

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ENFOQUES TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA (ADC) DE LA UNIÓN
ESÓFAGOGÁSTRICA (UEG) LOCALMENTE AVANZADO.**

THERAPEUTIC APPROACHES IN PATIENTS WITH
LOCALLY ADVANCED ADENOCARCINOMA (ADC) OF THE
ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION (EGJ).

Autor/a: CLARA LÓPEZ ROSILLO

Director/es: Carlos López López y Ana de Juan Ferré
Sv. Oncología Médica (Hospital Universitario Marqués de
Valdecilla) Departamento Medicina y Psiquiatría (UNICAN)

Santander, 26 de Mayo de 2025

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Epidemiología	5
1.2. Factores de riesgo	5
1.3. Clasificación Siewert.....	5
1.4. Subtipos histológicos	6
1.5. Estadificación.....	6
1.6. Tratamiento.....	7
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
3.1. Tipo de estudio	10
3.2. Criterios de inclusión	10
3.3. Variables recogidas.....	10
3.4. Recogida y análisis de datos. Aspectos éticos.	11
4. RESULTADOS.....	13
4.1. Descripción de la población de estudio	13
4.2. Descripción de las características tumorales	14
4.3. Descripción del tratamiento recibido	14
4.4. Análisis de supervivencia libre de enfermedad (SLE)	15
4.5. Análisis de supervivencia global (SG)	16
5. DISCUSIÓN.....	19
5.1. Características de la población.....	19
5.2. Características histológicas tumorales	20
5.3. Tratamientos recibidos	21
5.4. SLE y SG comparada con ensayos clínicos.....	21
5.5. Impacto de las características de la población en la SLE y SG.	21
5.6. Impacto de las características histológicas del tumor en la SLE y SG. ..	22
5.7. Impacto del tratamiento recibido en la SLE y SG.	22
5.8. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	23
6. CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
AGRADECIMIENTOS.....	26

RESUMEN

El adenocarcinoma de la unión esofagogástrica constituye el quinto cáncer más frecuente y la quinta causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Pese a que su incidencia no es despreciable, en el contexto de enfermedad localmente avanzada, actualmente existe gran controversia sobre el tratamiento adecuado para estos tumores.

En este trabajo se pretenden analizar las diferentes alternativas terapéuticas empleadas en la práctica clínica asistencial en este contexto con el fin de conocer mejor los resultados obtenidos en vida real, eso se realiza a través de una revisión retrospectiva de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado tratados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Los distintos enfoques terapéuticos multimodales habitualmente empleados en el contexto clínico de práctica asistencial en nuestro centro en estos pacientes parecen obtener similares resultados en cuanto a su eficacia y beneficios en supervivencia.

Los pacientes de nuestra cohorte presentan en general características poblacionales similares a las recogidas en los principales ensayos clínicos de referencia, sin embargo, existen algunas diferencias en cuanto a determinadas variables clave como el ECOG basal que, junto con el reducido tamaño de nuestra muestra, podrían justificar tanto unas menores medianas de SLE y SG en comparación con los datos reportados en los ensayos clínicos de registro como en el hecho de no haber podido encontrar factores pronósticos en términos de supervivencia a largo plazo.

Palabras clave: adenocarcinoma de la unión esofagogástrico localmente avanzado, tratamiento, supervivencia, factores pronósticos.

ABSTRACT

Adenocarcinoma of the esophagogastric junction is the fifth most common cancer and the fifth cause of cancer-related mortality worldwide. Although its incidence is not negligible, in the context of locally advanced disease, there is currently considerable controversy regarding the appropriate treatment for these tumors.

This study aims to analyze the different therapeutic alternatives used in clinical practice in order to better understand the results obtained in real-life settings. This is done through a retrospective review of patients diagnosed with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction treated at the Marqués de Valdecilla University Hospital.

The different multimodal therapeutic approaches commonly used in the clinical context of care practice in our center in these patients seem to obtain similar results in terms of their efficacy and survival benefits.

The patients in our cohort generally have population characteristics similar to those reported in the main reference clinical trials, however, there are some differences in certain key variables such as baseline ECOG that, together with the small size of our sample, could justify both lower median DFS and OS compared to the data reported in the registry clinical trials and in the fact that they were unable to find prognostic factors in terms of long-term survival.

Keywords: locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction, treatment, survival, prognostic factors.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología

El adenocarcinoma esofagogástrico es un tumor de origen en el tejido epitelial glandular que recubre este órgano. Esta variante se corresponde con el tipo histológico más frecuente en tumores de localización gástrica y de la unión esofagogástrica, representando el 90% de los mismos. (1)

Hoy en día, esta neoplasia, constituye el quinto cáncer más frecuente en el mundo y la quinta causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Sin embargo, la incidencia de este tumor es ligeramente inferior en España, donde actualmente ocupa el décimo puesto en incidencia y el séptimo lugar en mortalidad por cáncer. (2)

Son además destacables las diferencias existentes en términos de incidencia en función del sexo, siendo así más frecuente en varones que en mujeres. También hay una gran variabilidad de incidencias entre las distintas regiones del mundo, siendo mayores las tasas de aparición en determinadas regiones como Asia oriental, Europa central y del este y Sudamérica, en comparación con otras áreas. (3) En España también es patente cierta variabilidad de incidencia entre regiones, siendo este tipo tumoral más frecuente, por ejemplo, en Galicia y Castilla y León. (1)

1.2. Factores de riesgo

En función de la localización anatómica del tumor vamos a encontrar diferentes factores de riesgo que influyen en su desarrollo. La afectación a nivel antral se correlaciona principalmente con la infección crónica por *H. pylori* y con otros factores como el consumo de alcohol, la ingesta elevada de sal o una dieta pobre en frutas y verduras. En contraposición, los tumores desarrollados a nivel del cuerpo y el fundus se asocian principalmente con el consumo de alcohol y la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) y, más concretamente, en los diagnosticados a nivel de la unión esofagogástrica los factores de riesgo que incrementan la aparición de esta neoplasia maligna son fundamentalmente la obesidad y el reflujo gastroesofágico. (2,4)

1.3. Clasificación Siewert

Históricamente, y aún hoy desde el punto de vista pragmático, para categorizar a las neoplasias de asiento en la unión esofagogástrica se ha utilizado la clasificación Siewert, distinguiéndose así 3 subtipos en función de su localización anatómica:

- Siewert tipo I: tumor cuyo epicentro se encuentra entre 1-5 cm proximalmente a la línea del cardias.
- Siewert tipo II: tumor cuyo epicentro se encuentra entre 1 cm proximal y 2 cm distales a la línea del cardias.
- Siewert tipo III: tumor cuyo epicentro se encuentra entre 2-5 cm distalmente a la línea del cardias.

