



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico

A. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con cáncer gástrico mayor a igual T2 y/o N+ operado con cirugía D2 ¿Se debe realizar “radioquimioterapia” en comparación a “quimioterapia”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con cáncer gástrico mayor a igual T2 y/o N+ operado con cirugía D2.

Intervención: Radioquimioterapia.

Comparación: Quimioterapia.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, recurrencia, calidad de vida, efectos adversos serios.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre cáncer gástrico (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores¹. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas analizando estudios en pacientes con cáncer gástrico, en quienes se evalúa un grupo que recibe radioquimioterapia adyuvante comparado con un grupo que recibe quimioterapia. Se identificaron 8 revisiones sistemáticas que incluyeron 8 estudios primarios, de los cuales 6 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”, en el siguiente enlace: [Radioquimioterapia postoperatoria comparada con quimioterapia para cáncer gástrico](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	8 [1-8]
Estudios primarios	6 ensayos aleatorizados [9-14], 2 estudios observacionales [15-16]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

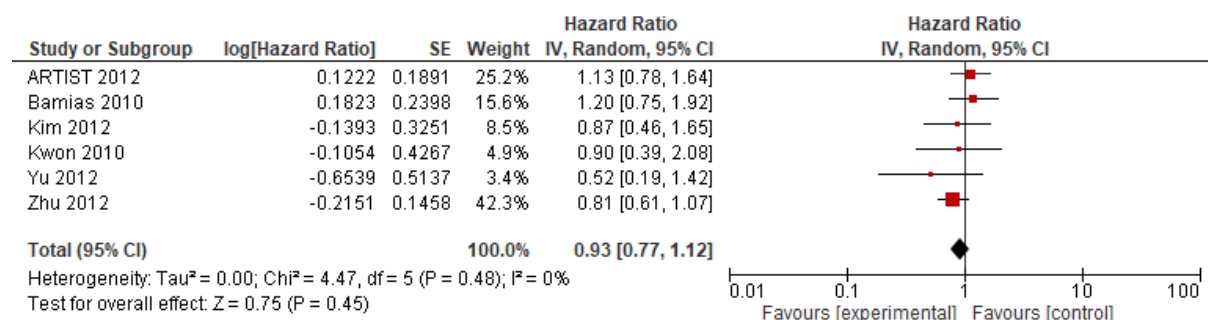
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existen dos revisiones sistemáticas [1,6] que en conjunto:

1. Incluyen el total de los estudios posiblemente relevantes [9-14], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de estas revisiones para construir la tabla de resumen de resultados.

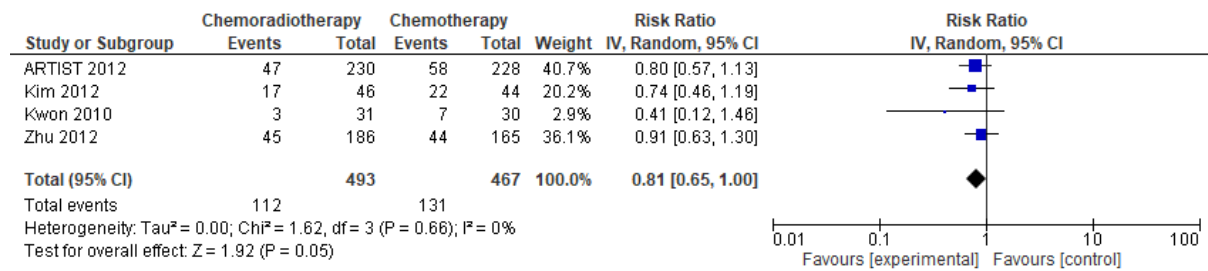
Metanálisis

Mortalidad



² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Recurrencia: nueva metástasis



Efectos adversos serios (grado 3-4)

