

Tumores digestivos en tratamiento activo en el contexto de la pandemia COVID-19

P. REGUERA, F. LONGO, A. CARRATO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. CIBERONC. Madrid. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid

RESUMEN

La enfermedad COVID-19, por sus características epidemiológicas, es un reto para los sistemas sanitarios de todo el mundo. El impacto en los pacientes oncológicos es relevante y ha implicado una rápida adaptación del abordaje estándar que hasta ahora han recibido. Debemos incorporar en la toma de decisiones el mayor riesgo que supone en esta población la COVID-19 y considerar la limitación de recursos derivada de la presencia de pacientes con SARS-CoV-2 en el hospital, la posibilidad de contagio y la escasez de personal y de los medios habituales para realizar las intervenciones consideradas estándar.

Los tumores malignos de origen digestivo suponen una alta proporción total del cáncer y su abordaje estándar mejora claramente la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. La coordinación multidisciplinar es fundamental en este tipo de tumores, cuyo manejo implica generalmente a varios especialistas. Es fundamental conseguir el equilibrio entre las medidas que se tomen para disminuir el riesgo de infección por COVID-19 en estos pacientes y la reducción al mínimo de su efecto en los resultados oncológicos a medio y largo plazo.

Abordamos las recomendaciones más detalladas de la literatura emitidas por las principales sociedades científicas respecto a las modificaciones en la prestación de asistencia médica estándar a los pacientes con cáncer de origen digestivo durante la pandemia de la COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Cáncer digestivo. COVID-19. Riesgo de infección. Modificaciones de tratamiento.

ABSTRACT

Due to its unique epidemiological features, COVID-19 represents a real challenge for the health systems in every country. The impact in oncological patients is not negligible and implies a quick adaptation of the standard approach of these patients. It is necessary to incorporate in the decision-making process the higher risk that COVID-19 infection implies in cancer patients; and second, the presence of COVID patients in the hospital, and the limited resources available to carry out standard diagnostic and therapeutic interventions.

Digestive origin malignant tumours represent a high proportion of all cancer cases and standard treatment significantly improves survival and quality of life in them. Optimal multidisciplinary approach is essential for the best outcome in these tumours. Thus, it is crucial to reach a balance between modifications directed to decrease COVID-19 risk infection and minimizing the effect of these measures in medium and long-term oncological outcomes.

In this review, we assess the most detailed recommendations found in the literature as well as those published by the main oncological societies directed to modifications of standard medical approach of digestive cancer during the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: Digestive tract cancer. COVID-19. Risk infection. Treatment's modifications.

INTRODUCCIÓN

Desde su detección inicial en diciembre de 2019 en Wuhan (China), la enfermedad COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), causada por el betacoronavirus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), se ha expandido a gran velocidad por el resto del mundo y ha afectado a la práctica totalidad de los países en pocos meses. A 1 de junio de 2020, hay 6,1 millones de casos confirmados a nivel mundial y 372000 muertes (1).

La alta tasa de contagios, junto a la rapidez de la expansión y una proporción de pacientes con desarrollo de complicaciones graves o críticas en torno a un 20 % (2), ha puesto a prueba la capacidad de los servicios sanitarios de todo el mundo. La rápida evolución de la situación ha requerido la redistribución sobre la marcha de los recursos humanos y materiales en algunos centros dedicados en exclusiva a la atención de la epidemia por COVID-19.

IMPACTO DE LA COVID EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

En este contexto, el impacto de la pandemia en los pacientes con cáncer es doble. Por una parte, el efecto directo de la enfermedad en esta población, con una mayor proporción de complicaciones graves por COVID-19 respecto a la población general, debido a una edad media más avanzada, mayores comorbilidades e inmunosupresión. Así, aunque en estudios muy precoces, la mortalidad por COVID-19 en pacientes con cán-

cer puede llegar a ser del 7,6 % frente al 3,8 % general (3), y las probabilidades de complicaciones graves se han descrito hasta en el 75 % en pacientes con quimioterapia o cirugía durante el mes previo (frente al 43 % en los que no) (4) o con una tasa de aparición 4 veces mayor en los pacientes que han recibido tratamiento antitumoral en los 14 días previos (5). Conociendo el peor pronóstico de los pacientes con cáncer, uno de los puntos a tener en cuenta en la elaboración de las recomendaciones será evitar la infección por la COVID-19.

IMPACTO DE LA COVID EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIGESTIVO

Dentro del conjunto de tumores malignos, los de origen digestivo suponen en torno a un cuarto de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en España cada año y alrededor de un tercio de los fallecimientos (6) (Fig. 1). Con el objetivo de dimensionar el problema, la tabla I refleja una estimación, a través de la incidencia prevista de casos en 2020 (6), del número absoluto de pacientes de nuevo diagnóstico con cáncer digestivo cuyo manejo puede verse afectado en mayor o menor medida por la epidemia en España en caso de una duración de 2 a 3 meses (de 12017 a 18026 casos). Sin embargo, el problema cobraría mayor magnitud si incluyéramos también los casos prevalentes, que únicamente para el cáncer de colon y recto superarían los 100000 en el año 2018 (6). Estas cifras justifican realizar un gran esfuerzo conjunto para reducir el impacto de la COVID-19 en los pacientes con cáncer digestivo.

