serológicos para detectar lesiones precursoras de cáncer gástrico.
- El cribado endoscópico se sugiere solo en los individuos de CG familiar.
- En el caso de individuos con lesiones precursoras de CG se sugiere una vigilancia endoscópica ante metaplasia intestinal extensa asociada a algún factor de riesgo adicional tras la resección de lesiones displásicas o en pacientes con displasia sin lesión visible.

**Los resultados de los estudios coste-efectividad de las innovaciones terapéuticas**, principalmente farmacológicas, para el tratamiento del CG **ofrecen resultados bastante diferentes según el tipo de tratamiento, el contexto y los supuestos de la modelización**.

Tras analizar los datos más importantes y la evidencia que pone de relieve el coste sanitario y social del CG es posible concluir que **el mayor componente del coste de esta enfermedad se debe a la elevada mortalidad prematura**. La escasa evidencia disponible para los costes sanitarios directos de la enfermedad en los países europeos, aun siendo inferiores estos costes a los de mortalidad, **requiere de mucha más investigación**.

### Humanización en la atención de los pacientes

Proporcionar herramientas para mejorar la atención sanitaria de personas con CG armonizando la calidad de la práctica asistencial, con los valores, creencias y necesidades de las personas debe ser el objetivo principal.

Es conocido que el CG es una enfermedad que tiene un gran impacto tanto en la salud física de los pacientes como en su bienestar social y emocional. Tras revisar los múltiples aspectos de este impacto, destacando especialmente la estructura y la asignación de los recursos en los sistemas sanitarios, las experiencias personales y el soporte social (aspectos que pueden afectar profundamente a la vida de un paciente y marcar el curso de su enfermedad) es importante reflexionar sobre la necesidad **mejorar la cultura de humanización en los sistemas de salud**.

- En relación con la **asignación eficiente de recursos en la atención de los pacientes** (que abarca desde el diagnóstico y tratamiento hasta la atención paliativa y el apoyo psicológico y social) existen áreas donde la asignación y la organización de los recursos puede ser insuficiente, lo que puede originar retrasos en el diagnóstico, falta de acceso al tratamiento más eficiente, y una falta de apoyo integral para los pacientes y sus cuidadores.

- En relación con las **relaciones sociales** es importancia **proporcionar un apoyo integral y compasivo a los pacientes y sus familias**. Para ello es importante revisar y **mejorar las políticas de salud actuales e implementar programas de apoyo para los pacientes y sus familias**.

Abordar el impacto social del CG es una tarea esencial y urgente. Se debe **proporcionar un cuidado y apoyo integral que reconozca y cubra todos los aspectos del impacto de esta enfermedad.**

El problema está identificado y la manera de solucionarlo pasa necesariamente por **alinear las políticas sanitarias para redirigir la atención directa a las personas, rescatando en el proceso asistencial los valores que constituyen los pilares básicos de una atención humanizada y centrada en la persona**.

# LISTADO DE ABREVIATURAS

**ACRG:** Asian Cancer Research Group
**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
**AJCC:** American Joint Committee on Cancer
**ASCO:** American Society or Clinical Oncology
**AVAD:** años de vida ajustados por discapacidad
**AVP:** años de vida perdidos
**BSC:** *best supportive care*
**CCC:** Comprehensive Cáncer Centers
**CEIM:** Comités Éticos de Investigación con Medicamentos
**CF:** cisplatino y fluoruracilo
**CG:** cáncer gástrico
**CGD:** cáncer gástrico difuso
**CIN:** *chromosomal instability*
**CL:** control local
**CPS:** *combined positive score*
**CVRS:** calidad de vida relacionada con la salud
**DC:** *dendritic cells*
**DCF:** docetaxel, cisplatino y, fluoruracilo
**DGCBSF:** Dirección General de Cartera Básica del Servicio Nacional de Salud y Farmacia
**DPD:** dihidropirimidina deshidrogenasa
**EAPC:** European Association for Palliative Care
**ECCO:** European CanCer Organisation
**ECF:** epirrubicina, cisplatino y fluoruracilo
**ECX:** apirrubicna, cisplatino y capecitabina
**ECF/X:** epirrubicina, cisplatino y fluoruracilo o capecitabina
**ECM:** *extracellular matrix*
**EMA:** European Medicines Agency
**EOX:** epirrubicina, oxaliplatino, capecitabina
**EPAAC:** European Partnership Action Against Cancer
**EPA:** European Pathway Association
**ESMO:** European Society for Medical Oncology
**FDA:** Food and Drug Administration
**FISH:** *fluorescence in situ hybridation*
**FLC:** fluoruracilo con leucovorina y cisplatino
**FLO:** fluoruracilo con leucovorina y oxaliplatino
**FLOT:** fluoruracilo con leucovorina, oxaliplatino y docetaxel
**FU:** fluorouracilo
**GAPPS:** *gastric adenocarcinoma and proximal poliposis of the stomach*
**GCO:** Global Cancer Observatory
**GIST:** tumores del estroma gastrointestinal
**GPC:** guías de práctica clínica
**GS:** *genomically stable*
**GSRC:** *gastric signet ring cell carcinoma*
**GTP:** guanosina trifosfato
**HDCG:** *hereditary diffuse gastric cancer*
**HER2:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
**H&E:** hematoxilina y eosina
**IARC:** International Agency for Research on Cancer
**ICER:** *incremental cost effectiveness ratio*
**ICG:** *intestinal cancer gastric*
**ICHOM:** International Consortium for Health Outcomes Measurement
**ICI:** inhibidores de puntos de control inmunitario
**IGCLC:** International Gastric Linkage Consortium
**IMRT:** *intensity modulated radiation therapy*
**IHQ:** inmunohistoquímica
**IPT:** informe de posicionamiento terapéutico
**ITH:** *intratumoral heterogeneity*
**MMR:** *mismatch repair*
**MMRD:** *mismatch repair DNA*
**MSI:** *microsatellite Instability*
**NGS:** *next generation sequencing*
**OMS:** Organización Mundial de la Salud
**PC:** *peritoneal carcinomatosis*
**PIB:** producto interior bruto
**PIK3CA:** fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa
**PREMs:** *patient reported experience measures*
**PROMs:** *patient reported outcome measures*
**PRS:** *polygenic risk scores*
**QT:** quimioterapia
**QRT:** quimio-radioterapia
**SEOM:** Sociedad Española de Oncología
**SG:** supervivencia global

