



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Cáncer gástrico

A. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado irreseccable HER 2 positivo ¿Se debe realizar “quimioterapia más terapia blanco anti HER2 (i.e. trastuzumab)” en comparación a realizar “quimioterapia”?

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

Población: Pacientes con cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado irreseccable HER 2 positivo.

Intervención: Realizar quimioterapia más terapia blanco anti HER2.

Comparación: Realizar quimioterapia.

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

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de 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 revisores. 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.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en pacientes con cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado, los cuales comparan la adición o no de trastuzumab a la quimioterapia en primera línea de tratamiento. Se identificaron 5 revisiones sistemáticas que incluyeron 3 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Adición de trastuzumab a la quimioterapia para la primera línea de tratamiento del cáncer gástrico o gastroesofágico avanzado](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	5 [1-5]
Estudios primarios	3 ensayos [6-8]

Selección de la evidencia

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

Estimador del efecto

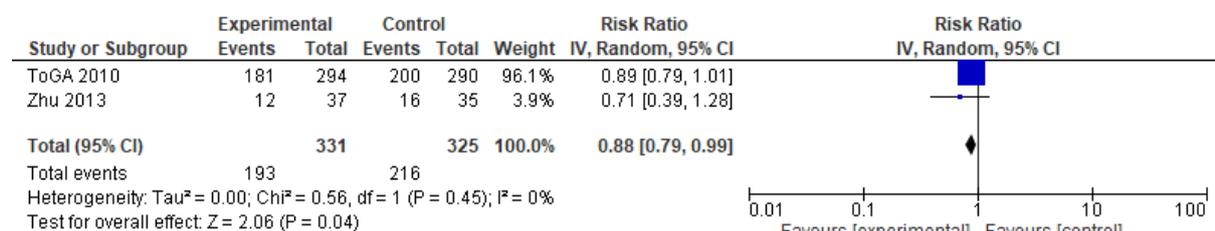
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática que [1]:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [6-8].
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

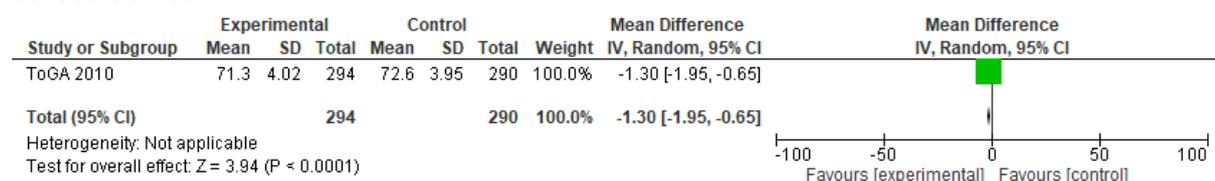
Por lo que se decidió utilizar su información para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Mortalidad