De este modo, la peculiar localización anatómica de estos tumores hace que teóricamente puedan ser tratados como neoplasias gástricas o como tumores esofágicos, siendo así en principio válidos en estos pacientes los estándares de tratamiento aceptados para ambas neoplasias. Sin embargo, habitualmente en la mayor parte del mundo, la clasificación previamente mencionada orienta a tratar los Siewert tipo I como tumores esofágicos, ya que se encuentran más cercanos a este órgano y los Siewert tipo II y Siewert tipo III como tumores gástricos.

Concretando, en la actualidad se consideran habitualmente tumores de la unión esofagogástrica aquellos que se sitúan 2 cm distal o proximalmente a la unión esofagogástrica anatómica, lo que corresponde con todos los Siewert tipo II y algunos Siewert tipo I. (5)

1.4. Subtipos histológicos

En el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica podemos distinguir dos subtipos histológicos diferentes descritos por Lauren:

- Subtipo intestinal: este subtipo es más frecuente en personas mayores y en zonas geográficas consideradas de alto riesgo de incidencia.
- Subtipo difuso: este subtipo, por el contrario, afecta a pacientes más jóvenes y tiene peor pronóstico que el anterior. (1)

1.5. Estadificación

En cuanto a su estadificación, esta se realiza a través del sistema TNM, lo que nos permite distinguir 4 contextos clínicos con diferentes denominaciones y pronósticos:

- Enfermedad precoz o enfermedad local: tumores pequeños (T1-2), sin afectación ganglionar (N0) ni metastásica (M0).
- Enfermedad localmente avanzada resecable: tumores de mayor tamaño (T2-3) con afectación ganglionar (N1-2), sin metástasis a distancia (M0).
- Enfermedad localmente avanzada irresecable: tumores de mayor extensión que invaden estructuras cercanas (T4a-T4b) con afectación significativa ganglionar, sin metástasis a distancia (M0). Estos tumores generalmente ya no pueden ser resecados mediante cirugía debido a su extensión local o locorregional.
- Metastásicos: tumores que presentan metástasis a distancia (M1). En estos casos las terapias locales de intención radical, como la cirugía, pierden utilidad teórica siendo necesarias otras terapias sistémicas. (6)

Los dos primeros grupos disponen de indicación de tratamiento local y/o sistémico, en ocasiones multimodal, con intención, en principio, curativa mientras que en aquellos casos con enfermedad no resecable y los diseminados el objetivo de las terapias empleadas es habitualmente paliativo.

1.6. Tratamiento

En este trabajo, nos vamos a centrar en los resultados observados en pacientes con adenocarcinomas de la unión esofagogástrica localmente avanzados resecables que, como hemos visto anteriormente, son aquellos tumores que se encuentren 2 cm distal o proximalmente a la unión esofagogástrica, de un tamaño considerable, con afectación ganglionar, pero sin metástasis a distancia.

En relación con lo previamente mencionado, existe actualmente controversia sobre el tratamiento óptimo de estos enfermos. La resección quirúrgica, siempre que sea posible, es el tratamiento de elección. Sin embargo, la mortalidad y las tasas de recurrencia a pesar del tratamiento quirúrgico adecuado continúan siendo aún bastante elevadas. Esto hace que, en este contexto, se estén empleando habitualmente otras terapias locales, como la radioterapia, y sistémicas complementarias dentro de un enfoque multimodal que nos ayude a mejorar estos resultados.

Así, en este escenario clínico de incertidumbre, el principal objetivo de este trabajo es el de analizar las diferentes alternativas terapéuticas empleadas en la práctica clínica asistencial con el fin de conocer mejor los resultados obtenidos en vida real. Estos abordajes comprenden fundamentalmente:

- Quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o perioperatoria
- Radioquimioterapia neoadyuvante, adyuvante o perioperatoria
- Muy recientemente, Inmunoterapia “adyuvante” (Nivolumab)

Todas estas alternativas han demostrado un beneficio clínico significativo en contexto de ensayos clínicos fase III randomizados. Por tanto, el abordaje terapéutico de los enfermos con adenocarcinomas de la unión esofagogástrica implica una actuación multimodal. Actualmente son varias las alternativas de tratamiento aceptadas como válidas en este tipo de pacientes (cirugía, quimiorradioterapia neoadyuvante +/- inmunoterapia o quimioterapia perioperatoria...), no estando claro cuál de estas alternativas es la más beneficiosa.

En este trabajo queremos analizar los resultados de estas diferentes aproximaciones utilizadas en nuestros enfermos y compararlos con los obtenidos y reportados en las poblaciones de los distintos ensayos y series clínicas revisadas. (7-11) Para ello analizaremos los principales resultados clínicos obtenidos en una cohorte de casos con esta patología atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Los ensayos clínicos revisados en este trabajo se describen a continuación:

En el ensayo CROSS se comparan los resultados obtenidos entre pacientes que reciben quimiorradioterapia neoadyuvante (quimioterapia con carboplatino y paclitaxel y radioterapia 41,46 Gy en 23 fracciones) y cirugía posterior, frente a pacientes que únicamente son tratados mediante cirugía. La asociación de quimiorradioterapia permitió una mejora de la supervivencia libre de enfermedad, con una mediana de supervivencia de 48,6 meses frente a 24 meses y de la supervivencia global, con una mediana de 43,2 meses frente a 27,1 meses. (8)

En el ensayo CLASSIC se comparan los resultados obtenidos entre pacientes que reciben quimioterapia adyuvante con capecitabina y oxiplatino junto con cirugía, frente a pacientes que únicamente reciben cirugía. En el primer grupo de pacientes se observó una mejora tanto de la supervivencia libre de enfermedad (68% frente a 53%), como de la supervivencia global (78% frente a 69%). (7)

En el ensayo MAGIC se comparan los resultados obtenidos entre pacientes que reciben quimioterapia perioperatoria con epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo junto con cirugía, frente a pacientes que únicamente fueron tratados mediante cirugía. En los pacientes que recibieron quimioterapia hubo una mejora de la supervivencia a los 5 años (36% frente a 23%). (10)

Por último, en el ensayo del grupo. Alemán AIO con el esquema FLOT se compararon dos grupos de pacientes que recibieron distintas pautas de quimioterapia perioperatoria, recibiendo el grupo control epirrubicina, cisplatino, fluorouracilo y capecitabina, y el grupo experimental docetaxel, oxiplatino, leucovorina y fluorouracilo (FLOT). Se observó una mejora de la supervivencia, con una mediana de supervivencia de 50 meses frente a 35 meses. (9)

2. OBJETIVOS

En este trabajo, nos hemos centrado en analizar las distintas alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado resecable. Para ello examinaremos los resultados obtenidos en una cohorte de pacientes con dicho diagnóstico procedentes de la práctica clínica asistencial del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Así pues, los principales objetivos de nuestro estudio son:

1) Objetivos primarios:

- a. Describir las principales características de la población con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado que recibe tratamiento en nuestro centro hospitalario.
- b. Analizar y comparar entre sí, los datos sobre la eficacia y seguridad de las diferentes alternativas terapéuticas empleadas en nuestro contexto.

