



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Beneficio clínico del ramucirumab como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico avanzado

Clinical benefit of ramucirumab as a treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma

Autor/a: María Bové Játiva

Director/es: Dr. Carlos López López
Dra. Ana de Juan Ferré

Santander, 24 de mayo de 2023

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN.....	2
I. INTRODUCCIÓN: CÁNCER GÁSTRICO	3
1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA	3
2. TIPOS DE CÁNCER GÁSTRICO Y FACTORES DE RIESGO	3
3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CANCER GÁSTRICO	4
4. BIOLOGÍA MOLECULAR	4
5. CLÍNICA Y DIAGNOSTICO DE LOS TUMORES GÁSTRICOS.....	5
5.1. CLÍNICA	5
5.2. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO	6
6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO.....	7
6.1. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL RESECABLE.....	7
6.2. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL IRRESECABLE O METASTASICA	7
II. OBJETIVOS	9
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
IV. RESULTADOS.....	12
1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	12
2. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DEL TUMOR.....	13
3. DESCRIPCIÓN DE TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	14
4. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL	15
5. TOXICIDAD DE TRATAMIENTO CON RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL	16
6. DATOS DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL ...	17
7. ESTUDIO DE LOS POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL (OS)	19
7.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE (LOG-RANK TEST).....	19
7.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX)	24
V. DISCUSIÓN.....	25
VI. CONCLUSIONES.....	35
VII. BIBLIOGRAFÍA	36
AGRADECIMIENTOS.....	42

ABREVIATURAS

1L	Primera línea
2L	Segunda Línea
3L	Tercera línea
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EC	Ensayo clínico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FISH	Hibridación fluorescente in situ
HDL-C	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
HER2-neu	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2
HR	Hazard ratio
HUMV	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IHC	Inmunohistoquímica
IMS	Inestabilidad de microsatélites
LDL-C	Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
mOS	Mediana de supervivencia global
mPFS	Mediana de supervivencia libre de progresión
NC	No calculable
ND	No disponible
NLR	Coeficiente neutrófilo/linfocito
OS	Supervivencia global
PET-FDG	Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
PFS	Progresión libre de supervivencia
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RWD	Estudios de vida real
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SNC	Sistema nervioso central
TAC	Tomografía axial computarizada
Tis	Tumor in situ
TRO	Tasa de respuesta objetiva
UGE	Unión gastroesofágica
VEB	<i>Virus Epstein-Barr</i>
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGFA	Factor de crecimiento del endotelio vascular A
VEGFR2	Receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular

RESUMEN

El cáncer gástrico avanzado sigue siendo una neoplasia con mal pronóstico pese a los avances acontecidos en los últimos años. El objetivo del tratamiento en estos pacientes es puramente paliativo. Como terapia de primera línea se utilizan habitualmente combinaciones con platinos, asociadas o no a trastuzumab. Desafortunadamente, la progresión tumoral es frecuente, lo que obliga a utilizar terapias de segunda línea con resultados menos alentadores como las combinaciones de un antiangiogénico (ramucirumab), con o sin taxanos. Sin embargo, el beneficio clínico de estas terapias en la práctica asistencial diaria, fuera de los ensayos clínicos, es poco conocida. Este trabajo revisa retrospectivamente los pacientes tratados con ramucirumab en este contexto durante los últimos años en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, a fin de aportar información de uso en condiciones de vida real. Nuestros resultados encuentran una efectividad y seguridad comparable con los principales ensayos clínicos de registro y los estudios de vida real. Además, identificamos potenciales factores pronósticos asociados con una mayor supervivencia.

Palabras Clave: cáncer gástrico avanzado, ramucirumab, efectividad, seguridad, supervivencia.

Advanced gastric cancer is a neoplasm with a poor prognosis despite the advances that have been made in recent years. The goal of treatment in these patients is purely palliative. Platinum-based combinations, with or without trastuzumab, are commonly used as first-line therapy. Unfortunately, tumor progression is frequent and switching to second-line therapies which have fewer encouraging results is required. These therapies include combinations of an antiangiogenic agent (ramucirumab), with or without taxanes. However, little is known about the clinical benefit of these therapies in daily clinical practice, outside of clinical trials. This study retrospectively reviews patients treated with ramucirumab in this context during the last years at Marqués de Valdecilla University Hospital, in order to provide information on real-life usage. Our results demonstrate effectiveness and safety comparable to pivotal clinical trials and real-world studies, we also identify potential prognostic factors associated with improved in survival.

