



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado (Revisión)

Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S

Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S.  
Chemotherapy for advanced gastric cancer  
(Quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD004064.  
DOI: [10.1002/14651858.CD004064.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado

Anna Dorothea Wagner<sup>1</sup>, Nicholas LX Syn<sup>2</sup>, Markus Moehler<sup>3</sup>, Wilfried Grothe<sup>4</sup>, Wei Peng Yong<sup>2</sup>, Bee-Choo Tai<sup>5</sup>, Jingshan Ho<sup>2</sup>, Susanne Unverzagt<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Lausanne University Hospitals and Clinics, Lausanne, Switzerland. <sup>2</sup>Department of Haematology-Oncology, National University Cancer Institute, Singapore, Singapore. <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine I, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany. <sup>5</sup>Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore, Singapore, Singapore. <sup>6</sup>Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics and Informatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

**Contacto:** Anna Dorothea Wagner, Department of Oncology, Lausanne University Hospitals and Clinics, Rue du Bugnon 46, Lausanne, 1011, Switzerland. [dorothea.wagner@chuv.ch](mailto:dorothea.wagner@chuv.ch).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Enfermedades Esófago-gástricas, del Intestino Delgado y Pancreáticas.

**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 8, 2017.

**Referencia:** Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S. Chemotherapy for advanced gastric cancer (Quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD004064. DOI: [10.1002/14651858.CD004064.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

El cáncer gástrico es el quinto cáncer más común en todo el mundo. En los países denominados occidentales, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o presentan una recidiva después de una cirugía aparentemente curativa. En los pacientes con enfermedades avanzadas, los beneficios significativos de las terapias específicas están actualmente limitados a la enfermedad positiva para el HER-2 tratada con trastuzumab, en combinación con quimioterapia, como tratamiento de primera línea. En el tratamiento de segunda línea, el ramucirumab, solo o en combinación con paclitaxel, demostró beneficios significativos de supervivencia. Por lo tanto, la quimioterapia sistémica sigue siendo la base del tratamiento para el cáncer gástrico avanzado. Aún hay dudas con respecto a la elección del régimen.

### Objetivos

Evaluar el efecto de la quimioterapia versus el mejor tratamiento de apoyo, quimioterapia de combinación versus quimioterapia con agente único y los diferentes regímenes de quimioterapia de combinación en el cáncer gástrico avanzado.

### Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE y en Embase hasta junio 2016, en listas de referencias de estudios y se contactó con compañías farmacéuticas y expertos para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA).

### Criterios de selección

Se consideraron sólo los ECA sobre la quimioterapia sistémica, intravenosa u oral versus el mejor tratamiento de apoyo, quimioterapia de combinación versus de agente único y diferentes regímenes de quimioterapia en el cáncer gástrico avanzado.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión, de forma independiente, seleccionaron los estudios y extrajeron los datos. Se consultó a un tercer investigador en caso de desacuerdos. Se contactó con los autores de los estudios para obtener la información faltante.

## Resultados principales

Se incluyeron 64 ECA, de los cuales 60 ECA (11 698 participantes) proporcionaron datos para el metanálisis de la supervivencia general. Se encontró que la quimioterapia extiende la supervivencia general (SG) en aproximadamente 6,7 meses más que el mejor tratamiento de apoyo (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,3; intervalos de confianza [IC] del 95%: 0,24 a 0,55; 184 participantes, tres estudios, evidencia de calidad moderada). La quimioterapia de combinación extiende la SG levemente (en un mes adicional) versus quimioterapia de agente único (CRI 0,84; IC del 95%: 0,79 a 0,89; 4447 participantes, 23 estudios, evidencia de calidad moderada), lo cual se equilibra en parte con la mayor toxicidad. No se conoce el beneficio de la epirubicina en las combinaciones de tres fármacos, en las cuales el cisplatino se reemplaza con oxaliplatino y el 5-FU se reemplaza con capecitabina.

El irinotecán extiende la SG levemente (en 1,6 meses adicionales) versus regímenes que no contienen irinotecán (CRI 0,87; IC del 95%: 0,80 a 0,95; 2135 participantes, 10 estudios, evidencia de alta calidad).