2) Objetivos secundarios:

- a. Explorar la existencia potencial de subpoblaciones con diferente pronóstico o evolución clínica y tratar de identificar factores que sean capaces de identificarlas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

El tipo de estudio utilizado en este trabajo es un estudio observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado tratados en el HUMV en el periodo comprendido entre 2018 y 2022.

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva a través de distintas bases de datos, principalmente PubMed, y otras páginas web como UpToDate o la Sociedad Española de Oncología, centrándonos en artículos científicos, ensayos clínicos y artículos basados en casos de pacientes. Posteriormente los resultados de nuestro estudio se compararán con estos artículos.

Una vez terminada la búsqueda de información y la revisión de los artículos encontrados, se obtuvo a partir de un registro asistencial propio un listado de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de unión esofagogástrica durante el periodo anteriormente mencionado.

3.2. Criterios de inclusión

Del listado obtenido se procedió a la selección de aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión establecidos, es decir, pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado, tratados con alguna de las modalidades terapéuticas consideradas estándar para estos casos en el HUMV dentro del periodo de estudio analizado y con información suficiente disponible, acerca de su tratamiento y posterior seguimiento en la historia clínica electrónica.

3.3. Variables recogidas

Datos sobre la población:

- Sexo (mujer/hombre)
- Fecha de nacimiento
- Raza
- Fecha de diagnóstico
- Edad al inicio del tratamiento
- Consumo de tabaco
- Consumo de alcohol
- Comorbilidades (DM, HTA, obesidad, ERGE)
- Fallecimiento
- Fecha de fallecimiento
- Causa de fallecimiento

Datos relacionados con el tumor:

- Variante histológica
- Grado histológico
- Presencia de células en anillo de sello

- Afectación ganglionar
- ECOG

Datos del tratamiento recibido:

- Tratamiento realizado
- Fecha de inicio de tratamiento
- Repuesta al tratamiento: RECIST
 - Respuesta completa (RC): desaparición completa de todas las lesiones diana.
 - Respuesta parcial (PR): disminución de al menos el 30% del diámetro de las lesiones diana.
 - Progresión (PE): aumento de al menos el 20% y/o 5mm de valores absolutos de diámetro de las lesiones diana respecto a la menor suma obtenida durante el seguimiento o aparición de nuevas lesiones.
 - Enfermedad estable (EE): no cumple criterios anteriores.
- Existencia de recaída
- Fecha de recaída
- Tratamiento realizado durante la recaída
- Presencia de efectos secundarios y necesidad de abandonar tratamiento por ellos.

3.4. Recogida y análisis de datos. Aspectos éticos.

Los datos clínicos han sido obtenidos de forma retrospectiva a partir del historial médico de los pacientes seleccionados a través del programa corporativo del HUMV (visor ALTAMIRA), utilizando notas clínicas de evolución, informes médicos de alta o de consulta, resultados radiológicos y de laboratorio, entre otros.

Se diseñó una base de datos específica mediante el programa informático SPSS, recogiendo 27 variables diferentes por cada caso, enumeradas previamente, consideradas relevantes en base a la revisión de los principales ensayos clínicos realizada anteriormente. Los datos se analizaron con el paquete estadístico IBM, SPSS Statistics (v25.0). Todos los datos fueron presentados mediante estadística descriptiva adecuada (media, desviación estándar, mediana, cuartiles, mínimo y máximo para variables continuas; frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas).

Los parámetros basados en la respuesta objetiva se midieron de acuerdo con los estándares de la práctica clínica diaria (RECIST v1.1.)

En los análisis de supervivencia, se empleó el método de Kaplan-Meier (K-M) para describir la mediana y sus intervalos de cuartiles asociados de los criterios de valoración de tiempo hasta el evento: supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Las variables de tiempo hasta el evento se expresaron acompañadas de los respectivos cuartiles, mínimo y máximo, e intervalos de confianza del 95%.

En el análisis comparativo univariante en busca de potenciales factores o variables pronósticas en términos de SLE y SG, se aplica el test de Log-Rank. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Como ya se ha mencionado, el almacenamiento de la información clínica y su posterior análisis estadístico se ha realizado con datos anonimizados mediante la utilización del programa informático SPSS. En este sentido, los datos obtenidos serán volcados a una base de datos, que no incluirá señas o datos identificativos. La realización de este trabajo no supondrá en ningún caso la modificación o eliminación de información de la base de datos del hospital, así como, tampoco el contacto directo con los pacientes. La exposición y presentación final de los resultados contendrá información agregada de los enfermos incluidos en la cohorte y en ningún caso aparecerá ningún identificador que permita localizar de forma individualizada cada caso.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, y siguiendo la Ley de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Personales y garantía de los derechos digitales); no se va a solicitar el consentimiento de las pacientes ni de sus familiares para la consulta de las historias clínicas, por no considerarse necesario en estos casos.

Antes de proceder a la revisión de la información clínica de los casos incluidos en este estudio, se obtuvo la aprobación correspondiente por parte del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos y Productos Sanitarios de Cantabria (CEIm), dictamen que se adjunta en este documento como Anexo 1.

4. RESULTADOS

Para desarrollar este trabajo se han analizado inicialmente las historias clínicas de 194 enfermos de nuestro centro, de todos ellos hemos conseguido obtener finalmente, una cohorte de 92 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de unión esofagogástrica localmente avanzado que cumpliesen los criterios preestablecidos para nuestro trabajo. Se han descartado el resto de los casos principalmente por presentar adenocarcinomas de otras localizaciones no correspondientes a la unión esofagogástrica o existir finalmente en ese momento enfermedad no resecable o diseminada (M1), por producirse el diagnóstico inicial anteriormente al periodo analizado en el protocolo o por tratarse de pacientes en los que, a pesar de haber sido diagnosticados de un adenocarcinoma de unión esofagogástrica localmente avanzado, generalmente por su condición o en ocasiones incluso por decisión personal, se hubiese desestimado tratamiento activo y únicamente hubiesen recibido un manejo puramente sintomático.