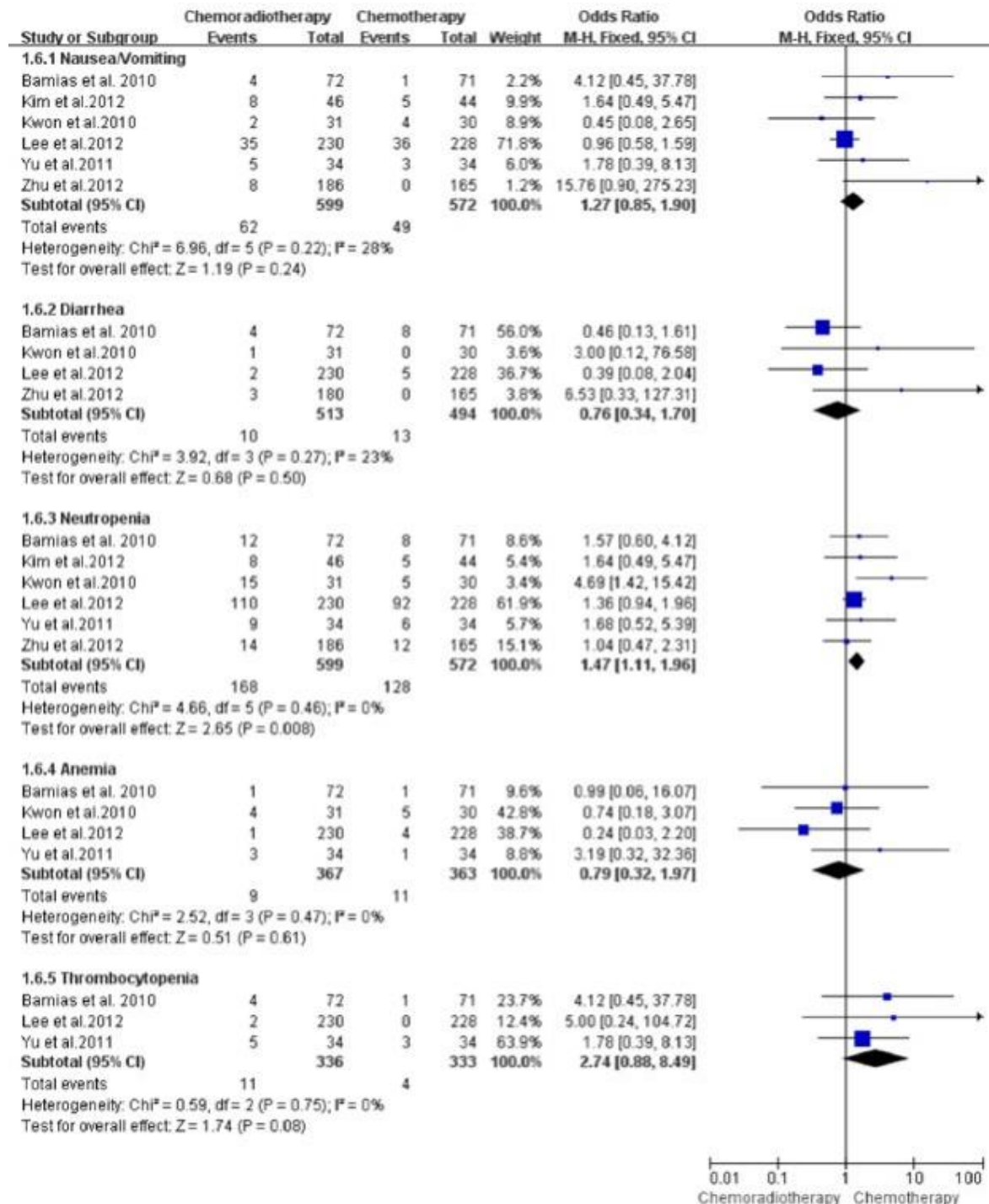


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

RADIOQUIMIOTERAPIA COMPARADO CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PERSONAS CON CÁNCER GÁSTRICO						
Pacientes	Personas con cáncer gástrico mayor a igual T2 y/o N+ operado con cirugía D2.					
Intervención	Radioquimioterapia adyuvante (RQT).					
Comparación	Quimioterapia adyuvante (QT).					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON QT	CON RQT	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	HR 0,93 (0,77 a 1,12) -- 6 ensayos [9-14]/ 1171 pacientes	532 por 1000	506 por 1000	Diferencia: 26 menos (89 menos a 41 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Radioquimioterapia comparado con quimioterapia podría disminuir la mortalidad en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía.
Recurrencia: nueva metástasis	RR 0,81 (0,65 a 1,00) -- 4 ensayos [9,11,12,14]/ 960 pacientes	281 por 1000	227 por 1000	Diferencia: 54 menos (0 a 98 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Radioquimioterapia comparado con quimioterapia podría disminuir la ocurrencia de metástasis en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía.
Calidad de vida	No fue medido o reportado por las revisiones sistemáticas.				--	--
Efectos adversos serios***	Una revisión sistemática [1] reportó que no se observaron diferencias entre los grupos en efectos adversos serios tales como náuseas y vómitos (OR 1,27; IC 95% 0,85 a 1,9), diarrea (OR 0,76; IC 95% 0,34 a 1,7), anemia (OR 0,79; IC 95% 0,32 a 1,97) y trombocitopenia (OR 2,74; IC 95% 0,88 a 8,49). Sólo al evaluar neutropenia se identificó una mayor cantidad de eventos en el grupo de intervención (OR 1,47; IC 95% 1,11 a 1,96).			⊕⊕○○ ^{1,2} Baja		Radioquimioterapia comparado con quimioterapia podría aumentar los riesgos de neutropenia, náuseas, vómitos y trombocitopenia en pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.// RR: Riesgo relativo. // OR: Odds ratio.// HR: Hazard ratio.
 GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.
 * El **riesgo CON QT** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON RQT** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).
 ** Seguimiento entre 3 y 7 años.
 *** Efectos adversos serios definidos como aquellos grado 3 o 4, que suponen una amenaza para la vida o son discapacitantes según la NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE) [17].
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que se identificaron limitaciones en la mayoría de los estudios asociadas a la generación y ocultamiento de la secuencia de aleatorización y enmascaramiento de participantes, tratantes y evaluadores.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que a cada extremo del intervalo de confianza se tomarían decisiones diferentes.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Dai Q., Jiang L., Lin R.-J., Wei K.-K., Gan L.-L., Deng C.-H., Guan Q.-L.. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111(3):277-284.
2. Huang YY, Yang Q, Zhou SW, Wei Y, Chen YX, Xie DR, Zhang B. Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy for completely resected gastric cancer with D2 Lymphadenectomy: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(7):e68939.
3. Liang JW, Zheng ZC, Yu T, Wang X, Zhang JJ. Is postoperative adjuvant chemoradiotherapy efficacious and safe for gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy? A meta-analysis of the literature. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(12):1614-1621.