Keywords: advanced gastric cancer, ramucirumab, effectiveness, safety, survival.

I. INTRODUCCIÓN: CÁNCER GÁSTRICO

1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

El cáncer gástrico es el quinto cáncer más frecuente y el cuarto en mortalidad a nivel mundial, representa alrededor del 6-7% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer, y está precedido por el cáncer de pulmón, mama, colorrectal y próstata (1,2). Si consideramos únicamente los tumores digestivos, es la segunda neoplasia más común después del cáncer de colon. Existe un leve predominio en varones entorno a la 7ª-8ª década de vida. En España, ocupa actualmente el 8º puesto en términos de mortalidad (3).

La incidencia de esta neoplasia varía en función de la región geográfica. Las áreas con tasas de incidencia ajustadas por edad más altas a nivel internacional son: Asia Oriental, Europa del Este y Central, Polinesia y Sudamérica. En cambio, las tasas más bajas se encuentran en África y Micronesia(2). En España, su frecuencia de diagnóstico sigue un patrón costa-interior, donde las tasas más elevadas están en Castilla-León y Galicia(4). Esta incidencia además se incrementa con la edad, aumentando a partir de los 50 años teniendo un pico de incidencia en los mayores de 65 años. Es un tumor más común en sexo masculino (2:1) y en raza asiática seguida de negros e hispanos, siendo así menos común en caucásicos. A pesar de esto, hay mucha influencia del estilo de vida, los hábitos alimenticios y el nivel socioeconómico de ahí su distribución geográfica previamente mencionada (1,5).

La etiopatogenia del cáncer gástrico es poco conocida, pero se sabe que hay determinados factores predisponentes ambientales, genéticos (síndromes hereditarios) y lesiones premalignas (6).

2. TIPOS DE CÁNCER GÁSTRICO Y FACTORES DE RIESGO

La mayoría de los tumores gástricos malignos son de tipo epitelial donde la variante más común es el adenocarcinoma (95%). Según su aparición se dividen en proximales o distales. Los proximales pueden ser de fundus o de la unión gastroesofágica (UGE). Los distales pueden presentarse en cuerpo (curvatura menor o mayor) o en región antro pilórica (que son los de localización más frecuente). Sin embargo, en países occidentales como España, como consecuencia de los hábitos de vida y distribución de los diferentes factores de riesgo, la incidencia se ha invertido, es decir, los tumores proximales están aumentando y los distales disminuyendo (7-9).

Los factores de riesgo cambian ligeramente en función del subtipo de tumor. En el cáncer gástrico proximal destacan la obesidad, el reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett y el tabaco. La presencia de *Helicobacter Pylori* está en menor proporción que en los tumores proximales. La histología suele ser difusa con DNA diploide y la diseminación suele ser hematológica. Es más típico de clases sociales altas (7-9).

En los tumores gástricos de tipo distal la influencia de la presencia de *Helicobacter Pylori* es mucho mayor que para los tumores proximales. Suelen presentar histología de tipo intestinal con DNA aneuploide y diseminación locorregional. Entre los factores de riesgo destacan, la presencia de *Helicobacter Pylori*, la dieta, los nitritos y la gastritis atrófica. Es más típico de clases sociales bajas(7–9).

Es importante destacar que el cáncer gástrico puede estar presente con una frecuencia del 5-10% de los casos en síndromes hereditarios como el cáncer gástrico difuso, de Lynch y de Li-fraumeni, entre otros(6).

3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CANCER GÁSTRICO

Existen varias clasificaciones histológicas, pero en el presente trabajo vamos a utilizar la clasificación de Lauren (10). La clasificación de Lauren diferencia tres tipos de cáncer gástrico: tipo intestinal, difuso y mixto.

El **tipo intestinal** es característico de sexo masculino y edades avanzadas. Está influenciado por factores ambientales y es endémico. Su localización es distal (cuerpo y antro), con histología glandular y aneuploide, crecimiento circunscrito y cohesivo, y suele estar precedido de una lesión premaligna. Son típicos los cambios genéticos como como amplificaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/neu). Actualmente, su incidencia está disminuyendo y tiene mejor pronóstico que el subtipo difuso (11).