4.1. Descripción de la población de estudio

En la población estudiada la edad media al diagnóstico de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica localmente avanzado es de 70 años, con una edad máxima al diagnóstico de 92 años y una edad mínima de 32 años. De los 92 pacientes analizados 61 (66,3%) de ellos tenían más de 75 años en el momento de diagnóstico inicial.

Existe un predominio del sexo masculino correspondiendo con 62 (67,4%) de los pacientes diagnosticados, siendo por tanto los 30 restante mujeres (32,6%).

Todos los pacientes analizados eran de raza caucásica ya que esta característica es la más frecuente en nuestra zona geográfica.

En la siguiente tabla se recogen los principales datos relacionados con los factores de riesgo cardiovascular y los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del tumor en la población estudiada (Tabla 1).

N = 92	Frecuencia	Porcentaje
Consumo de tabaco		
No fumador	45	48,9%
Fumador	14	15,2%
Exfumador	33	35,9%
Consumo de alcohol		
No consumo	65	70,7%
Consumo	20	21,7%
Exconsumo	7	7,6%
Diabetes mellitus (DM)		
No DM	61	66,3%
DM	31	33,7%

Hipertensión arterial (HTA)		
No HTA	35	38%
HTA	57	62%
Obesidad		
No obesidad	87	94,6%
Obesidad	4	4,3%
Sobrepeso	1	1,1%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)		
No ERGE	87	94,56
ERGE	5	5,4%

Tabla 1: Factores de riesgo

De los pacientes analizados, 41 de ellos (55,4%) presentaban un estadio III y 51 (44,6%) un estadio II.

El estado funcional de los pacientes estudiados ha sido recogido a través de la escala ECOG. Se observó que 21 (31,8%) de los enfermos presentaban ECOG 0, 34 (51,5%) ECOG 1, ocho (12,1%) ECOG 2 y tres (4,3%) ECOG 3. No se dispone de esta información en 26 casos de la serie.

4.2. Descripción de las características tumorales

En la siguiente tabla se recogen los datos relacionados con la histología del tumor (Tabla 2).

	Frecuencia	Porcentaje
Variante histológica (N=72)		
Intestinal	45	62,5%
Difuso	25	34,7%
Mixto	2	2,8%
Grado de diferenciación histológica (N=81)		
G1	12	14,8%
G2	26	32,1%
G3	43	53,1%
Células en anillo de sello (N=90)		
No	59	65,6%
Si	31	33,4%

Tabla 2: Histología tumoral

4.3. Descripción del tratamiento recibido

En la siguiente tabla se recogen los datos relacionados con los distintos tratamientos recibidos en los pacientes de la población analizada (Tabla 3).

N=92	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento recibido		
QT adyuvante	7	7,6%
QT neoadyuvante/ perioperatoria	41	44,6%
QT-RT neoadyuvante	6	6,5%
QT-RT definitiva	1	1,1%
QT-RT adyuvante	14	15,2%
Solo IQ	23	25%

Tabla 3: Tratamientos

De los pacientes que recibieron tratamiento, cuatro de ellos (5,1%) abandonó el tratamiento por toxicidad asociada con el mismo.

4.4. Análisis de supervivencia libre de enfermedad (SLE)

En el momento de nuestro análisis, 50 de los pacientes (62,5%) de la población analizada habían presentado una recaída de la enfermedad, de los cuales, únicamente 31 (63,3%) recibieron tratamiento para la misma. De los pacientes que recibieron tratamiento, tres (10,7%) fueron sometidos a una nueva cirugía, uno de ellos (3,6%) recibió inmunoterapia y los 24 restantes (85,7%) recibieron terapia sistémica.

La mediana de tiempo hasta dicha recaída, lo que denominamos SLE, fue de 22,2 meses, siendo el intervalo de confianza del 95% (17,8 - 26,7).

La curva de supervivencia correspondiente a la SLE la encontramos como material complementario (Figura 1S).

La siguiente tabla recoge los resultados del análisis univariante en función de las principales variables de relevancia clínica recogidas en nuestra población de pacientes (Tabla 4).

COVARIABLE	VALORES	LOG-RANK		
		Estimación mediana SLE(meses)	IC 95%	p
Características de la población				
Edad al diagnóstico	> 75 años	22,3	16,5 - 28	0,768
	< 75 años	22,8	10,6 - 35	
Sexo	Mujer	25,5	22,3 - 28,6	0,576
	Hombre	19,9	14,2 - 25,6	
Estadio	Estadio II	25,8	19,1 - 32,4	0,189
	Estadio III	18,6	12,8 - 24,4	

Consumo de tabaco	No fumador	26,6	19,9 – 33,3	0,05
	(Ex)-Fumador Activo	18,7	15,9 – 21,4	
Consumo de alcohol	No consumo	23,7	16,8 – 30,6	0,506
	(Ex)-Consumo Activo	22,1	16,8 – 27,4	
Diabetes Mellitus	No DM	25,8	15,1 – 36,4	0,423
	Si DM	21,1	15,6 – 26,5	
HTA	No HTA	20,1	16,2 – 23,9	0,569
	Si HTA	23,7	17,2 – 30,2	
Obesidad	No obesidad	22,3	17,2 – 27,3	0,964
	Sobrepeso/Obesidad	25,5	0 – 52,7	
ERGE	No ERGE	22,5	18,1 – 26,9	0,620
	Si ERGE	12,4	4,2 – 20,5	
ECOG	ECOG 0-1	19,9	15,8 – 23,9	0,715
	ECOG 2-3	23,7	19,3 – 28,1	
Características histológicas del tumor				
Variante histológica	Intestinal	21,1	15,1 – 27	0,363
	Difuso o Mixto	20,1	10,5 – 29,6	
Grado de diferenciación	G1	26,6	15,9 – 37,4	0,161
	G2-3	22,1	17 – 27,3	
Presencia de células en anillo de sello	No	22,8	15,1 – 30,5	0,541
	Si	22,1	15,9 – 28,3	
Abordaje terapéutico				
Tratamiento recibido al debut	Adyuvancia (QT/QT-RT)	21,1	1,4 – 40,7	0,805
	Neoadyuvancia (QT/QT-RT)	20,1	15,6 – 24,5	
	Tto “Subóptimo” (IQ/QT/RT)	26,6	19,9 – 33,3	

Tabla 4: Análisis de supervivencia libre de enfermedad

4.5. Análisis de supervivencia global (SG)

De los 92 pacientes analizados en este estudio, se perdió el seguimiento en ocho de ellos. De los 84 pacientes restantes, en el momento de nuestro análisis, habían fallecido 57 de ellos (67,85%).