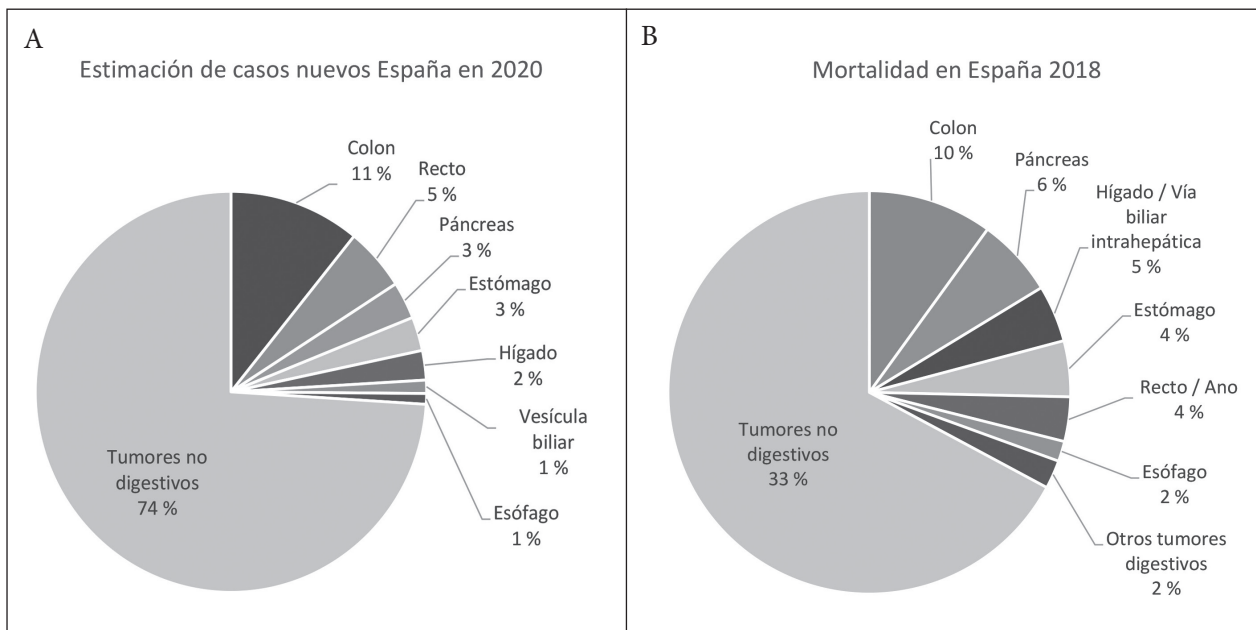


Fig. 1. A. Estimación de la incidencia por tipo de cáncer digestivo en España (2020) (6). B. Mortalidad por tipo de cáncer digestivo en España (2018) (6).

TABLA I
ESTIMACIÓN DE CASOS INCIDENTES AFECTADOS EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DE LA PANDEMIA BASADOS EN LA PREVISIÓN DE SEOM PARA ESPAÑA EN 2020 (6)

<i>Tumor primario</i>	<i>2 meses</i>	<i>3 meses</i>
Colon	5011	7517
Recto	2361	3541
Páncreas	1390	2085
Estómago	1263	1894
Hígado	1099	1649
Vesícula biliar	496	744
Esófago	397	596
Total	12017	18026

ELABORACIÓN DE RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta lo expuesto, en esta situación parece complicado ceñirse a las guías y recomendaciones estándar y parece más prudente modificar el tratamiento para reducir el riesgo y/o adaptarse a los recursos disponibles, procurando no comprometer los resultados a largo plazo al evitar los riesgos actuales.

Desde que ha empezado a vislumbrarse el alcance de la COVID-19, han ido surgiendo iniciativas desde agrupaciones de expertos y de sociedades nacionales e internacionales establecidas para publicar recomendaciones de modificación del abordaje y tratamiento de pacientes con cáncer digestivo durante la pandemia. Al no existir precedentes de la situación, no ofrecen niveles de evidencia, sino que la mayoría de las sugerencias ofrecidas se basan en una reevaluación cuidadosa del equilibrio riesgo/beneficio de cada intervención, así como en la elaboración de niveles de prioridad para prestar la asistencia necesaria en función de los recursos disponibles.

Muchas de las recomendaciones tienen en común la diferenciación entre pacientes con alto riesgo de complicaciones por COVID-19 y los de bajo riesgo para poder hacer una valoración correcta del equilibrio riesgo/beneficio de cada intervención. En la tabla II se refleja la propuesta de un grupo de expertos norteamericanos coordinados por E. Lou (7).

Otro punto en común es establecer niveles de prioridad para primar la asistencia a unas determinadas situaciones sobre otras en caso de falta de recursos. En este sentido, la referencia que toman como base la mayoría de las guías es la escala establecida por *Cancer Care Ontario* (CCO) (8):

- Prioridad A: pacientes en situación crítica que precisan servicios o tratamiento (incluyendo tra-

tamientos de apoyo, atención psicosocial o manejo de toxicidades) incluso en la pandemia por su situación inestable, sufrimiento insoportable y/o amenaza inminente para la vida.

- Prioridad B: pacientes que requieren servicios o tratamiento en sus centros de asistencia, pero cuya situación no es crítica (sin sufrimiento insoportable, paciente estable y cuyo proceso no es inmediatamente amenazante para la vida). En caso de una pandemia en la que, por los recursos disponibles, solo se proporcione asistencia a pacientes con prioridad A, el tratamiento de los pacientes con prioridad B puede ser aplazado lo menos posible durante la pandemia (6-8 semanas).
- Prioridad C: pacientes en buenas condiciones generales cuyo proceso no se considere amenazante para la vida y cuya atención puede retrasarse sin un empeoramiento significativo previsto en los resultados. En caso de pandemia, los servicios a estos pacientes pueden suspenderse durante su duración.

A partir de las definiciones de CCO, por ejemplo, ESMO sistematiza sus recomendaciones integrando estos niveles con la escala ESMO de magnitud de beneficio clínico, estableciendo sus propios grupos de prioridad (alta, media y baja) para todas las intervenciones sobre pacientes oncológicos.

Con la intención de proporcionar en un único lugar las sugerencias de los grupos que han publicado las recomendaciones más elaboradas, en los siguientes apartados se irán comparando los diferentes puntos de vista encontrados para los principales tumores digestivos. Como ayuda para la toma de decisiones, se incorpora al principio de cada tipo de tumor la supervivencia a 5 años según la extensión al diagnóstico. Además, en la tabla III se recogen los consejos generales más frecuentemente citados en las guías revisadas.

CÁNCER DE COLON

La supervivencia a 5 años del cáncer colorrectal varía desde un 90 % en estadios localizados –un 72 % cuando hay extensión locorregional– a un 14 % en la enfermedad metastásica (9).

ENFERMEDAD LOCALIZADA

A pesar de que forma parte de los criterios de calidad en la atención prestada (10-13), el tiempo hasta la intervención en estadios localizados de cáncer de colon no se ha conseguido relacionar claramente con el pronóstico (13). Por tanto, las recomendaciones de todos los grupos sugieren retrasar el tratamiento quirúrgico programado.