El docetaxel extiende la SG levemente (poco más de un mes) comparado con los regímenes que no contienen docetaxel (CRI 0,86; IC del 95%: 0,78 a 0,95; 2001 participantes, ocho estudios, evidencia de alta calidad). Sin embargo, debido a los análisis de subgrupos, no existe seguridad en cuanto a si las combinaciones que contienen docetaxel (docetaxel agregado a un agente único o a una combinación de dos fármacos) extienden la SG debido a la evidencia de calidad moderada (CRI 0,80; IC del 95%: 0,71 a 0,91; 1466 participantes, cuatro estudios, evidencia de calidad moderada). Al reemplazar otra quimioterapia con docetaxel, probablemente hay poca o ninguna diferencia en la SG (CRI 1,05; 0,87 a 1,27; 479 participantes, tres estudios, evidencia de calidad moderada). Se encontró que probablemente hay poca o ninguna diferencia en la SG al comparar capecitabina versus regímenes que contienen 5-FU (CRI 0,94; IC del 95%: 0,79 a 1,11; 732 participantes, cinco estudios, evidencia de calidad moderada).

El oxaliplatino puede extender (en menos de un mes) la SG versus regímenes que contienen cisplatino (CRI 0,81; IC del 95%: 0,67 a 0,98; 1105 participantes, cinco estudios, evidencia de baja calidad). No existe seguridad sobre si las combinaciones que contienen taxano-platino con (versus sin) fluoropirimidinas extienden la SG debido a la evidencia de muy baja calidad (CRI 0,86; IC del 95%: 0,71 a 1,06; 482 participantes, tres estudios, evidencia de muy baja calidad). Los regímenes con S-1 mejoran la SG levemente (en menos de un mes adicional) versus regímenes que contienen 5-FU (CRI 0,91; IC del 95%: 0,83 a 1,00; 1793 participantes, cuatro estudios, evidencia de alta calidad), sin embargo, debido a que el S-1 se usa en diferentes dosis y regímenes en la población asiática y no asiática, la aplicabilidad de este hallazgo a las poblaciones individuales es incierta.

## Conclusiones de los autores

La quimioterapia mejora la supervivencia (en 6,7 meses adicionales) en comparación con el mejor tratamiento de apoyo, y la quimioterapia de combinación mejora la supervivencia (en un mes adicional) comparada con el agente único 5-FU. La posibilidad de realizar pruebas a todos los pacientes para el estado del HER-2 puede ayudar a identificar a los pacientes con tumores HER-2 positivos, para los que, en ausencia de contraindicaciones, el trastuzumab en combinación con capecitabina o 5-FU en combinación con cisplatino han mostrado ser beneficiosos. Para los pacientes con pruebas negativas para el HER-2; todas las diferentes combinaciones de dos y tres fármacos incluido el irinotecán, el docetaxel, el oxaliplatino o los profármacos 5-FU orales son opciones de tratamiento válidas para el cáncer gástrico avanzado, y es esencial la consideración de los efectos secundarios de cada régimen en la decisión de tratamiento. Las combinaciones que contienen irinotecán y las combinaciones que contienen docetaxel (en las que el docetaxel se agregó a un agente único o a dos fármacos (combinación de platino/5-FU) muestran beneficios significativos de supervivencia en las comparaciones estudiadas anteriormente. Además, los regímenes de tres fármacos que contienen docetaxel han aumentado las tasas de respuesta, aunque las ventajas de las combinaciones de tres fármacos que contienen docetaxel (DCF, FLO-T) son contrarrestadas por la mayor toxicidad. Además, los regímenes que contienen oxaliplatino demostraron un beneficio en la SG comparados con el mismo régimen que contiene cisplatino, y hay una mejoría moderada en la supervivencia con S-1 en comparación con los regímenes que contienen 5-FU.