La mediana de supervivencia es de 26,5 meses con un IC 95% (21,3 – 31,6).

La curva de supervivencia correspondiente a la SG la encontramos como material complementario (Figura 2S).

La siguiente tabla recoge los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia global del análisis univariante en función de las principales variables de relevancia clínica recogidas en nuestra población de pacientes (Tabla 5).

COVARIABLE	VALORES	LOG-RANK		
		Estimación mediana SG(meses)	IC 95%	p
Características de la población				
Edad al diagnóstico	> 75 años	29,9	23,9 – 35,9	0,194
	< 75 años	23,4	17 – 29,8	
Sexo	Mujer	27,3	24,1 – 30,5	0,613
	Hombre	24,7	17,7 – 31,8	
Estadio	Estadio II	30,9	21,2 – 40,5	0,084
	Estadio III	23,3	17,8 – 28,8	
Consumo de tabaco	No fumador	27,7	22,6 – 32,8	0,319
	(Ex)-Fumador Activo	24,2	17,5 – 31	
Consumo de alcohol	No consumo	27,7	21,4 – 33,9	0,894
	(Ex)-Consumo Activo	24,2	21,9 – 26,6	
Diabetes Mellitus	No DM	28,5	23,7 – 33,3	0,422
	Si DM	24	22,1 – 25,8	
HTA	No HTA	28,5	20,6 – 36,5	0,950
	Si HTA	24,7	20,2 – 29,3	
Obesidad	No obesidad	27,3	21,6 – 33	0,493
	Sobrepeso/Obesidad	25,5	0 – 18	
ERGE	No ERGE	27,7	22,2 – 33,1	0,096
	Si ERGE	14	0 – 35,6	
ECOG	ECOG 0-1	29,9	18 – 41,8	0,312
	ECOG 2-3	24,7	23,3 – 26,2	
Características histológicas del tumor				
Variante histológica	Intestinal	27,3	21 – 33,6	0,462
	Difuso o Mixto	18,3	8 – 28,6	
Grado de diferenciación	G1	30,4	29,4 – 31,4	0,175
	G2-3	30,4	21,9 – 38,9	
Presencia de células en anillo de sello	No	28,5	22,5 – 34,5	0,808
	Si	24,1	21,9 – 26,3	
Datos relacionados con el tratamiento				
Tratamiento recibido	Adyuvancia (QT/QT-RT)	34,9	17,1 – 52,9	0,085
	Neoadyuvancia (QT/QT-RT)	25,7	16,3 – 35,1	
	Tto “Subóptimo” (IQ/QT/RT)	24,1	15,6 – 32,7	
Abordaje terapéutico	Multimodal (IQ+QT/RT)	29,9	22,7 – 37,1	0,33
	Subóptimo (IQ o QT/RT)	24,1	15,5 – 32,7	

Tratamiento para la recaída	No	22,9	18,3 – 27,4	0,613
	Si	18,7	11,3 – 26,1	
Tratamiento recibido para la recaída	Cirugía	28,5	21,7 - 35,4	0,033
	QT	18,7	8 – 29,4	
	Inmunoterapia	11,8		

Tabla 5: Análisis de supervivencia global

5. DISCUSIÓN

Actualmente, no existe una indicación clara sobre cuál sería el tratamiento más adecuado para los pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado, siendo admitidas como estándares hoy en día distintas estrategias terapéuticas para su tratamiento.

En este trabajo se han revisado las historias clínicas de 194 pacientes, de todos ellos, se ha conseguido una cohorte de 92 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de unión esofagogástrica localmente avanzado, la cual ha sido el centro de nuestro análisis estadístico.

A partir de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, en este apartado se ha realizado una comparación crítica de los mismos con los estudios fase III elegidos como referencia.

5.1. Características de la población

La principal diferencia que encontramos entre la población estudiada en nuestro hospital y la incluida en los ensayos clínicos de referencia, es que todos los pacientes de nuestra cohorte presentaban tumores únicamente localizados en la unión esofagogástrica, mientras que en los ensayos comparativos se incluyen pacientes con tumores de otras localizaciones como gástricos en los estudios CLASSIC o FLOT o esofágicos en el estudio CROSS. Por tanto, en estos estudios, el número de tumores de la unión esofagogástrica estudiados fue menor, correspondiendo con un 24% de los tumores estudiados en el ensayo CROSS, un 2,3% en el ensayo CLASSIC y un 56% en el ensayo FLOT. (7-9)

En la población estudiada en nuestro hospital, la edad media al diagnóstico fue de 70 años, siendo la mayoría de ellos hombres (67,4 %) y una minoría de mujeres (32,6 %). Estos resultados son semejantes a los observados en los ensayos revisados, a excepción del estudio CLASSIC donde el 74% de los pacientes presentaban menos de 65 años. (7-10)

En nuestra población todos los pacientes estudiados eran de raza caucásica, ya que es la raza predominante en la zona geográfica en la que nos encontramos. En contraste, en el ensayo CLASSIC los pacientes estudiados eran de raza asiática, originarios de China, Corea del sur y Taiwán, donde este tumor presenta una mayor incidencia. Esta diferencia racial podría ser relevante, justificándose quizás así, al menos en parte, algunas diferencias entre los resultados de eficacia obtenidos en nuestro análisis comparándose con este estudio. (7)

De los sujetos estudiados en nuestra cohorte, únicamente un pequeño porcentaje de ellos presenta obesidad (4,3%) o enfermedad por reflujo gastroesofágico (5,4%), que son los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de este tumor. En los distintos estudios a comparar, no se han encontrado reflejados datos sobre estos factores de riesgo.

Además, en nuestra población hemos recogido algunos factores de riesgo o comorbilidades no directamente relacionados con el adenocarcinoma de la

unión esofagogástrica (tabaquismo, consumo de alcohol, DM e HTA), estas variables no se han recogido en los estudios comparativos. A pesar de ello, podemos decir que los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los que se encuentran en las poblaciones de occidente.