El **tipo difuso** es de suele presentarse en mujeres jóvenes y está localizado con mayor en zona proximal (cardias y fundus). Es de carácter genético no endémico con mutaciones en c-Met y k-Ras. Histológicamente, se caracteriza por presentar células en anillo de sello, ser poco diferenciado y diploide. Además, tiene un patrón de crecimiento infiltrativo, submucoso con pérdida de cohesión celular, lo que facilita las metástasis. A diferencia del intestinal, el subtipo difuso no asienta sobre lesiones premalignas, tiene peor pronóstico y su incidencia está aumentando (11).

Otros tipos son los **carcinomas mixtos**, que presentan características de ambos tipos, y los indeterminados que son muy indiferenciados (11).

4. BIOLOGÍA MOLECULAR

El cáncer gástrico se caracteriza por alteraciones genéticas y epigenéticas que tienen influencia sobre el tratamiento, la evolución de la enfermedad y la supervivencia. Conocer el cáncer gástrico a nivel molecular permite entender la patogenia de la enfermedad y las alteraciones involucradas que a su vez permitirán identificar biomarcadores y dianas terapéuticas (12).

Hoy en día, la clasificación molecular diferencia entre 4 grupos principales:(13)

- Asociado a expresión de virus *Epstein-Barr* (VEB): supone un 10% de los cánceres gástricos y se localiza frecuentemente en fundus y cuerpo gástrico. Entre las alteraciones genéticas destacan: mutaciones de PIK3CA, ARID1A, BCOR, hipermetilación del DNA y ampliación de JAK2, PD-L1 y PD-L2.
- Asociado a inestabilidad de microsatélites (IMS): son el 20% de los cánceres gástricos y suele localizarse en zonas distales (Antro-píloro). Se asocia a elevado número de mutaciones en PIK3CA, Erbc3, HER-2, EGFR e hipermetilación de MLH1. Suelen ser casos de cáncer gástrico hereditario (principalmente el síndrome de Lynch).
- Asociado a inestabilidad cromosómica: abarca entorno al 50% de los cánceres gástricos y es más frecuente en los proximales (UGE). La mayoría tiene mutaciones en p53, pero también hay otras alteraciones como ampliación de receptores tirosinquinasa como VEGFA y de mediadores del ciclo celular (CCNE1, CCND1 y CDK6).
- Asociados a estabilidad genómica: representa un 20% de los casos de cáncer gástrico y generalmente se corresponde con el subtipo difuso de Lauren. Tiene mutaciones en CDH1 y genes RHO.

La importancia de la clasificación molecular reside, entre otros, en la posibilidad de usar inmunoterapia en aquellos cánceres que tengan expresión de VEB o IMS por su potencial mayor utilidad que en el resto de las variantes. Así, por ejemplo, los tumores IMS presentan alta carga mutacional lo que les hace ser más resistentes a la quimioterapia y quizás, en contraposición, más sensibles a inmunoterapia (14–16).

Entre los marcadores moleculares destaca por su relevancia la ampliación HER-2. Se trata de un protooncogén que codificado por el gen *ERBB2* del cromosoma 17. Se expresa en muchos tejidos y su principal papel es promover la proliferación celular y suprimir la apoptosis, lo que facilita el crecimiento incontrolado de las células y su diseminación. La expresión de HER-2 depende del subtipo de cáncer gástrico, el grado de diferenciación y su localización, así, es más frecuente en tumores de subtipo intestinal moderadamente diferenciados y localizados en la UGE. En general, aparece en un 10-15% de todos los adenocarcinomas gástricos (17). Hoy en día todavía no está claro el significado pronóstico de la sobreexpresión de HER-2 en este tipo de tumores, sin embargo, su utilidad para seleccionar enfermos candidatos a terapia anti-HER-2 (trastuzumab) está actualmente totalmente establecida (16). De hecho, el estudio TOGA demostró que la administración de trastuzumab junto con quimioterapia de primera línea mejora la supervivencia global de los enfermos con cánceres gástricos HER2/neu positivos (18).