TABLA II
PROPUESTA DE ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN RIESGO DE INFECCIÓN POR LA COVID-19 (7)

<i>Grupo de riesgo</i>	<i>Parámetros de riesgo</i>	<i>Propuesta</i>
<i>Riesgo alto de infección por la COVID-19</i>	Definido por la edad y por comorbilidades que incluyen, pero no se limitan a: cardiovasculares, pulmonares, diabetes, tabaquismo e institucionalización	Comentar el riesgo/beneficio de la intervención por el mayor riesgo de infección. Inclinar a favor de retrasar el tratamiento inmunosupresor hasta que el riesgo decaiga
<i>Riesgo comunitario de infección por la COVID-19</i>	Pacientes sin los factores de alto riesgo detallados previamente	Iniciar el tratamiento de manera individualizada tras discutirlo con el paciente. Inclinar hacia continuar el tratamiento antineoplásico, pero con medidas para disminuir el riesgo

TABLA III
RECOMENDACIONES GENERALES MÁS FRECUENTES

<i>Situación</i>	<i>Recomendación</i>
<i>Quimioterapia de bajo riesgo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultas telefónicas siempre que sea posible • Desconexión de infusor en domicilio
<i>Quimioterapia de alto riesgo (tripletes)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar reducir a dobletes (ejem. FOLFOX o FOLFIRI en lugar de FOLFOXIRI o FOLFIRINOX) • Disminuir el umbral de toxicidad para reducciones de dosis
<i>Opciones orales</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Favorecer las opciones orales de quimioterapia, en particular sustituir siempre que se pueda 5-FU por capecitabina. Si fuera preciso continuar 5-FU, omitir bolo • Consultas telefónicas siempre que sea posible • En tratamientos de larga duración, valorar reducir la frecuencia de analíticas de control • Envío de medicación a domicilio
<i>Radioterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar esquemas de radioterapia más cortos o hipofraccionados con los oncólogos radioterápicos donde esté justificado científicamente y sea apropiado para el paciente
<i>Cirugía o técnicas locales</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Retrasar si no se espera un impacto en los resultados • Valorar terapias puente hasta que disminuya el riesgo
<i>Tratamiento paliativo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar tratamiento antineoplásico solo tras considerar cuidadosamente el estado general del paciente, comorbilidades, biología de la enfermedad y posible beneficio clínico • Discutir estos aspectos con el paciente para la toma de decisiones • Valorar las opciones de descansos de tratamiento, estrategias <i>stop and go</i>, de mantenimiento o cambio a tratamientos orales durante la pandemia • Valorar muy cuidadosamente el riesgo/beneficio y los objetivos del tratamiento en pacientes muy pretratados • Evitar pruebas de imagen rutinarias de reevaluación si estabilidad
<i>Factores estimulantes de colonias</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Favorecer el uso de factores estimulantes de colonias • Umbral > 10 % de neutropenia febril en lugar de 20 % • Precaución en infección COVID-19 por síndrome de fuga capilar sistémica y tormenta de citoquinas • Envío a domicilio (si no es posible, valorar reducciones de dosis en lugar de factores estimulantes para evitar visitas al centro)
<i>Analítica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Extracción en domicilio o lo más cerca posible
<i>Cuidados de catéteres venosos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Educación del paciente para autocuidados • Espaciar el lavado del reservorio hasta 12 semanas • Intentar evitar su colocación con esquemas de tratamiento que no los requieran
<i>Programas de cribado</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Baja prioridad o suspender
<i>Seguimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Postponer todas las visitas de seguimiento y/o favorecer que sean telefónicas

En cuanto a las opciones quirúrgicas en estadio clínico I, únicamente se mencionan en las recomendaciones ESMO, en las que se les asigna una prioridad quirúrgica media, al igual que para los estadios clínicos II y III, siempre y cuando no existan complicaciones concomitantes. Se reserva la prioridad quirúrgica alta para aquellos casos de complicaciones graves del tumor primario de reciente diagnóstico (obstrucción intestinal, peritonitis, perforación intestinal o hemorragia gastrointestinal masiva) o complicaciones tras procedimientos quirúrgicos, endoscópicos o de radiología intervencionista (perforación, peritonitis, fuga anastomótica, hemorragia, daño visceral y abscesos) (14).

El panel americano de expertos aconseja que en pacientes de alto riesgo de complicaciones por COVID-19 se valore el retraso de la cirugía 4-6 semanas según el equilibrio riesgo/beneficio. Especifica que para un tumor estadiado menor de T4 se realice la cirugía programada si es posible, pero si se alcanza el nivel T4 debería optarse bien por la intervención quirúrgica o por plantear un tratamiento neoadyuvante (preferentemente CAPOX) y retrasar la intervención tras la pandemia (7). La guía NCCN amplía esta última opción a todos los pacientes con estadio II o III (15). La United States Colorectal Cancer Alliance (USCCA) recomienda valorar el retraso de las intervenciones hasta 2-3 meses, siempre individualizando según los recursos disponibles en el centro y en el seno del comité multidisciplinar (16).

Tuech y cols. se muestran de acuerdo en la opción de retrasar cirugías en estadios muy iniciales (T1-2, NO), mientras que en lesiones localmente avanzadas recomiendan quimioterapia neoadyuvante en función de los factores de riesgo del paciente. También optan por realizar intervenciones derivativas con ostomías temporales en casos de obstrucción seguidas de tratamiento quimioterápico (17).

Para el tratamiento sistémico, ESMO reserva la alta prioridad para complicaciones graves que requieran hospitalización, y recomienda el ingreso directo en planta evitando el paso por consultas externas. Propone como prioridad media el tratamiento adyuvante para pacientes con estadio II de alto riesgo, si bien también recomienda el análisis del estatus de inestabilidad de microsatélites (MSI) como ayuda en las decisiones de tratamiento y el análisis del estatus del DPD para adaptar las dosis de capecitabina. En los casos con estadio III, recomienda priorizar la capecitabina en combinación con oxaliplatino en lugar de 5-FU, así como valorar 3 meses de duración del tratamiento frente a 6 en base a los resultados del proyecto IDEA (18,19). Las reevaluaciones radiológicas en este contexto quedan relegadas a una prioridad baja, en función del riesgo/beneficio de cada caso (14).

Las recomendaciones de SEOM/GEMCAD/TTD (en adelante SEOM) sugieren priorizar el tratamiento adyuvante de estadio III, valorando la comorbilidad, la edad y el estado funcional. Al igual que el resto de los grupos,

recomiendan esquemas basados en capecitabina, en monoterapia o con oxaliplatino. Añaden la posibilidad de pautar dos ciclos seguidos (si la toxicidad no es mayor de grado 1) para minimizar las visitas al hospital. Sugieren también priorizar la duración de 3 meses sobre 6 en estadios III en pacientes menores de 70 años tratados con doblete de fluoropirimidinas y oxaliplatino (20).

