

## Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014 Ago;14(7):e6008 doi: 10.5867/medwave.2014.07.6008

# ¿Es efectivo el uso de quimioterapia perioperatoria en pacientes con cáncer gástrico resecable?

Is perioperative chemotherapy effective in patients with resectable gastric cancer?

**Autores:** José Peña<sup>(1,3,7)</sup>, Marcelo Garrido<sup>(3,4)</sup>, Gabriel Rada<sup>(1,2,5,6,7)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>(2)</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>(3)</sup>Centro del Cáncer, Departamento de Hemato-Oncología, Pontificia Universidad Católica de Chile

<sup>(4)</sup>Centro de Investigación Traslacional Oncológica (CITO)

<sup>(5)</sup>GRADE working group

<sup>(6)</sup>The Cochrane Collaboration

<sup>(7)</sup>Fundación Epistemonikos

**E-mail:** [jepena@uc.cl](mailto:jepena@uc.cl)

**Citación:** Peña J, Garrido M, Rada G. Is perioperative chemotherapy effective in patients with resectable gastric cancer?. *Medwave* 2014 Ago;14(7):e6008 doi: 10.5867/medwave.2014.07.6008

**Fecha de publicación:** 18/8/2014

## Resumen

En pacientes con cáncer gástrico aparentemente localizado, la resección quirúrgica con intención curativa tiene pobres resultados a largo plazo, por lo que el uso de quimioterapia perioperatoria se ha planteado como alternativa. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen dos estudios aleatorizados pertinentes. Los combinamos mediante un metanálisis y generamos tablas de resumen de resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la adición de quimioterapia perioperatoria a la resección quirúrgica del cáncer gástrico aumenta la sobrevida, probablemente en una magnitud importante, y podría no aumentar la morbimortalidad perioperatoria.

## Abstract

Surgical procedures with curative intention have poor long-term results in patients with resectable gastric cancer. Searching in Epistemonikos database, which is maintained by screening 19 databases, we identified four systematic reviews including two pertinent randomised studies overall. We combined the evidence using meta-analysis and generated a summary of findings table following the GRADE approach. We conclude that the addition of perioperative chemotherapy to surgical resection increases survival in gastric cancer, probably in an important magnitude, and may not increase perioperative morbidity and mortality.

## Problema

El cáncer gástrico es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. Chile se cuenta entre los países con tasas más altas. Aún en pacientes con enfermedad aparentemente localizada, que van a resección quirúrgica con intención curativa, los resultados a largo plazo son desalentadores. En este escenario, el uso de quimioterapia perioperatoria como tratamiento complementario a la cirugía, surge como una alternativa.

## Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- La adición de quimioterapia perioperatoria a la resección quirúrgica del cáncer gástrico aumenta la sobrevida, probablemente en una magnitud clínicamente importante.
- La adición de quimioterapia perioperatoria a la resección quirúrgica del cáncer gástrico probablemente no aumenta las complicaciones y podría no incrementar la mortalidad perioperatoria.
- Existe acuerdo entre las guías de práctica clínica, las revisiones sistemáticas y nuestro resumen en relación a los efectos de esta intervención y a su recomendación en la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico resecable.

## Contexto

El cáncer gástrico representa la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, dando cuenta de 10% del total [1].

En Chile, constituye la primera causa de muerte por cáncer en hombres (21 por 100,000 habitantes)[2] y, a diferencia de lo que ocurre en países desarrollados, la mortalidad por esta causa no ha disminuido en las últimas décadas [3].

El tratamiento estándar para la enfermedad en estadio localizado es la cirugía con intención curativa. Sin embargo, en occidente, la sobrevida de pacientes resecados es de 28% a cinco años [4]. En Chile, en una gran serie de pacientes resecados, se reportó una sobrevida a cinco años de sólo 10% [5].

La adición de quimioterapia perioperatoria (tratamiento con quimioterapia antes y después de la resección quirúrgica), es una alternativa terapéutica que podría incrementar la sobrevida.

## Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia (véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo)</p>	<p>Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [6],[7],[8],[9], que evalúan una pregunta más amplia que la nuestra, pero que incluyen dos estudios aleatorizados que evalúan la pregunta específica: ACCORD [10] y MAGIC [11].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios incluyeron pacientes con adenocarcinoma gástrico, del tercio inferior del esófago y de la unión gastroesofágica, susceptibles de ser resecados, etapa II o más de la UICC<sup>1</sup>, con <i>Performance Status</i> 0-1. Un estudio (ACCORD) estableció un rango de edad como criterio de inclusión (18-75 años), mientras que el otro no consideró criterio etario (MAGIC).</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Las intervenciones fueron:</p> <p><b>a.</b> Estudio ACCORD: 2-3 ciclos preoperatorios de cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> día 1) y 5-fluorouracilo (5FU) (800 mg/m/día por cinco días), cada 28 días.</p> <p>Cirugía 4-6 semanas después de la última quimioterapia.</p> <p>En postoperatorio, 3-4 ciclos de la misma quimioterapia.</p> <p>El procedimiento quirúrgico era elegido por el equipo de cirujanos. Cirugía recomendada: linfadenectomía D2.</p> <p><b>b.</b> Estudio MAGIC: tres ciclos preoperatorios de epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> el día 1), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> el día 1) y 5-fluorouracilo (4200 mg/m<sup>2</sup> dosis acumulada en días 1-21).</p> <p>Cirugía 3-6 semanas después del último ciclo de quimioterapia.</p> <p>En postoperatorio, comenzando 6-12 semanas tras cirugía, tres ciclos de quimioterapia del mismo esquema recibido en preoperatorio.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Mortalidad, sobrevida libre de enfermedad, presencia de margen quirúrgico libre de tumor, etapa del tumor en la resección, seguridad de la quimioterapia, morbilidad perioperatoria, imposibilidad de administrar terapia postoperatoria.</p>

<sup>1</sup>Union for International Cancer Control.

## Resumen de los resultados

La información de mortalidad, sobrevida libre de enfermedad, y morbilidad postoperatoria, está basada en dos estudios que incluyeron 727 pacientes.

- La adición de quimioterapia perioperatoria a la resección quirúrgica del cáncer gástrico aumenta la sobrevida. La certeza de la evidencia es alta. Sin embargo, la certeza sobre la magnitud del beneficio es moderada.
- La adición de quimioterapia perioperatoria a la resección quirúrgica del cáncer gástrico probablemente no aumenta las complicaciones quirúrgicas. La certeza de la evidencia es moderada.
- La adición de quimioterapia perioperatoria a la resección quirúrgica del cáncer gástrico podría no incrementar la mortalidad perioperatoria. La certeza de la evidencia es baja.

Adición de quimioterapia perioperatoria a la cirugía del cáncer gástrico resecable				
<b>Pacientes</b>		Cáncer gástrico resecable con intención curativa		
<b>Intervención</b>		Quimioterapia perioperatoria y cirugía		
<b>Comparación</b>		Cirugía sola		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN quimioterapia perioperatoria	CON quimioterapia perioperatoria		
	Diferencia (margen de error)			
Mortalidad a largo plazo	701 por 1000	602 per 1000	RR 0,86 (0,78 a 0,96)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	99 pacientes menos por 1000 Margen de error: 28 a 154 menos			
Complicaciones perioperatorias	372 por 1000	394 per 1000	RR 1,06 (0,88 a 1,28)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>1</sup>
	22 pacientes más por 1000 Margen de error: 45 menos a 104 más			
Mortalidad perioperatoria	55 por 1000	53 per 1000	RR 0,96 (0,52 a 1,77)	⊕⊕○○ Baja <sup>1</sup>
	2 pacientes menos por 1000 Margen de error: 26 menos a 42 más			
Margen de error = intervalo de confianza del 95% RR: riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del <i>GRADE working group</i> .  *El riesgo de mortalidad para el grupo SIN quimioterapia perioperatoria está basado en el riesgo de los estudios. El riesgo CON quimioterapia perioperatoria (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).  <sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, en 1 nivel para complicaciones y en 2 para mortalidad perioperatoria, debido a que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de mayores complicaciones y mortalidad perioperatoria.				