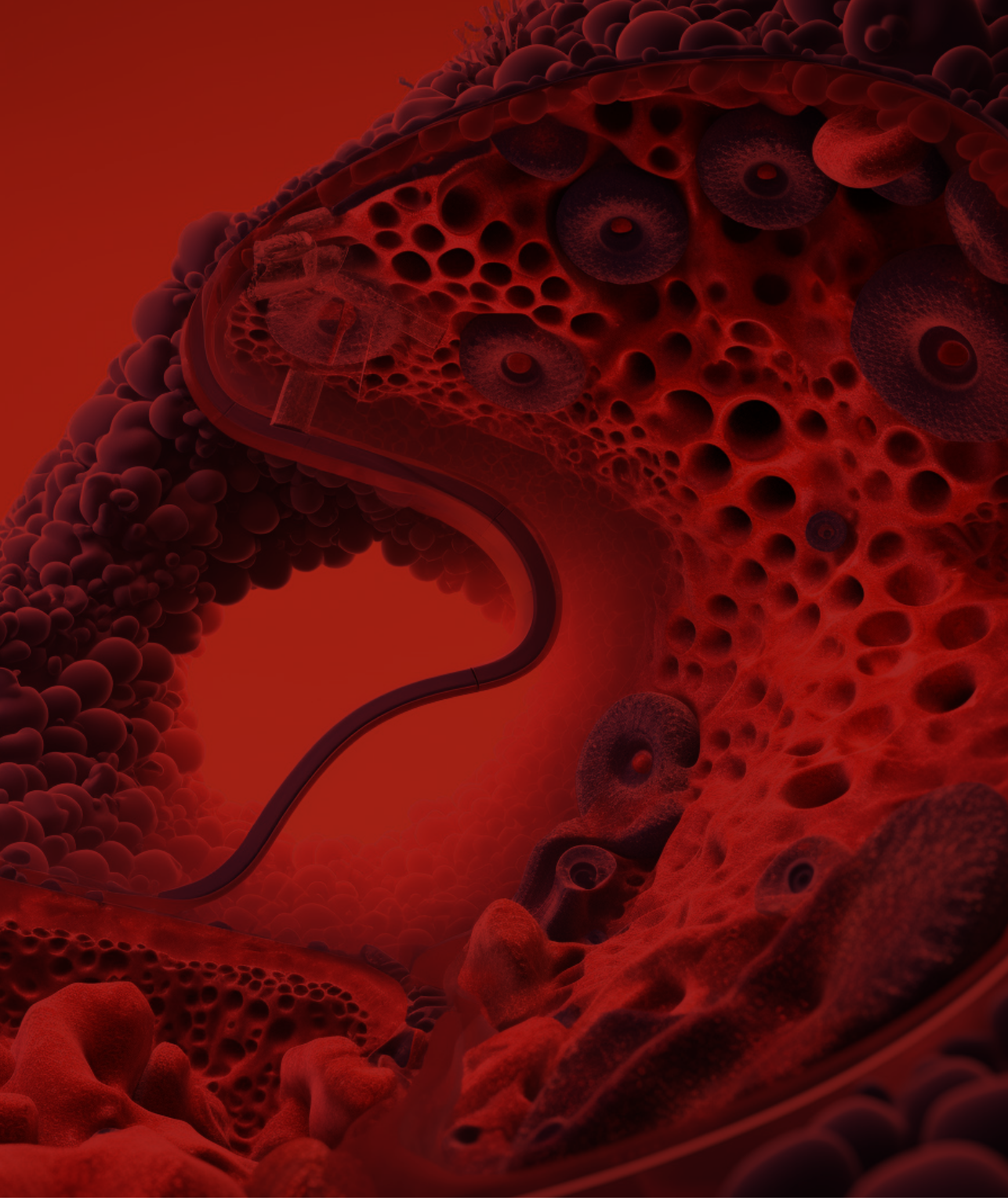
**SIOG:** Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica
**SLE:** supervivencia libre de enfermedad
**SLP:** supervivencia libre de progresión
**SNS:** Sistema Nacional de Salud
**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer
**RT:** radioterapia
**RTK:** receptor de tirosina quinasa
**TAS102:** trifluridina/tipiracilo
**TC:** tomografía computerizada
**TCGA:** The Cancer Genome Atlas Research Network
**TDC:** toma de decisiones compartidas
**TDxd:** trastuzumab-deruxtecan
**Tis:** tumores *in situ*
**TIIC:** *tumor infiltrating immune cells*
**TPS:** *tumor proportion score*
**TR:** tasa de respuesta
**TTP:** *time tumor progression*
**UGE:** unión gastroesofágica
**VEB:** virus Epstein-Barr
**VEB+:** virus Epstein-Barr positivo
**VEGFA:** *vascular endotelial growth factor A*
**VGI:** valoración geriátrica integral
**WASM:** World Association of Sleep Medicine
**WES:** *whole exome sequencing*
**XELOX:** capecitabina y oxaliplatino
**XP:** capecitabina y cisplatino