El grupo americano de Lou y cols. abre la posibilidad de evitar la quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio II de alto riesgo o en estadio III si tienen factores de alto riesgo de complicación por COVID-19. También plantea reducir la duración del tratamiento a 3 meses y favorecer el tratamiento con capecitabina en lugar de 5-FU en pacientes tratados con monoterapia o suspender el bolo de 5-FU y leucovorin en pacientes tratados con esquema FOLFOX (7). NCCN, sin embargo, deja abierta la posibilidad de valorar tratamientos de 3 meses en pacientes de estadio III de alto riesgo reevaluando la ratio riesgo/beneficio en la situación de pandemia, y a diferencia del panel americano, en pacientes que no puedan recibir CAPOX y se administre FOLFOX, recomienda retirar el bolo de 5-FU y mantiene la administración de leucovorin (15).

La USCCA, a diferencia de los anteriores, sugiere (21) que podría considerarse iniciar monoterapia con capecitabina y añadir posteriormente el oxaliplatino en función del impacto de la pandemia. No recomienda, sin embargo, retrasar el inicio del tratamiento adyuvante por el menoscabo en la supervivencia (22). Por último, es el único grupo que sugiere incorporar el ctDNA o Immunoscore® (23) como ayuda para las decisiones sobre el tratamiento adyuvante. Sin embargo, dan menos importancia a las determinaciones de DPD (16).

ENFERMEDAD AVANZADA RESECABLE

Para pacientes con enfermedad metastásica resecable o potencialmente resecable, ESMO sitúa en el mismo nivel de prioridad medio que las intervenciones de tumores localizados la resección con intención curativa de las metástasis, bien sea como abordaje primario o tras tratamiento neoadyuvante. También propone la radioembolización como alternativa a pacientes con enfermedad oligometastásica y contraindicaciones para el tratamiento sistémico (14). Desde SEOM proponen sustituir la resección quirúrgica de enfermedad hepática tras neoadyuvancia por terapias ablativas si no hay disponibilidad de quirófanos (20). En sentido opuesto, las NCCN recomiendan el retraso de cualquier tipo de tratamiento local o locoregional hasta que disminuya el riesgo de infección por COVID-19 (15). El panel americano de expertos considera retrasar la cirugía hasta el fin de la pandemia, valorando el tratamiento sistémico en función de las características de la neoplasia, pero no menciona el resto de tratamientos locales (7). En la misma

línea, la USSCA recomienda tratamiento de mantenimiento con quimioterapia oral o incluso la espera sin tratamiento hasta que sea seguro proceder a la intervención, argumentando una baja probabilidad de que el retraso en la cirugía tenga un impacto significativo (16).

PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

En cuanto al tratamiento en enfermedad metastásica no resecable, ESMO establece una prioridad media para la primera línea en pacientes con ECOG 0-2 con los objetivos de mejorar los síntomas y reducir la carga tumoral para los que hayan sufrido una recaída temprana tras el tratamiento adyuvante. También contempla el tratamiento de segunda línea tras una supervivencia libre de progresión (SLP) corta en primera línea. Las recomendaciones incluyen la administración alternativa de cetuximab cada dos semanas (24) o valorar el uso de panitumumab, y propone como tratamiento de mantenimiento la capecitabina en lugar de 5-FU. Expone también distintas situaciones en las que retrasar el tratamiento: pacientes con ECOG 3 y comorbilidades importantes, así como cuando exista baja carga de enfermedad o que sea lentamente progresiva (14).

SEOM aboga por esquemas trisemanales con el objetivo de disminuir las visitas al centro y la necesidad de catéteres. Especifica, además, una duración de la primera línea de 3-4 meses y valorar posteriormente esquemas de mantenimiento o suspensión. A diferencia de las recomendaciones de ESMO, propone valorar segunda línea de tratamiento en pacientes con una SLP superior a 6 meses (20).

El panel americano y las NCCN recomiendan la monoterapia con capecitabina o bien esquema CAPOX con o sin tratamientos dirigidos. Junto con la USSCA, son los grupos que se muestran más a favor de evitar el triplete FOLFOXIRI, a diferencia de ESMO, que se inclina por la utilización de pegfilgrastim y FOLFOXIRI en pacientes de alto riesgo (7,14-16). Lou y cols. proponen también valorar descanso terapéutico en pacientes con enfermedad estable o mínima, y dan preferencia a esta opción sobre el tratamiento de mantenimiento a pesar del posible impacto en SLP (25,26), opción que también contemplan las NCCN hasta un periodo de 12 semanas. En caso de optar por el tratamiento de mantenimiento, el panel americano da la opción de hacerlo con capecitabina en monoterapia o junto con bevacizumab. Sin embargo, las NCCN se inclinan por el mantenimiento con capecitabina sin tratamiento biológico asociado (15). Por último, en la enfermedad refractaria a 5-FU recomiendan irinotecán con o sin biológicos como mejor opción que el régimen FOLFIRI (7).

La USSCA ofrece algunas sugerencias adicionales, como suspender el bolo de 5-FU y/o el leucovorin en los regímenes FOLFOX y FOLFIRI (27), cambiar 5-FU

por capecitabina, obviar ciclos puntuales o iniciar el tratamiento de mantenimiento lo antes posible (tras 2-3 meses de tratamiento de inducción) con capecitabina ± bevacizumab (16).

LÍNEAS AVANZADAS

En cuanto a la tercera línea de tratamiento con regorafenib o trifluridina-tipiracilo, ESMO recomienda el control de toxicidad a través de telemedicina (14). Desde el panel americano sugieren valorar de entrada los objetivos del tratamiento con el paciente y utilizar estas dos opciones con prudencia, dada su eficacia y toxicidades potenciales, así como la posibilidad de pausas de tratamiento en casos de enfermedad estable. Dan preferencia a la utilización de regorafenib sobre trifluridina-tipiracilo por el menor riesgo de leucopenia y neutropenia. Como dosificación alternativa para trifluridina-tipiracilo, sugieren administrar el tratamiento a semanas alternas para disminuir el riesgo de mielosupresión (7,28,29).