De los pacientes examinados en nuestra cohorte, el 55,4% presentaban un estadio III y el 44,6% un estadio II, esto es bastante similar a lo recogido por el ensayo CLASSIC, en el cual el 50,3% de los pacientes estudiados presentaban un estadio III y el 49,7% restante un estadio II. (7)

El estado funcional de los pacientes ha sido recogido a través de la escala ECOG, este parámetro ha resultado difícil de encontrar en las historias clínicas, ya que no siempre es recogido, por lo que solo hemos podido obtener datos sobre el 66 de los 92 pacientes estudiados (71,73%). Más de la mitad de ellos presentaban un ECOG 1 (51,5%), seguido de un 31,8% de los pacientes que presentaban ECOG 0. Esto se diferencia con el estudio FLOT donde la mayoría de los pacientes estudiados presentaban ECOG 0 (69,83%). Teniendo en cuenta estos datos, nuestros enfermos parecen presentar un estado funcional peor que los pacientes de otros estudios, lo que podría tener relevancia en la supervivencia de los mismos. (9)

5.2. Características histológicas tumorales

En la población estudiada todos los tumores esofagogástricos analizados eran adenocarcinomas ya que es el que nos interesa, mientras que en el resto de los estudios a comparar se incluían también otros tipos histológicos. (6-9).

El subtipo histológico más frecuente en nuestra población fue el subtipo intestinal de Lauren (62,5%), esto coincide con datos del estudio FLOT donde el subtipo intestinal también era el más frecuente (45%). (9)

En más de la mitad de los pacientes (53,1%), correspondían con un grado de diferenciación histológica G3, es decir, el tumor estaba pobremente diferenciado; seguido de un 32,1% de los pacientes con tumores moderadamente diferenciados (G2) y únicamente un 14,8% bien diferenciados (G1). Esto también es equiparable a los datos encontrados en los estudios de referencia donde en el estudio FLOT el 50% de los tumores eran G3 (9) y en el estudio CLASSIC el 67,82% eran G3 o G4. (7)

En nuestra población el 33,4% de los tumores presentaban células en anillo de sello. Resultados muy similares se observaron en los estudios comparativos, encontrando en el estudio FLOT un 28% de tumores que presentaban células en anillo de sello. (7)

A la luz de los aspectos previamente analizados, podemos concluir que, en este caso, nuestra serie de casos presenta, en términos generales, características comparables a las observadas en otros estudios o ensayos previamente publicados.

5.3. Tratamientos recibidos

En la población estudiada el tratamiento recibido con mayor frecuencia fue quimioterapia neoadyuvante o perioperatoria (44,6%).

Para simplificar, en el análisis de factores pronósticos, hemos agrupado los tratamientos en función de si son adyuvantes (quimioterapia o quimiorradioterapia), neoadyuvantes (quimioterapia o quimiorradioterapia) o si el tratamiento se podía considerar “subóptimo” ya sea porque únicamente han sido tratados con intervención quirúrgica o con quimioterapia o radioterapia definitiva. Al agruparlos el tratamiento realizado con mayor frecuencia continúa siendo el tratamiento neoadyuvante (51,1%), lo que sería comparable con el estudio CROSS o MAGIC donde se realiza quimiorradioterapia neoadyuvante y quimioterapia perioperatoria respectivamente (8,10). Seguido de un 26,1% de pacientes sometidos a tratamiento subóptimo, y seguido muy de cerca un 22,8% de pacientes con tratamiento adyuvante.

5.4. SLE y SG comparada con ensayos clínicos

En el análisis realizado en nuestro hospital encontramos medianas tanto de SLE como de SG menores que las observadas en los ensayos clínicos de referencia, esto podría ser debido a que nuestra población está menos seleccionada o a que en general presentaban un estado funcional ligeramente peor que los pacientes incluidos en otros estudios.

En nuestro caso, la mediana de SLE fue de 22,2 meses, mientras que en el estudio CROSS encontramos una mediana de SLE de 16,2 meses en el grupo de pacientes tratados únicamente con cirugía y de 37,7 meses en el grupo que recibió quimiorradioterapia neoadyuvante (8). Resultados similares encontramos en el estudio FLOT donde la mediana de SLE en los pacientes que recibieron quimioterapia con ECF/ECX fue de 18 meses y en los que recibieron quimioterapia con FLOT de 30 meses (9).

En cuanto a la SG, la mediana para nuestra población fue de 26,5 meses mientras que en el estudio CROSS la mediana de SG para el grupo de pacientes tratados únicamente con cirugía fue de 24 meses y en el grupo que recibió quimiorradioterapia neoadyuvante de 48,6 meses (8). En el estudio FLOT la mediana de SG en los pacientes que recibieron quimioterapia con ECF/ECX fue de 35 meses y en los que recibieron quimioterapia con FLOT de 50 meses (9).

5.5. Impacto de las características de la población en la SLE y SG.

A nivel de la SLE, de todas las variables analizadas para la población estudiada, únicamente se obtiene un resultado estadísticamente significativo, correspondiente con el consumo de tabaco, lo que refleja que los pacientes no fumadores presentarán, a priori, una SLE superior que aquellos pacientes fumadores activos o exfumadores, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 26,6 meses frente a 18,7 meses.

Respecto a la SG, de todos los datos recogidos sobre las características de la población, no se ha observado ninguna variable que influya de manera significativa en la supervivencia global de los pacientes.

A pesar de no encontrarse significación estadística, pudiendo ser esto debido a la reducida muestra de nuestro análisis, podemos observar que los pacientes que presentan un estado funcional recogido en la escala ECOG como 0-1 presentan, en principio, una SG ligeramente superior que aquellos pacientes con ECOG 2 o mayor, siendo estas de 29,9 y 24,7 meses respectivamente.

Es destacable que a pesar de que la ERGE es uno de los factores de riesgo clásicamente asociados al adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, en nuestra muestra únicamente cinco de los pacientes la padecían, por lo tanto, el número de pacientes es muy reducido como para poder alcanzar significación estadística en el análisis realizado posteriormente. A pesar de ello, podemos observar mejor SLE y SG en aquellos pacientes sin ERGE, con unas medianas de SLE de 22,5 meses en pacientes con ERGE frente a 12,4 meses en los pacientes sin ERGE, y de SG de 27,7 meses en pacientes con esta condición frente a 14 meses en aquellos que no la presentaban.

Si bien tampoco se obtiene significación estadística respecto a el estadio tumoral, podemos observar diferencias numéricas en la supervivencia de estos pacientes, de manera que aquellos con un estadio II presentarían una mayor supervivencia tanto libre de enfermedad como global, observándose medianas de SLE de 25,8 meses en estadio II y 18,7 meses en estadio III y medianas de SG de 30,9 meses en estadio II y 23,3 meses en estadio III.