Matriz de quimioterapia perioperatoria más cirugía vs solo cirugía en pacientes con adenocarcinoma gástroesofágico resecable

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- Esta evidencia se aplica a pacientes con adenocarcinoma del estómago, del esófago distal o de la unión gastroesofágica, juzgado como resecable al diagnóstico, en pacientes con buen performance status (ECOG 0-1).
  - Estos datos no se aplican a pacientes con neoplasias gástricas o esofágicas distintas del adenocarcinoma (por ejemplo: tumor neuroendocrino, linfoma, carcinoma escamoso), ni a pacientes con enfermedad metastásica o irresecable.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Los desenlaces resumidos en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen y por las guías de práctica clínica [12],[13],[14]. Sin embargo, en casos individuales puede ser necesario examinar en mayor detalle otros desenlaces.
- 

### Qué piensan los pacientes

---

- Si bien se podría considerar en general que la decisión debiera estar mayormente influida por la sobrevida a largo plazo, y no por la morbimortalidad perioperatoria, esto variará dependiendo de la aversión al riesgo de los pacientes. Pacientes con mayor aversión podrían necesitar mayor certeza de que no aumente la morbimortalidad perioperatoria.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Uno de los inconvenientes de ambos esquemas es la necesidad de administrar 5-fluorouracilo en infusión continua, con el consiguiente aumento de los costos ya sea por necesidad de hospitalización, o bien por implementar la infusión continua ambulatoria. En ese contexto, la capecitabina, una fluoropirimidina de administración oral, se considera al menos equivalente al 5-fluorouracilo en neoplasias digestivas en general [15], y también en cáncer gástrico avanzado [16], por lo cual podría ser una alternativa a considerar.
- 

### Factibilidad e implementación

---

- En Chile, el cáncer gástrico se encuentra incorporado al sistema de garantías explícitas en salud (GES). Sin embargo, la guía GES no recomienda explícitamente el uso de esta modalidad de tratamiento, por lo que no existe protección financiera para su administración [17]. En estas condiciones, actualmente la mayoría de los pacientes en el sistema público de salud chileno no la recibe.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- La quimioterapia perioperatoria es ampliamente utilizada a nivel mundial y recomendada en guías de práctica clínica sobre cáncer gástrico de distintos países y organizaciones. Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las guías de práctica clínica [12],[13],[14], y con las conclusiones de las revisiones sistemáticas individuales identificadas [6],[7],[8],[9].
- 

### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad que la aparición de nueva evidencia cambie lo que sabemos es baja, aunque nueva evidencia podría entregarnos una estimación más precisa de la magnitud del beneficio, y especialmente de la morbimortalidad perioperatoria.
  - Esta evidencia no permite comparar la efectividad de ambos esquemas de quimioterapia. De hecho, actualmente existen múltiples estudios en curso sobre tratamiento perioperatorio de pacientes con cáncer gástrico resecable, tanto con esquemas de quimioterapia citotóxica aún no utilizados rutinariamente (por ejemplo, una combinación de 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino, conocida como FOLFOX6), como con adición de terapia molecularmente dirigida (por ejemplo, trastuzumab). Una búsqueda en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) permite hacerse una idea del volumen de investigación en esta área ([ver resultados de búsqueda en clinicaltrials.gov](#)).
-

### Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

### Matriz de evidencia

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Matriz de quimioterapia perioperatoria más cirugía vs solo cirugía en pacientes con adenocarcinoma gástrico reseccable](#)



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en las respectivas revisiones.

### Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*



**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



**Muy baja:** La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios

están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo. (Pendiente entregar una declaración)

## Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. World Health Organization, International Agency for Research of Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr) [on line]. | [Link](#) |
3. Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Departamento de estadísticas e información de salud. Series y gráficos de mortalidad 2014. [deis.cl](http://deis.cl) [on line] | [Link](#) |
4. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):921-32. | [PubMed](#) |
5. Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World J Gastroenterol*. 2009 Apr 21;15(15):1854-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD008107. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Li W, Qin J, Sun YH, Liu TS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 28;16(44):5621-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Ge L, Wang HJ, Yin D, Lei C, Zhu JF, Cai XH, Zhang GQ. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec 28;18(48):7384-93. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer*. 2013 Oct;49(15):3149-58. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1715-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Oncology NCPGi. Gastric Cancer 2014. [nccn.org](http://nccn.org) [on line]. | [Link](#) |
13. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014 May;40(5):584-91. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Malthaner R, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America. *Gastric Cancer*. 2013 Jan;16(1):28-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Cassidy J, Saltz L, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Kang Y, et al. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2604-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):36-46. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Gobierno de Chile, Ministerio De Salud. Guía clínica cáncer gástrico. Santiago: MINSAL, 2010. | [Link](#) |

**Correspondencia a:**  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 63,  
Santiago Centro  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.