INMUNOTERAPIA Y NUEVOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

En pacientes MSI-H, ESMO contempla el tratamiento con inmunoterapia en segunda línea (14), mientras que tanto el panel de Lou como las NCCN sugieren doblar el tiempo entre dosis (7,15); por ejemplo, nivolumab 480 mg cada 8 semanas o pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas (30), aunque consideran incluso factible pembrolizumab 200 mg cada 6 semanas. Las NCCN, además, sugieren valorar la inmunoterapia en primera línea en este grupo de pacientes en lugar de quimioterapia (15). Asimismo, desde ESMO recomiendan suspender temporalmente el tratamiento con inmunoterapia si su duración es superior a los 12 meses (14).

Únicamente las NCCN mencionan otros tratamientos dirigidos sin quimioterapia concurrente en pacientes con amplificación HER2, mutaciones BRAF V600 o tumores RAS/RAF *wild type*, favoreciendo su uso en casos refractarios a fluoropirimidinas en monoterapia. Asimismo, en pacientes con tumores BRAF mutados en tratamiento con inhibidores tirosina quinasa y anticuerpo anti-EGFR (31), también recomiendan la pauta bisemanal de este último (15).

ESMO desaconseja las biopsias de lesiones metastásicas para su análisis molecular y tratamiento en líneas avanzadas, relegando estas intervenciones a una baja prioridad para realizarlas tras el fin de la pandemia o, si es posible, utilizar biopsias líquidas para estas evaluaciones (14). De manera similar, las recomendaciones NCCN sugieren que se valore la realización de una biopsia solo cuando sea totalmente imprescindible para la toma de decisiones que no puedan posponerse al fin de la pandemia (15).

CÁNCER DE RECTO LOCALIZADO

Existe un consenso prácticamente unánime en cuanto al manejo general del cáncer de recto localizado en el contexto de la pandemia COVID-19. Por una parte, se prefiere la administración de ciclo corto de radioterapia (25 Gy en 5 fracciones) en lugar del tratamiento concomitante con fluoropirimidinas convencional de radioterapia en 28 fracciones, minimizando drásticamente las visitas al centro (7,14-16,20,32,33).

Por otra parte, también hay acuerdo general en retrasar la intervención o utilizar estrategias de *watch and wait*, al menos durante el periodo de pandemia, a pesar de la controversia con algunos resultados de este tipo de abordaje (7,14,16,34). La recomendación de retraso de la cirugía con el intervalo más largo la lleva a cabo el grupo de Bartlett, que sugiere hasta 16 semanas de observación (35).

Para ESMO, el tratamiento neoadyuvante o adyuvante para pacientes de estadios II y III supone una prioridad media; sin embargo, diferencia la prioridad quirúrgica de pacientes con estadios localizados y respuesta radiológica completa (prioridad quirúrgica baja) frente al resto de estadios II y III tras neoadyuvancia o al estadio I de reciente diagnóstico (prioridad quirúrgica media) (14).

SEOM plantea dos opciones en función del riesgo de recaída: en pacientes con riesgo intermedio recomienda ciclo corto de radioterapia y demorar la cirugía hasta las 12 semanas, y en pacientes de alto riesgo sin comorbilidad, continuar el ciclo corto de radioterapia con 4 ciclos de CAPOX (20,36). La estrategia de tratamiento sistémico de intervalo también la comparte el grupo de Tuech en pacientes que han completado el tratamiento inicial y se encuentran pendientes de intervención quirúrgica (17). Valoran el tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo sin tratamiento neoadyuvante previo y en pacientes menores de 70 años tras tratamiento con quimiorradioterapia (20).

El panel americano también fija el retraso de la intervención en 12 semanas en base al estudio GRECCAR 6 (37), pero si la demora es mayor, recomienda reestimar. Al igual que SEOM, para pacientes con riesgo intermedio recomienda minimizar el uso de quimioterapia. En casos de particular alto riesgo, sugieren quimioterapia neoadyuvante, con preferencia por CAPOX sobre FOLFOX, seguida de radioterapia estereotáctica (SBRT). En casos de tumores localmente avanzados T4 o N2 con respuesta importante a la quimiorradioterapia neoadyuvante, recomienda valorar una actitud de vigilancia estrecha (7).

CÁNCER GASTROESOFÁGICO

La supervivencia a 5 años del cáncer gástrico varía desde un 70 % en estadios localizados –un 32 % con exten-

sión locorregional– y un 6 % en enfermedad metastásica. En tumores de esófago, las tasas son del 47 %, 25 % y 5 %, respectivamente (9).

ESTADIOS LOCALIZADOS

Los niveles de prioridad establecidos por ESMO en los tumores de origen gástrico o esofágico difieren bastante de lo detallado en los de colon. Así, junto a los casos de pacientes inestables o con complicaciones graves propias de estas localizaciones (disfagia, pérdida de peso o sangrado), encontramos en el nivel más prioritario los procedimientos enfocados al tratamiento radical, aunque no se acompañen de datos de urgencia (38):

- Pruebas de imagen para la estadificación inicial (no así la laparoscopia de estadificación o la ecoendoscopia, que quedan relegadas a un nivel de prioridad intermedio).
- Tratamiento perioperatorio con quimioterapia o quimiorradioterapia (QTRT). En este punto, sí recomiendan una valoración de la quimioterapia posoperatoria especialmente individualizada en cada caso concreto, teniendo en cuenta la respuesta patológica observada en la pieza de resección y el riesgo del paciente. En caso de plantearse QTRT, recomiendan evitarla en poblaciones frágiles y, especialmente, en pacientes con comorbilidades cardiovasculares.
- Evaluación preoperatoria y abordaje quirúrgico de pacientes que han recibido el tratamiento preoperatorio.
- Resección endoscópica de pacientes con estadio clínico cT1N0, uno de los pocos procedimientos endoscópicos en tumores gastrointestinales no ligado a complicaciones urgentes que ESMO clasifica como alta prioridad.

Para tumores gástricos \geq cT2 y/o N+, SEOM propone priorizar el tratamiento perioperatorio, pero a diferencia de ESMO concede flexibilizar el régimen estándar aplicando ciclos adicionales hasta la mejoría de la pandemia en función de la disponibilidad quirúrgica. En tumores esofágicos se inclina por regímenes de carboplatino/paclitaxel concurrentes con radioterapia por su mejor perfil de tolerancia (20).