5.6. Impacto de las características histológicas del tumor en la SLE y SG.

Tanto respecto a la SLE, como respecto a la SG no se han observado que existan diferencias significativas entre los diferentes tipos histológicos, entre los diferentes grados histológicos ni tampoco diferencias en función de si presentan células en anillo de sello o no, esto podría ser debido al pequeño tamaño muestral de nuestro estudio.

Aun así, podemos observar cierta diferencia entre las medianas de SLE en función del grado de diferenciación histológicas, siendo estas de 26,6 meses en G1 y 22,1 meses en G2 o G3, de manera que los tumores bien diferenciados parecen tener una SLE superior.

También evidenciamos cierta diferencia en SG en relación con el subtipo histológico tumoral, siendo el subtipo intestinal el que parece presentar una mayor supervivencia con una mediana de 27,3 meses frente a los 18,3 meses del subtipo difuso o mixto.

5.7. Impacto del tratamiento recibido en la SLE y SG.

En relación con la SLE, no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos recibidos al debut de la enfermedad, en contraposición a los resultados obtenidos en otros estudios a comparar como el ensayo

CLASSIC donde se observó una mejora de la SLE al utilizar quimioterapia adyuvante frente a solo cirugía (7), el ensayo CROSS donde se observó una mejora de la SLE con el uso de quimiorradioterapia neoadyuvante frente a solo cirugía (8) o el ensayo FLOT donde se observó una mejora de la SLE en los pacientes que recibieron quimioterapia con FLOT frente a quimioterapia con ECF/ECX (9).

Tampoco se han observado diferencias significativas en la SG en función del tratamiento recibido. Esto nos hace pensar que la SG de nuestros pacientes ha sido similar independientemente del tratamiento que se ha realizado al debut de la enfermedad. Todos estos resultados no significativos pueden encontrarse como consecuencia del escaso número de pacientes incluidos en nuestro estudio. Aun así, podemos observar cierta diferencia en la SG de los pacientes en función de su tratamiento, de manera que aquellos que recibieron adyuvancia presentaron una mejora de la SG, presentando una mediana de 34,9 meses frente 25,7 meses en pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante y 24,1 en los que recibieron tratamiento subóptimo.

Con respecto a la SG entre los pacientes que sufrieron una recaída y recibieron tratamiento para la misma, se ha visto que existen diferencias significativas en la supervivencia en función del tratamiento que se les realizó, de manera que parece ser que aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía presentaron mayor supervivencia, presentando una mediana de supervivencia de 28,5 meses frente a 18,7 meses en aquellos que recibieron quimioterapia y 11,8 meses en los que fueron tratados con inmunoterapia. Esto apoya, en principio, el empleo de una eventual cirugía de rescate a la recaída en casos seleccionados en los que sea posible extirpar toda en la enfermedad. Este último concepto ya ha sido también sugerido recientemente en base a los resultados de otros grupos. (3,12)

5.8. Limitaciones y fortalezas del estudio

En este estudio la principal limitación encontrada es reducido tamaño de la muestra (N=92), lo que puede interferir a la hora de lograr alcanzar una potencia estadística adecuada para poder detectar diferencias significativas en algunos de los aspectos potencialmente interesantes analizados. Esta circunstancia podría estar detrás de lo previamente reportado en relación con los resultados observados en cuanto al potencial valor pronóstico de ciertas variables “clásicas” apoyadas por otros grupos de investigadores (ECOG, estadio tumoral, grado de diferenciación o abordaje multimodal de tratamiento, entre otros).

Otra limitación relevante es que, al tratarse de un estudio retrospectivo, existen restricciones en cuanto a la precisión con la que se ha recogido cierta información en las historias clínicas, como por ejemplo el estado funcional del paciente o los efectos secundarios del tratamiento recibido, pudiendo existir por tanto en este trabajo sesgos como el sesgo de información o de disponibilidad de datos.

Por el contrario, no se espera que exista sesgo de selección ya que el listado de pacientes fue obtenido de los datos de un registro asistencial propio de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma esofagogástrico. Además,

aunque han existido pérdidas de seguimiento en algunos de los pacientes estudiados, sin embargo, el número de pérdidas ha sido mínimo siendo el motivo principal de la misma el traslado a otra comunidad autónoma.

6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica localmente avanzado tratados en el HUMV presentan, en términos generales, características poblacionales comparables a las descritas en los ensayos clínicos de referencia. No obstante, observamos algunas diferencias, estando nuestra población menos seleccionada y presentando un estado funcional algo peor que las poblaciones a comparar.
2. En general, el beneficio sobre la supervivencia obtenido, teniendo en cuenta los resultados reportados en los principales ensayos clínicos, son ligeramente menores.
3. En nuestro estudio no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la SLE o SG entre las diferentes alternativas terapéuticas utilizadas en la práctica clínica de nuestro hospital, obteniéndose resultados similares entre todas ellos.
4. A la vista de nuestros datos, la cirugía de rescate tras recaída quizás podría ser beneficiosa en pacientes seleccionados.
5. En nuestro estudio hemos observado que aquellos pacientes no fumadores presentarán una SLE mayor. A pesar de no tener significación estadística, también consideramos relevante el estadio tumoral, presentando mayor supervivencia aquellos en estadio II y el estado funcional, donde alcanzarán mayor supervivencia aquellos con ECOG 0-1. Aunque tampoco se ha conseguido significación estadística, también presentarán mayor supervivencia los tumores mejor diferenciados y el subtipo intestinal.
6. En cualquier caso, a la vista de lo anterior, serían precisos datos y análisis de series más amplias y con un mayor seguimiento para poder confirmar definitivamente muchos de estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janjigian, Y. Y., Shitara, K., Moehler, M., et al. (2021). First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 398(10294), 27–40.
2. Rivera, F., Longo, F., Martín Richard, M., Richart, P., Alsina, M., et al (2024). SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clinical and Translational Oncology*.
3. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., et al (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 33(10), 1005–1020.
4. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., et al. (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 33(10), 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
5. Escrig Sos, J., Gómez Quiles, L., & Maiocchi, K. (2019). The 8th edition of the AJCC-TNM classification: New contributions to the staging of esophagogastric junction cancer. *Cirugia Espanola*, 97(8), 432–437.
6. Edge, S. B. (2010). *AJCC cancer staging manual*. Springer.
7. Noh, S. H., Park, S. R., Yang, H. K., Chung, H. C., Chung, I. J., et al. (2014). Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 15(12), 1389–1396.
8. Shapiro, J., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C. C. M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., et al. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 16(9), 1090–1098.
9. Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., et al. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393(10184), 1948–1957.
10. Choi, A. H., Kim, J., & Chao, J. (2015). Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 21, Issue 24, pp. 7343–7348). WJG Press.
11. Shah, M. A., Bennouna, J., Doi, T., Shen, L., Kato, K., et al. (2021). KEYNOTE-975 study design: A Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma. *Future Oncology*, 17(10), 1143–1153.
12. Sanz Álvarez, L., Turienzo Santos, E., Rodicio Miravalles et al. (2019). Evidencia en seguimiento y pronóstico del cáncer de unión esofagogástrica. *Cirugia Española*, 97(8), 465–469.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar a mi tutor, el Dr. Carlos López y a la Dra. Ana de Juan Ferré por guiarme, ayudarme y ofrecerme las herramientas necesarias para la realización de este trabajo.