Calidad de vida



¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Efectos adversos serios

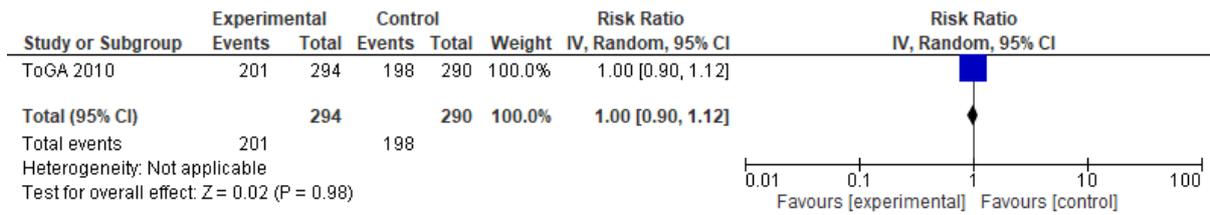


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

TRASTUZUMAB EN CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO O LOCALMENTE IRRESECCABLE HER2 POSITIVO.						
Pacientes	Pacientes con cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado irreseccable HER 2 positivo.					
Intervención	Realizar quimioterapia más trastuzumab.					
Comparación	Realizar quimioterapia.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Quimioterapia	Quimioterapia + trastuzumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad (seguimiento a 1 año)	RR 0,88 (0,79 a 0,99) -- 656 pacientes / 2 ensayos [6, 8]	665 por 1000	585 por 1000	Diferencia: 80 menos (7 a 140 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Agregar trastuzumab en cáncer gástrico metastásico probablemente disminuye la mortalidad.
Calidad de vida** (seguimiento a 1 año)	-- 584 pacientes / 1 ensayo [6]	73 puntos	72 puntos	DM: 1,3 menos (0,65 a 1,95 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Agregar trastuzumab en cáncer gástrico metastásico probablemente tiene poco impacto en calidad de vida.
Efectos adversos grado 3 o 4*** (seguimiento a 6 meses)	RR 1,00 (0,90 a 1,12) -- 584 pacientes / 1 ensayo [6]	683 por 1000	683 por 1000	Diferencia: 0 menos (68 menos a 82 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Agregar trastuzumab en cáncer gástrico metastásico podría no tener impacto en efectos adversos serios tales como alteraciones hematológicas, astenia, vómitos, diarrea, entre otros, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

*Los riesgos/promedio **SIN trastuzumab** están basados en los riesgos/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio **CON trastuzumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su margen de error).

**Calidad de vida medido en la escala European Organisation For the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ C-30). Su puntaje varía de 0 a 100, donde a mayor puntaje mejor calidad de vida. La diferencia mínima clínicamente relevante varía entre 7 a 10 puntos [9].

*** Eventos adversos grado 3 o 4 se refiere a la ocurrencia de algún evento severo o potencialmente mortal, tales como alteraciones hematológicas severas, astenia severas, vómitos severas, diarrea severa, entre otros.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que en uno de los ensayos [8] no está clara la generación de secuencia de aleatorización y ocultamiento de ésta. Además el ensayo no fue ciego. Además, en el otro ensayo hubo modificaciones en los desenlaces posterior al inicio (se agregaron desenlaces sustitutos al reporte y se modificó seguimiento de efectos adversos) y no fue ciego.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019

REFERENCIAS

1. Xiong B., Ma L., Huang W., Luo H., Zeng Y., Tian Y.. The efficiency and safety of trastuzumab for advanced gastric and gastroesophageal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. *Growth Factors*. 2016;34(5-6):187-195.
2. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Gualtieri S, Fiorillo L, Chiellino S, De Angelis AM, Mendicino F, Botta C, Caraglia M, Tassone P, Tagliaferri P. A systematic review and meta-analysis of randomized trials on the role of targeted therapy in the management of advanced gastric cancer: Evidence does not translate?. *Cancer biology & therapy*. 2015;16(8):0.
3. Wang CW, Fang XH. The role of targeted agents in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(9):1725-32.
4. Luo HQ, Han L, Jiang Y. Meta-analysis of six randomized control trials of chemotherapy plus anti-HER monoclonal antibody for advanced gastric and gastroesophageal cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(13):5343-8.
5. Song H, Zhu J, Lu D. Molecular-targeted first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;7:CD011461.
6. Bang, Yung-Jue, Van Cutsem, Eric, Feyereislova, Andrea, Chung, Hyun C, Shen, Lin, Sawaki, Akira, Lordick, Florian, Ohtsu, Atsushi, Omuro, Yasushi, Satoh, Taroh, Aprile, Giuseppe, Kulikov, Evgeny, Hill, Julie, Lehle, Michaela, Rüschoff, Josef, Kang, Yoon-Koo. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
7. Sun J, Pan SY, Chen QQ, Gao XP, Li W. [Efficacy of trsatuzumab (Herceptin) combined with FOLFIRI regimen in the treatment of HER2-positive advanced gastric cancer]. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2011;31(8):1458-60.
8. Zhu Li-bo, MA Rui, LIU Xing, SHEN Xiao-yu, LI Lin-lin. Clinical Effect and Two-year's Prognosis of Herceptin Combined with Conventional Chemotherapy in Treatment of Advanced Cardiac Carcinoma Patients with HER-2 Over Expression. *Progress in Modern Biomedicine*. 2013;
9. Bedard, G., Zeng, L., Zhang, L., Lauzon, N., Holden, L., Tsao, M., ... Chow, E. (2013). Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 10(2), 109–117.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (gastric* OR stomach*)
- #2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR maligna* OR adenocar* OR metasta* OR mass OR masses OR nodul* OR oncolog*)
- #3 (metasta* OR advanced* OR oligometast* OR "stage IV" OR "stage 4" OR unresectable)
- #4 (trastuzumab* OR Herceptin OR Herzuma)
- #5 (chemothera* OR cytotoxic* OR polychemother* OR antineoplastic*)
- #6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5