Al contrario que ESMO y en línea con las recomendaciones de SEOM, Tuech y cols. son más partidarios de retrasar la intervención quirúrgica y de decidir en el seno del comité multidisciplinar la programación de quimioterapia de mantenimiento hasta que pueda realizarse la cirugía. Se basa en la alta tasa de complicaciones posquirúrgicas importantes, partiendo del 10-15 % en gastrectomías totales hasta un 36-64 % en el esófago proximal, incluyendo una proporción importante de complicaciones respiratorias (18-30 %) (39,40). Como excepción, comenta la posibilidad de realizar gastrecto-

más parciales individualizadas por su menor riesgo de complicaciones. Para justificar el retraso en la cirugía, también argumenta la lentitud de crecimiento de estos tumores en sus estadios iniciales, mencionando un tiempo a la progresión medio de 34 meses desde un estadio localizado a localmente avanzado; sin embargo, no tiene en cuenta que el tiempo a la progresión en estadios más avanzados disminuye conforme aumenta la estadificación del tumor, promediando 1,8 meses entre los estadios III y IV en el mismo estudio (17,41).

ENFERMEDAD AVANZADA

Al igual que en la enfermedad localizada y a diferencia del cáncer de colon, ESMO concede en este contexto alta prioridad a la primera línea tratamiento activo intravenoso, bien sea con quimioterapia (preferentemente CAPOX y posteriormente capecitabina de mantenimiento) o inmunoterapia en pacientes MSI-H. En estos últimos vuelve a sugerir su administración cada 6 semanas en lugar de cada 3 (38).

SEOM incide en administrar esquemas trisemanales para minimizar las visitas al hospital de día, y no descarta la administración de segundas líneas, pero valorando cuidadosamente la comorbilidad y la tolerancia y beneficio obtenidos en primera línea (20).

El panel americano da recomendaciones similares a las ofrecidas en el cáncer de colon, especificando también la posibilidad de doblar el tiempo entre dosis en pacientes que estén recibiendo inmunoterapia y la suspensión temporal del tratamiento si su duración es superior a 12 meses (7).

CÁNCER DE PÁNCREAS

La supervivencia a 5 años del cáncer de páncreas varía desde una media del 34 % en estadios localizados –un 12 % en extensión locorregional– y un 3 % en enfermedad metastásica.

ESTADIOS LOCALIZADOS

ESMO realiza una clasificación de prioridades para el abordaje del cáncer de páncreas más cercana a la del cáncer gastroesofágico que a la del cáncer de colon o recto. La atención a pacientes con reciente diagnóstico en estadio localizado resecable comparte el máximo nivel de prioridad junto a los pacientes inestables o con síntomas. En cuanto a procedimientos intervencionistas quirúrgicos, radiológicos o endoscópicos, especifica priorizar no solo el abordaje de complicaciones, sino también (42):

- La intervención de tumores resecables bien sea de forma primaria o tras neoadyuvancia, incluyendo

lesiones quísticas resecables sospechosas de malignidad.

- La intervención de tumores *border line* en pacientes no adecuados para tratamiento neoadyuvante.
- La valoración histológica guiada a través de pruebas de imagen o por ecoendoscopia, en caso de que de ello deriven consecuencias terapéuticas prioritarias, como una resección curativa o el control de síntomas.

Coherentemente con lo anterior, el tratamiento neoadyuvante o adyuvante se considera también como altamente prioritario, aunque recomienda retrasar el tratamiento adyuvante hasta un máximo de 12 semanas y hasta una recuperación suficiente del paciente tras la intervención quirúrgica, si bien existen dudas y resultados contradictorios sobre el impacto en la supervivencia del retraso en el tratamiento quimioterápico adyuvante (42-45).

SEOM recoge también esta última recomendación, ampliando el periodo de recuperación hasta las 14 semanas. Propone, además, elegir entre los tres esquemas más habituales (mFOLFIRINOX con soporte de factores estimulantes, gemcitabina/capecitabina o gemcitabina en monoterapia) (46-48) en función del estado funcional, la edad y las comorbilidades (20).

Desde este grupo se da preferencia al tratamiento neoadyuvante por el aumento en la morbimortalidad por cirugía en la pandemia COVID-19. Como esquemas para tumores *border line* o enfermedad localmente avanzada propone mFOLFIRINOX con soporte de factores estimulantes o gemcitabina/nab-paclitaxel, en función del estado funcional y de las comorbilidades. Finalmente, como alternativa en función de la respuesta obtenida y de la lista de espera quirúrgica, sugiere valorar la QTRT tras el tratamiento quimioterápico de inducción (20).

Tuech y cols. vuelven a poner de relieve la importante morbimortalidad de la duodenopancreatectomía cefálica y de la pancreatectomía distal con esplenectomía, con estimaciones de hasta el 8,2 % y 3 % de mortalidad y un 30 % y 25 % de complicaciones graves, respectivamente (49,50). Señalan también la escasa probabilidad de un impacto significativo en la supervivencia relacionada con el retraso de la intervención (51,52). En base a estos datos, dan recomendaciones diferentes para pacientes en función de la localización de la lesión. Para lesiones corporocaudales sugieren valorar la intervención si la situación de la pandemia lo permite y el paciente es de bajo riesgo quirúrgico. Para lesiones cefálicas o pacientes que no cumplan lo previo, proponen valorar de manera individualizada la quimioterapia como tratamiento provisional (17).

ENFERMEDAD AVANZADA

ESMO considera de alta prioridad el tratamiento quimioterápico combinado de primera línea para pacientes

en buen estado, y aconseja tomar con especial precaución las decisiones en segunda línea y en el tratamiento con monoterapia en pacientes ancianos asintomáticos o paucisintomáticos por la ajustada ratio riesgo/beneficio de estos tratamientos. No especifica recomendaciones en cuanto al tipo de tratamiento combinado, pero sugiere de forma general el uso de factores estimulantes (42).

SEOM coincide con ESMO en valorar de forma muy cuidadosa el inicio de una segunda línea de tratamiento, priorizando las primeras líneas si la situación funcional y las comorbilidades del paciente lo permiten (20).

El grupo americano de expertos, por su parte, sí especifica la recomendación de evitar el régimen FOLFIRINOX en favor de dosis reducidas o de dobles (FOLFOX, FOLFIRI) por el alto riesgo de neutropenia, o incluso el cambio a gemcitabina/nab-paclitaxel en no refractarios. En cuanto a la programación de este último esquema, en contexto tanto paliativo como neoadyuvante, sugiere obviar el día 8 de tratamiento y mantener la administración de ambos fármacos los días 1 y 15 en base a dos estudios publicados en los últimos años, aunque con una metodología controvertida (7,53-55).