4. Min C, Bangalore S, Jhavar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, Leichman LP, Du KL. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology*. 2014;86(2):79-85.
5. Soon YY, Leong CN, Tey JC, Tham IW, Lu JJ. Postoperative chemo-radiotherapy versus chemotherapy for resected gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2014;58(4):483-96.
6. van den Ende T, Ter Veer E, Machiels M, Mali RMA, Abe Nijenhuis FA, de Waal L, Laarman M, Gisbertz SS, Hulshof MCCM, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Efficacy and Safety of (Neo)Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. *Cancers*. 2019;11(1):80-80.
7. Wu DM, Wang S, Wen X, Han XR, Wang YJ, Shen M, Fan SH, Zhang ZF, Zhuang J, Shan Q, Li MQ, Hu B, Sun CH, Lu J, Zheng YL. Survival Benefit of Three Different Therapies in Postoperative Patients With Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:929.
8. Yin S, Wang P, Xu X, Tan Y, Huang J, Xu H. The optimal strategy of multimodality therapies for resectable gastric cancer: evidence from a network meta-analysis. *Journal of Cancer*. 2019;10(14):3094-3101.
9. ARTIST. Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Choi MG, Sohn TS, Noh JH, Bae JM, Ahn YC, Sohn I, Jung SH, Park CK, Kim KM, Kang WK. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(3):268-73.
10. Bamias A, Karina M, Papakostas P, Kostopoulos I, Bobos M, Vourli G, Samantas E, Christodoulou Ch, Pentheroudakis G, Pectasides D, Dimopoulos MA, Fountzilas G. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2010;65(6):1009-21.
11. Kim TH, Park SR, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, Choi IJ, Kim YJ, Kim DY. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(5):e585-92.
12. Kwon HC, Kim MC, Kim KH, Jang JS, Oh SY, Kim SH, Kwon KA, Lee S, Lee HS, Kim HJ. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2010;6(4):278-85.

13. Yu C, Yu R, Zhu W, Song Y, Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(2):255-9.
14. Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, Ji FZ, Zhou XL, Han JH, Wang CS, Yu CH, Yi JG, Su XL, Ding JX. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012;104(3):361-6.
15. Jácome AA, Wohnrath DR, Scapulatempo Neto C, Fregnani JH, Quinto AL, Oliveira AT, Vazquez VL, Fava G, Martinez EZ, Santos JS. Effect of adjuvant chemoradiotherapy on overall survival of gastric cancer patients submitted to D2 lymphadenectomy. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2013;16(2):233-8.
16. Kim, Sung, Lim, Do Hoon, Lee, Jeeyun, Kang, Won Ki, MacDonald, John S., Park, Chan Hyung, Park, Se Hoon, Lee, Se-Hoon, Kim, Kihyun, Park, Joon Oh, Kim, Won Seog, Jung, Chul Won, Park, Young Suk, Im, Young-Hyuck, Sohn, Tae Sung, Noh, Jae Hyung, Heo, Jin Seok, Kim, Yong Il, Park, Chul Keun, Park, Keunchil. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics*. 2005;63(5):1279-1285.
17. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al.: CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13:176–181.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (gastric* OR stomach*)
- #2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar* OR metastas* OR mass OR masses OR nodul* OR oncolog*)
- #3 (adjuvant* OR postoperat* OR "post-operative" OR "post operative")
- #4 chemorad* OR radiochemo* OR "chemo-radiotherapy" OR "radio-chemotherapy" OR ("combined modality" AND (radiation* OR radiotherapy*))
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4