Existen dudas sobre si el beneficio de supervivencia para las combinaciones de tres fármacos que incluyen cisplatino, 5-FU y epirubicina en comparación con el mismo régimen sin epirubicina es todavía válido cuando el tratamiento de segunda línea es administrado de forma sistemática y cuando el cisplatino se reemplaza con oxaliplatino y el 5-FU con capecitabina. Además, la magnitud de los beneficios observados de supervivencia para los regímenes de tres fármacos no es lo bastante grande como para ser clínicamente significativa según lo definido recientemente por la American Society for Clinical Oncology (Ellis 2014). En contraposición con las comparaciones en las cuales se observó un beneficio de supervivencia al agregar un tercer fármaco a un régimen de dos fármacos al costo de una mayor toxicidad, la comparación de los regímenes en los cuales otra quimioterapia se reemplazó con irinotecán se asoció con un beneficio de supervivencia (de significación estadística dudosa), aunque *sin* un aumento de la toxicidad. Por este motivo las combinaciones que contienen irinotecán/5-FU son una opción atractiva para el tratamiento de primera línea. Aunque necesitan interpretarse con cuidado, los análisis de subgrupos de un estudio indican que los pacientes de edad más avanzada obtienen un mayor beneficio con el oxaliplatino, en comparación con los regímenes basados en cisplatino, y que los pacientes con enfermedad localmente avanzada o menores de 65 años podrían beneficiarse más con un régimen de tres fármacos que incluya 5-FU, docetaxel y oxaliplatino en comparación con una combinación de dos fármacos de 5-FU y oxaliplatino, una hipótesis que necesita confirmarse de forma adicional. Para los pacientes con buen estado funcional, el beneficio de la quimioterapia de segunda línea se ha establecido en varios ECA.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado

#### Quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado (Revisión)

## Antecedentes

De todos los pacientes con cáncer gástrico, en países donde no se realiza un cribado de manera sistemática, un 80% a un 90% son diagnosticados en un estadio avanzado cuando el tumor es inoperable o cuando presentan recidiva dentro de los cinco años después de la cirugía. Antes de comenzar cualquier quimioterapia sistémica en pacientes con enfermedades avanzadas, es obligatoria la realización de pruebas de la sobre-expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (abreviado HER-2) y los pacientes con sobre-expresión del HER-2 deben, en ausencia de contraindicaciones, ser tratados mediante una combinación de quimioterapia basada en cisplatino/fluoropirimidina y trastuzumab (es decir un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano II).

## Características de los estudios

Se hicieron búsquedas en bases de datos biomédicas (MEDLINE, Embase, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados [Cochrane Central Register of Clinical Trials]) hasta junio 2016. Se incluyeron 64 ECA en esta revisión, de los cuales 60 estudios con 11 698 participantes tenían datos sobre la supervivencia global. Se excluyeron 195 estudios con motivos.

## Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia varió de muy baja a alta, según la comparación y el resultado evaluado. Las razones de la disminución de la calidad fueron el riesgo de sesgo causado por la ausencia de cegamiento o independencia del examen radiológico, la imprecisión o la heterogeneidad.

## Resultados principales

La quimioterapia mejora la supervivencia (en aproximadamente 6,7 meses) y la calidad de vida en comparación con el mejor tratamiento médico de apoyo solo, y la quimioterapia de combinación de primera línea mejora la supervivencia (en un mes) comparada con el agente único 5-FU.

El agregado de docetaxel a los regímenes de quimioterapia basados en platino-fluoropirimidina parece extender la supervivencia (en poco más de un mes adicional) al costo de una mayor toxicidad. No está claro si el beneficio del agregado de un tercer fármaco (docetaxel o epirubicina) a una combinación de quimioterapia de dos fármacos de platino-fluoropirimidina supera su toxicidad.

Por lo tanto, la posibilidad de considerar el perfil de efectos secundarios y el impacto de estos efectos secundarios en la calidad de vida del paciente individual, así como la carga tumoral y la necesidad de obtener una respuesta rápidamente son esenciales en la elección del régimen. Además, los regímenes que contienen irinotecán prolongaron la supervivencia general (en 1,6 meses adicionales) en comparación con los regímenes que no contienen irinotecán.