COLANGIOCARCINOMA

La supervivencia a 5 años del colangiocarcinoma varía desde una media del 58 % en estadios localizados hasta un 18 % en estadios avanzados (56).

Muy pocos grupos han elaborado recomendaciones para el tratamiento de tumores de origen biliar durante la pandemia COVID-19. SEOM ofrece algunas recomendaciones, como valorar muy cuidadosamente el tratamiento adyuvante por su beneficio controvertido (57). En enfermedad localmente avanzada sugiere realizar tratamiento neoadyuvante con platino/gemcitabina y apoyo con factores estimulantes en función del estado funcional y comorbilidades del paciente. En enfermedad avanzada acota el inicio de primera línea con platino/gemcitabina a pacientes sin comorbilidad y con ECOG 0-1, valorando también el uso de factores estimulantes (20).

Un grupo multinacional de especialistas en oncología radioterápica profundiza más en las recomendaciones, sugiriendo (58):

- Tratamiento neoadyuvante preferentemente con capecitabina (a diferencia de SEOM) en pacientes con colangiocarcinoma resecable, con el objetivo de retrasar la cirugía.
- Tratamiento adyuvante con capecitabina según esquema BILCAP (57). Si se demuestran márgenes positivos, recomiendan radioterapia adyuvante, aunque de forma diferida por la pandemia y la falta de evidencia de nivel 1 (59).
- Para pacientes inoperables con tumores localizados y sin afectación ganglionar, proponen SBRT con intención curativa tras tratamiento sistémico.

HEPATOCARCINOMA

La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma varía desde más del 50 % a 5 años a escasos meses en pacientes con estadio BCLC-D (60).

La International Liver Cancer Association (ILCA) ha elaborado una serie de recomendaciones para adaptar el abordaje del hepatocarcinoma a las circunstancias de la pandemia COVID-19, que comentaremos con más extensión, al ser las más detalladas (61).

Para pacientes en los que está indicada la resección quirúrgica, sugiere seleccionar aquellos con un menor riesgo de descompensación y sin comorbilidades que incrementen el riesgo de complicaciones por COVID-19. Como tratamientos alternativos, sugiere ablación percutánea, TACE o tratamiento sistémico como terapia puente, SBRT o vigilancia activa, incluyendo pruebas de imagen. En pacientes candidatos a procedimientos ablativos, los tratamientos provisionales hasta el procedimiento son los mismos y las recomendaciones son similares: seleccionar cuidadosamente los pacientes con bajo riesgo de complicación por la localización tumoral, con las mayores posibilidades de éxito (menores a 3 cm) y con bajo riesgo de una infección grave COVID-19 (61).

En las situaciones en las que normalmente esté indicado trasplante hepático, recomienda suspender el trasplante de donante vivo para proteger tanto al donante como al paciente. También recomienda que se valore el retraso del trasplante en pacientes con respuesta completa al tratamiento provisional en los pacientes en lista de espera. Sugiere valorar con el paciente los riesgos de la demora en casos de tumor viable con disfunción hepática significativa. Las alternativas que propone como tratamiento puente son las mismas que previamente, con la salvedad de evitar la inmunoterapia por el riesgo de rechazo (61).

Si está indicada la quimio o radioembolización, especifica mejorar la selección de pacientes utilizando marcadores pronósticos como HAP (62) y valorar alternativas a la quimioembolización, como embolización transarterial (TAE), quimioembolización con microesferas (DEB-TACE) o radioembolización (TARE), para reducir el riesgo de inmunosupresión (61).

En cuanto al tratamiento sistémico, también recomienda una mayor selección de pacientes para iniciar tratamiento en aquellos con una mayor probabilidad de beneficio en función de su estado general, puntuación en la escala Child-Pugh y comorbilidades. En primera línea, recomienda sorafenib o lenvatinib para sustituir los pacientes que serían incluidos en ensayos clínicos en caso de permanecer cerrado el reclutamiento. En caso de poder optar a inmunoterapia, recomienda valorar bien el incremento del riesgo por la asistencia al centro para su administración (61).

ESMO, por su parte, comparte la actitud con la ILCA de priorizar el trasplante en pacientes con peor pronós-

tico a corto plazo o fallo hepático y la resección quirúrgica con intención curativa en pacientes con lesiones grandes o multifocales, pero resecables. Sin embargo, no menciona en estos casos la posibilidad de aplazar la intervención con tratamientos puente hasta la misma (63). Para lesiones pequeñas establece una prioridad intermedia en lugar de alta, a diferencia de Tuech, que propone realizar intervenciones en estos casos si el riesgo quirúrgico es bajo (17,63).

SEOM únicamente propone individualizar el tratamiento con inhibidores tirosina quinasa según el estado funcional y la comorbilidad (20).

CANAL ANAL

ESMO no establece recomendaciones específicas en carcinomas de canal anal. Por otra parte, tanto SEOM como Lou y cols. sugieren sustituir el 5-FU en el tratamiento concurrente con radioterapia por capecitabina (64) y el grupo americano recomienda, además, omitir la administración de mitomicina el día 29 de tratamiento (7,20).

Tchelebi y cols. sugieren no desviarse del tratamiento estándar al tratarse de un tratamiento con intención curativa. Añaden la opción de poder realizar radioterapia hipofraccionada (36-40 Gy en 20 fracciones) en pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia concomitante (58).