5. CLÍNICA Y DIAGNOSTICO DE LOS TUMORES GÁSTRICOS

5.1. CLÍNICA

En sus inicios la clínica puede estar ausente o ser inespecífica. Los síntomas más frecuentes son el síndrome constitucional, dolor abdominal, náuseas y vómitos. En algunos casos, puede presentarse como hemorragia digestiva alta. Característicamente,

los tumores proximales pueden asociar epigastralgia, dolor retroesternal y disfagia. Por otro lado, las lesiones más distales pueden asociarse a vómitos. Los tumores difusos de tipo "linitis gástrica" pueden presentarse con saciedad precoz como síntoma guía inicial. En caso de cáncer avanzado, la astenia puede ser el síntoma predominante, junto con manifestaciones del sitio de las metástasis (ej.: dolor óseo, alteraciones hepáticas...).

A la exploración pueden apreciarse signos inespecíficos como palidez y delgadez, o signos más específicos como la adenopatía supraclavicular izquierda de Virchow, la axilar izquierda de Irish o el nódulo periumbilical de la Hermana María José. En casos de carcinomatosis peritoneal también puede observarse distensión abdominal y masa en el fondo de saco de Douglas (tabique rectal de Blumer). Y en mujeres con metástasis ováricas puede observarse una masa ovárica bilateral (tumor de Krukenberg) (18,19).

Se estima que el 1% de los casos pueden presentarse como síndromes paraneoplásicos con manifestaciones cutáneas como *acantosis nigrans*, dermatomiositis, eritema circinado, pénfigo, cuadros psoriasiformes y queratosis seborreica. Menos frecuentemente, se observan síndromes endocrino-metabólicos, neurológicos, cardiovasculares y nefrológicos como anemia hemolítica microangiopática, nefropatía membranosa, poliarteritis nodosa y embolia pulmonar. En cualquiera caso, ninguno de estos signos es específico del cáncer gástrico, pudiéndose encontrar en otras neoplasias incluso ser procesos benignos (20).

5.2. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

En España no están establecidos programas de cribado poblacional de cáncer gástrico, salvo en casos aislados pertenecientes a individuos de poblaciones consideradas como de "alto riesgo" con lesiones premalignas y síndromes familiares asociados. Estos programas, sin embargo, son comunes en Japón donde se realiza un cribado rutinario debido a la alta incidencia del cáncer gástrico (21).

Si la historia clínica y exploración sugieren la posibilidad de cáncer gástrico, se ha de realizar una endoscopia para localizar el tumor y tomar biopsias para estudio histológico. Si se confirma la sospecha, se realiza un estudio de extensión, habitualmente con TAC. En caso duda, un PET-FDG también podría ser de cierta ayuda en el proceso de estadiaje (22).

Tras las pruebas de imagen, se clasifica el cáncer gástrico en estadio I, II, III y IV, con sus respectivos subgrupos (21).

Los estadios 0 y IA se corresponden con tumores precoces. Solo un 10% suelen diagnosticarse en este estadio. En España, el diagnóstico suele realizarse en fases más avanzadas. Son frecuentes en Japón, donde hay programas de cribado debido a la alta incidencia. Los estadios localmente avanzados van desde el IB al IIIB. Son tumores más grandes de tamaño con afectación ganglionar. Finalmente, los tumores localmente avanzados, irreseables o con metástasis son los de los estadios IIIC y IV. Es destacable el hecho de que, aproximadamente un 70% de los cánceres gástricos serán irreseables o metastásicos en algún momento de su evolución, debutando así hasta un 30% con enfermedad diseminada o a distancia.

Respecto a la supervivencia, en términos generales, es un tumor de muy mal pronóstico en el que escasamente un 20% de los casos diagnosticados están vivos a los 5 años. Esta supervivencia varía sustancialmente en función de los estadios tumorales, siendo en los iniciales de hasta el 70%, en los localmente avanzados de un 30% y únicamente de apenas un 5% en aquellos casos con situación de enfermedad avanzada (21,23).

Existen además ciertos factores descritos en la literatura disponible, que independientemente del estadio tumoral, se asocian a un peor pronóstico de estos pacientes. Algunos de ellos serían, la existencia de un ECOG mayor o igual que 2, enfermos mayores de 70 años o una pérdida de peso total de más del 10% durante el proceso diagnóstico (24).

6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

6.1. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL RESECABLE

Según las guías clínicas, algunos tumores gástricos muy iniciales (estadios IA T1 N0 M0) o los tumores in situ (Tis), se pueden tratar con resección endoscópica/quirúrgica local. En cambio, el resto de los tumores no avanzados (estadio IB-III > T1 y/o ≥ N0 M0) se tratan con cirugía asociada a linfadenectomía D2 (en general más de 15-20 ganglios extirpados analizados), en todo caso, con intención curativa (25).