A mis padres y mi hermana por confiar en mí en todo momento, incluso cuando yo no lo hacía. Por su amor y apoyo incondicional y por enseñarme a luchar por conseguir todo lo que quieres, porque los sueños con esfuerzo se cumplen.

A mis abuelos, porque aunque no podáis ver lo que he conseguido, esto también es por vosotros.

A mis amigas, por estar siempre ahí y hacerme la vida más feliz.

A Pablo, por estar a mi lado siempre y ayudarme a sacar mi mejor versión.

A Santander, por darme la oportunidad de estudiar esta carrera tan bonita y poder dedicarme a lo que siempre he querido.

Y, por último, a mí misma, porque a pesar de que a veces no ha sido fácil, siempre he seguido adelante. La yo de hace unos años estaría muy orgullosa de mí y de todo en lo que me he convertido.

MATERIAL COMPLEMENTARIO Y ANEXOS

Se muestra en la figura 1S y la figura 2S la representación gráfica de aspectos relativos de la evolución a largo plazo de los pacientes.

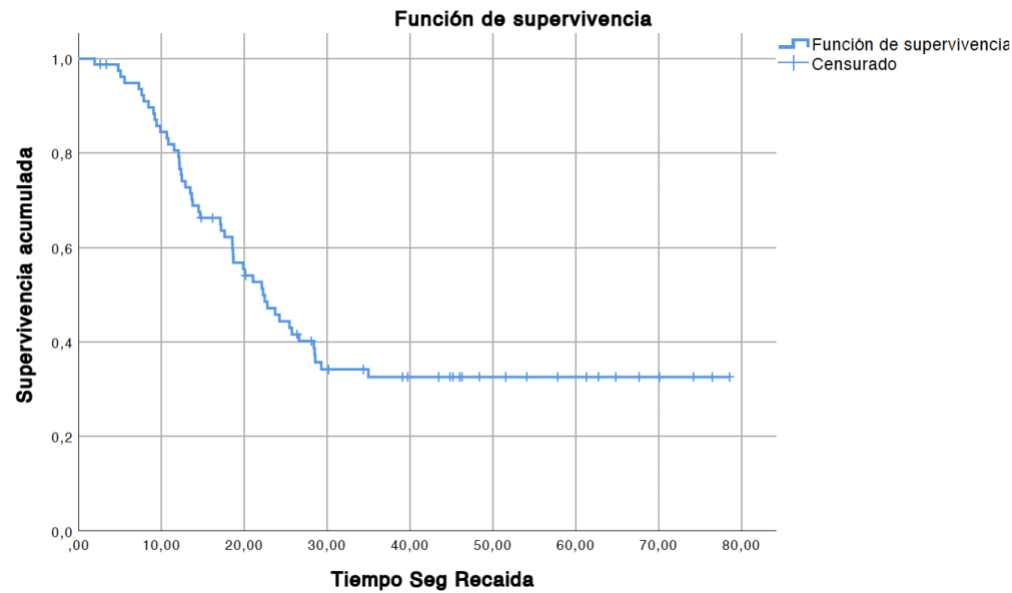


Figura 1S: Análisis Kaplan – Meier de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)

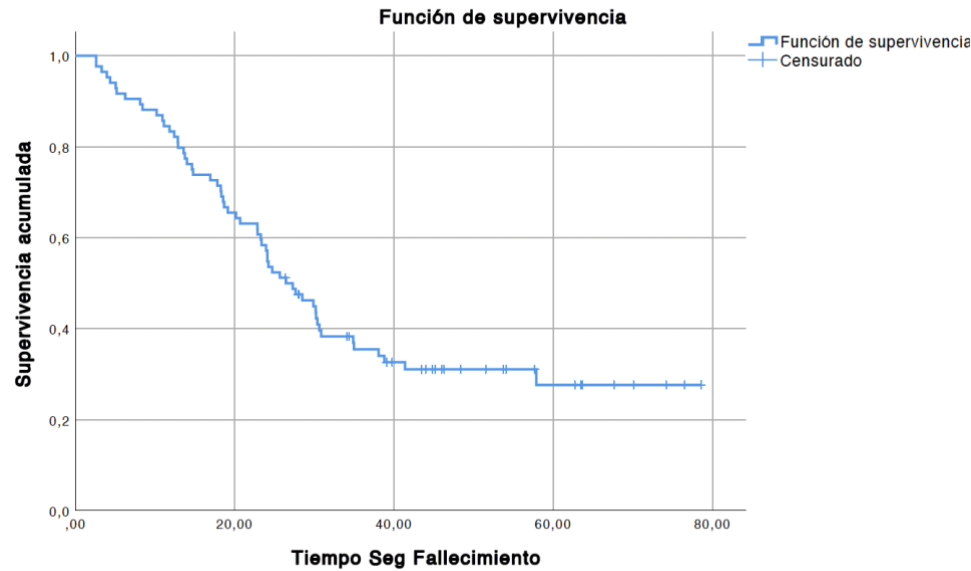


Figura 2S: Análisis Kaplan – Meier de la supervivencia global (SG)

ANEXO 1: Documento de aprobación por parte de CEIm Cantabria



COVADONGA CATALINA CASTRO FERNÁNDEZ, secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que el CEIm de Cantabria, ha evaluado la propuesta del investigador principal del estudio:

TÍTULO: Enfoques terapéuticos en pacientes con adenocarcinoma (ADC) de la unión esófago-gástrica (UEG) localmente avanzado.

TIPO DE ESTUDIO: Trabajo de Fin de Grado (2024. 479)

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA Y EN LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**, actuando como investigadora principal **Clara López Rosillo**.

Como queda reflejado en el Acta: **2/2025** de **24/01/2025**

Lo que firmo en Santander,

COVADONGA CATALINA CASTRO FERNÁNDEZ
Secretaria del CEIm