CORRESPONDENCIA:

Alfredo Carrato
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
M-607, km 9,100
28034 Madrid
e-mail: acarrato@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 24 de febrero de 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. Online ahead of print.
- Cifras del cáncer en España. SEOM. Día Mundial del Cáncer 2020. [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
- Lou E, Beg S, Bergsland E, et al. Modifying Practices in GI Oncology in the Face of COVID-19: Recommendations From Expert Oncologists on Minimizing Patient Risk. *JCO Oncol Pract*. 30 de abril de 2020;OP.20.00239. DOI: 10.1200/OP.20.00239
- Cancer Care Ontario [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/64736>
- Tipos de cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos>
- Moran B, Cunningham C, Singh T, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017). *Surgical Management. Colorectal Dis* 2017;19(S1):18-36.
- Roder D, Karapetis CS, Olver I, et al. Time from diagnosis to treatment of colorectal cancer in a South Australian clinical registry cohort: how it varies and relates to survival. *BMJ Open* 2019;9(9):e031421.
- Kucejko RJ, Holleran TJ, Stein DE, et al. How Soon Should Patients With Colon Cancer Undergo Definitive Resection? *Dis Colon Rectum* 2020;63(2):172-82.
- Murchie P, Raja EA, Brewster DH, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: effect on disease stage and survival. *Br J Cancer* 2014;111(3):461-9.
- ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Colorectal cancer (CRC) [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>
- About NCCN [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>
- Marshall JL, Yarden RI, Weinberg BA. Colorectal cancer care in the age of coronavirus: strategies to reduce risk and maintain benefit. *Colorectal Cancer* 2020;9(1):CRC17.
- Tuech J-J, Gangloff A, Di Fiore F, et al. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *J Visc Surg* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2020.03.008
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(13):1177-88.
- Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(4):547.
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Recomendaciones específicas de tratamiento sobre COVID-19 de los Grupos Cooperativos. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2019 [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/recomendaciones-especificas-de-tratamiento-sobre-covid-19-de-los-grupos-cooperativos>
- André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176-87.
- Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(22):2335-42.
- Galon J, Hermitte F, Mlecnik B, et al. Immunoscore clinical utility to identify good prognostic colon cancer stage II patients with high-risk clinico-pathological features for whom adjuvant treatment may be avoided. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.4):487-487.
- Fernández-Plana J, Pericay C, Quintero G, et al. Biweekly cetuximab in combination with FOLFOX-4 in the first-line treatment of wild-type KRAS metastatic colorectal cancer: final results of a

- phase II, open-label, clinical trial (OPTIMIX-ACROSS Study). *BMC Cancer* 2014;14:865.
25. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2019;6(3):e194489. On line ahead of print. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4489
 26. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33.
 27. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4779-86.
 28. Yoshida Y, Aisu N, Mogi A, et al. Difference in Neutropenia due to Administration Schedule of TAS-102. *Case Rep Oncol* 2017;10(1):226-9.
 29. Yoshida Y, Sakamoto R, Kajitani R, et al. Biweekly Administration of TAS-102 for Neutropenia Prevention in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2018;38(7):4367-73.
 30. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.
 31. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43.
 32. Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7.
 33. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827-33.
 34. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients with a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5(4):e185896.
 35. Bartlett DL, Howe JR, Chang G, et al. Management of Cancer Surgery Cases During the COVID-19 Pandemic: Considerations. *Ann Surg Oncol* 2020;27(6):1717-20. DOI: 10.1245/s10434-020-08461-2
 36. Yoo RN, Kim HJ. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Role of systemic chemotherapy. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;3(4):356-67.
 37. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34(31):3773-80.
 38. ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Gastro-oesophageal tumours [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-gastro-oesophageal-tumours-in-the-covid-19-era>
 39. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg* 2020;271(6):1023-9.
 40. Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, et al. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery* 2014;156(2):298-304.
 41. Oh S-Y, Lee J-H, Lee H-J, et al. Natural History of Gastric Cancer: Observational Study of Gastric Cancer Patients Not Treated During Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2019;26(9):2905-11.
 42. ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Pancreatic cancer [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-pancreatic-cancer-in-the-covid-19-era>
 43. Petrelli F, Zaniboni A, Ghidini A, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal, Gastric, and Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2019;11(4):550. DOI: 10.3390/cancers11040550
 44. Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA, et al. Association of Timing of Adjuvant Therapy with Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e199126.
 45. White RJ, Hasan S, Monga D, et al. Time to Adjuvant Systemic Therapy Following Pancreatic Cancer Resection and Effect on Outcome. *Pancreas* 2019;48(8):1086-91.
 46. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395-406.
 47. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310(14):1473-81.
 48. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10073):1011-24.
 49. El Amrani M, Lenne X, Clement G, et al. Specificity of Procedure volume and its Association With Postoperative Mortality in Digestive Cancer Surgery: A Nationwide Study of 225,752 Patients. *Ann Surg* 2019;270(5):775-82.
 50. Schwarz L, Bruno M, Parker NH, et al. Active Surveillance for Adverse Events Within 90 Days: The Standard for Reporting Surgical Outcomes After Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3522-9.
 51. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Time to Surgery: a Misguided Quality Metric in Early Stage Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(8):1365-75.
 52. Swords DS, Zhang C, Presson AP, et al. Association of time-to-surgery with outcomes in clinical stage I-II pancreatic adenocarcinoma treated with upfront surgery. *Surgery* 2018;163(4):753-60.
 53. Ahn DH, Krishna K, Blazer M, et al. A modified regimen of biweekly gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with metastatic pancreatic cancer is both tolerable and effective: a retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(2):75-82.
 54. Von Hoff DD, Renschler MF. Letter to the Editor Re: Ahn DH, Krishna K, Blazer M, et al. "A modified regimen of biweekly gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with metastatic pancreatic cancer is both tolerable and effective: a retrospective analysis". *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(6):441-3. DOI: 10.1177/1758834016676011
 55. Kokkali S, Tripodaki E-S, Drizou M, et al. Biweekly Gemcitabine/Nab-Paclitaxel as First-line Treatment for Advanced Pancreatic Cancer. *In Vivo* 2018;32(3):653-7.
 56. Spolverato G, Bagante F, Weiss M, et al. Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2017;115(6):696-703.
 57. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):663-73.
 58. Tchelebi LT, Haustermans K, Scorsetti M, et al. Recommendations on the use of radiation therapy in managing patients with gastrointestinal malignancies in the era of COVID-19. *Radiother Oncol* 2020;148:194-200. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.010
 59. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1934-40.
 60. Gómez-Rodríguez R, Romero-Gutiérrez M, Artaza-Varasa T, et al. Valor pronóstico del sistema de estadificación «Barce-

- Iona Clinic Liver Cancer» y la alfa-fetoproteína en el carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2012;104(6): 298-304.
61. COVID-19 & Liver Cancer. International Liver Cancer Association. 2020 [consultado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ilca-online.org/covid19andlivercancer/>
 62. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013;24(10):2565-70.
 63. ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Hepatocellular carcinoma (HCC) [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-hepatocellular-carcinoma-hcc-in-the-covid-19-era>
 64. Thind G, Johal B, Follwell M, et al. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124.