En estos últimos estadios, además, hay varias situaciones en las que es aconsejable considerar un tratamiento adyuvante. Así, la **quimioterapia perioperatoria** está indicada para pacientes con buena situación funcional y estadios localmente avanzados resecables. En estos casos, se administra un régimen de doblete (platino y fluoropirimidina) o un triplete con docetaxel, además de los previos, en aquellos casos seleccionados que puedan en principio tolerarlo. Otras opciones terapéuticas también aceptadas en este mismo contexto clínico son la utilización de **quimioterapia o quimioradioterapia adyuvantes**. Ambas pueden ser alternativas para aquellos tumores gástricos o de la UGE que hayan sido tratados con cirugía radical (gastrectomía y linfadenectomía) de entrada, sin tratamiento neoadyuvante previo (25).

6.2. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL IRRESECABLE O METASTÁSICA

En los casos donde la enfermedad locorregional es irresecable o metastásica, también denominados en su conjunto como “enfermedad avanzada”, habitualmente las guías no recomiendan la resección del tumor primario salvo si es indicada con una intención paliativa (sangrado masivo, dolor no controlado...) en casos seleccionados(25). Sin embargo, existen algunas excepciones como, por ejemplo: tumores irresecables de entrada sin enfermedad diseminada que responden bien a la quimio-radioterapia neoadyuvante (7).

En líneas generales para estos casos, las guías indican tratamiento con quimioterapia siempre que el paciente presente buen estado general y reserva funcional, ya que este tratamiento aumenta significativamente la supervivencia global (OS) y la calidad de vida de estos los enfermos. Lamentablemente, no obstante, las supervivencias medianas en

esta población de enfermos excepcionalmente superan el año con cualquiera de los esquemas actualmente disponibles (7,25).

Aunque hay unos estándares de primera línea, los esquemas de tratamiento varían en función del estado funcional y comorbilidades de los pacientes. Generalmente, los regímenes combinados (asociaciones con platinos) son mejores que los basados en monoterapia con fluoropirimidinas (26). En estos estadios también puede añadirse inmunoterapia. De hecho, se ha visto que la asociación de nivolumab o pembrolizumab, anticuerpos anti-PD-L1, junto con quimioterapia mejora la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada/metastásica (27,28). Además, la sensibilidad a estos últimos anticuerpos aumenta sustancialmente en tumores IMS (29). Por último, en el caso de los tumores con amplificación de HER-2 medida por IHC o FISH (IHC 3+ o IHC 2+/FISH +), la asociación de trastuzumab a la quimioterapia mejora también la supervivencia(18).

En la segunda línea, está a día de hoy aprobado el uso de anticuerpos antiangiogénicos como ramucirumab (anticuerpo contra VEGFR2) desde el año 2015 en base a los resultados obtenidos de dos ensayos clínicos de fase III: REGARD (30) y RAINBOW (31).

El estudio REGARD comparó ramucirumab en monoterapia contra placebo (n=355), y demostró mejoría en las medianas de supervivencia global (mOS): 5,2 vs 3,8 meses; supervivencia libre de progresión (mPFS): 2,1 meses vs 1,3 meses; y en la tasa de control de enfermedad o tasa de respuesta objetiva (TRO): 40% vs al 23%. Respecto a los efectos adversos, el más comúnmente observado fue la hipertensión. Sin embargo, el fármaco no se asoció con incremento del sangrado, tromboembolismo, perforación, fístulas o proteinuria. Como dato destacable, se observaron 3 casos de tromboembolismo arterial en el grupo de pacientes tratados con ramucirumab. Por su parte, el estudio RAINBOW comparó el uso de ramucirumab con paclitaxel vs paclitaxel con placebo (n=665). Se obtuvo una mayor mOS: 9,6 meses vs 7,2 meses; una mayor mPFS: 4,4 meses vs 2,9 meses; y un incremento de la TRO: 28% vs 16% en aquellos pacientes tratados con ramucirumab más paclitaxel. En este estudio, los principales efectos adversos observados fueron neutropenia, hipertensión y fatiga. Estos tuvieron mayor incidencia en el grupo tratado con la combinación de ramucirumab y paclitaxel respecto al grupo control.