# LISTADO DE FIGURAS


**FIGURA 1.1.** DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO EN HOMBRES Y MUJERES EN 2020 13
**FIGURA 1.2.** INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO EN LOS 25 PAÍSES DE MAYOR IMPACTO 14
**FIGURA 1.3.** INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA, SEGÚN TIPO DE TUMOR, AMBOS SEXOS 15
**FIGURA 1.4.** TENDENCIAS DE MORTALIDAD DE LAS PRINCIPALES LOCALIZACIONES TUMORALES EN ESPAÑA 16
**FIGURA 1.5.** SUPERVIVENCIA NETA DE LOS PRINCIPALES CÁNCERES EN ESPAÑA Y SU TENDENCIA 17
**FIGURA 3.1.** PROPUESTA DE COMITÉ MULTIDISCIPLINAR EN CÁNCER GÁSTRICO 49
**FIGURA 3.2.** MODELO DE INTERRELACIÓN DE NIVELES ASISTENCIALES EN CÁNCER GÁSTRICO 51
**FIGURA 3.3.** INSTAURACIÓN RECOMENDADA DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS EN ONCOLOGÍA 57


# LISTADO DE TABLAS


**TABLA 2.1.** FACTORES PREDISPONENTES 24
**TABLA 2.2.** SÍNDROMES HEREDITARIOS QUE INCLUYEN CÁNCER GÁSTRICO 25
**TABLA 2.3.** CLASIFICACIÓN DE LAUREN 25
**TABLA 2.4.** SISTEMA TNM 26
**TABLA 3.1.** ROL DEL PACIENTE 55
**TABLA 3.2.** FUENTES PARA LOCALIZAR GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 64
**TABLA 3.3.** NIVELES DE EVIDENCIA SEGÚN ESMO 65
**TABLA 3.4.** GRADOS DE RECOMENDACIÓN SEGÚN ESMO 65
**TABLA 3.5.** INDICADORES DE PROCESO Y RESULTADOS DE LA GPC ICOICSPRAXIS (EDICIÓN 2019) 66
**TABLA 5.1.** CUESTIONARIOS GENÉRICOS PARA LA VALORACIÓN DE LA CVRS 87
**TABLA 5.2.** CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS PARA EVALUAR LA CVRS EN PACIENTES CON CÁNCER 87
**TABLA 5.3.** CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS PARA EVALUAR LA CVRS EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO 88
**TABLA 6.1.** COSTES INCLUIDOS EN LOS ESTUDIOS DEL COSTE DEL CÁNCER GÁSTRICO 98
**TABLA 6.2.** COSTE SANITARIO ANUAL DEL CÁNCER GÁSTRICO SEGÚN CASAMAYOR ET AL (2018) 100
**TABLA 6.3.** ESTUDIOS DEL COSTE DEL CÁNCER GÁSTRICO PARA EUROPA, ESTADOS UNIDOS Y JAPÓN 101
**TABLA 6.4.** RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE EL COSTE SANITARIO DEL CÁNCER GÁSTRICO (EUROS 2022) 103
**TABLA 6.5.** RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE COSTES INDIRECTOS DEL CÁNCER GÁSTRICO (EUROS 2022) 105
**TABLA 8.1.** REGLAS BÁSICAS PARA VALIDAR Y REDUCIR RESISTENCIAS 131
**TABLA 8.2.** IMPORTANCIA DE LA COMUNICACIÓN EN EL ÁMBITO CLÍNICO 133



Fundación Weber

astellas

ÍNDICE