En resumen, ambos estudios demostraron que ramucirumab, tanto en monoterapia como en combinación con paclitaxel, produce una mejora global significativa de la TRO, la mPFS y la mOS en esta población de enfermos. Por tanto, el uso de este anticuerpo monoclonal, habitualmente en combinación con paclitaxel, es actualmente el estándar de tratamiento en segunda línea para pacientes con cáncer gástrico avanzado.

Finalmente, para aquellos casos que progresan, siempre que su estado general y las características clínicas lo permitan, existen datos favorables para el empleo de ciertos fármacos en 3ª y posteriores líneas. El más asentado en este escenario sería quizás el Trifluridin-Tipiracilo (32).

II. OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es obtener datos de vida real relativos a la efectividad y seguridad del ramucirumab asociado a paclitaxel como tratamiento de enfermos con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la UGE avanzado a partir de una cohorte de pacientes del HUMV procedentes de práctica asistencial diaria. Para ello:

1. Se realizará un análisis descriptivo de las principales características de este grupo de pacientes, su enfermedad tumoral y los esquemas de tratamiento empleados.
2. Además, se presentarán datos sobre la seguridad y efectividad del tratamiento combinado ramucirumab-paclitaxel en esta misma población.
3. Por último, trataremos de identificar diferentes subgrupos pronósticos en función de algunas de las características y variables clínicas, analíticas y/o patológicas previamente recogidas.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de los casos con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado tratados en el HUMV con ramucirumab en el periodo comprendido entre octubre del 2016 y diciembre del 2022.

En primer lugar, se revisó de manera general el cáncer gástrico mediante las fuentes UpToDate, Medscape y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (33–35). Posteriormente, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva a través del motor de búsqueda PubMed (36), utilizando las palabras clave “gastric cancer” AND “ramucirumab”. Se obtuvieron 444 referencias que se revisaron mediante filtros para obtener los ensayos clínicos y datos de uso en vida real, priorizándose aquellos con mayor impacto. Del mismo modo, se revisaron los ensayos realizados a través de la base de datos ClinicalTrials.gov (37).

Una vez realizada toda la búsqueda de información y posteriormente una revisión detenida de la misma, se pasó a la fase recogida de datos. Para conocer el número de pacientes que cumplían los requisitos inicialmente requeridos para ser considerados en nuestro trabajo, se solicitó al servicio de farmacia del HUMV el listado de dispensaciones de ramucirumab en el periodo comprendido entre octubre de 2016 y diciembre del 2022. Más concretamente, el criterio principal de inclusión en nuestro caso fue la recogida de información relativa a todos aquellos enfermos con cáncer gástrico avanzado confirmado histológicamente, sin límite de edad, tratados con el fármaco a estudio.

Para almacenar las variables, se diseñó una base de datos específica mediante Microsoft Excel (versión 2021). Se decidieron recoger un total de 149 variables inicialmente consideradas como relevantes, en base a la revisión previamente realizada de los principales ensayos clínicos y estudios de vida real publicados por otros grupos. En general, estos datos se pueden agrupar en: características sociodemográficas, características basales del tumor al debut, tratamientos previos empleados en la población, características clínicas y analíticas (hemoglobina, cociente neutrófilos/linfocitos (NLR) como factor pronóstico independiente en enfermedad localizada (38,39), bilirrubina, LDH y perfil hepático) al inicio del tratamiento con ramucirumab y paclitaxel, efectos secundarios relacionados con el tratamiento y datos de efectividad.

Todos los datos clínicos fueron obtenidos utilizando el Visor Corporativo del HUMV a partir de la información recogida en las historias de los pacientes seleccionados, visualizando notas clínicas de evolución, informes de alta, informes clínicos, resultados analíticos de laboratorio, radiológicos, entre otros.

Posteriormente la base de datos se trasladó al software SPSS (versión 24) de IBM, herramienta finalmente utilizada para realizar el análisis estadístico y elaborar la representación de resultados gráficos.

En este punto, es importante resaltar el hecho de que todos los datos obtenidos durante este estudio se almacenaron, analizaron y presentaron de forma agregada y, por tanto, anónima. Únicamente los investigadores implicados en el trabajo, durante el tiempo de desarrollo del proyecto, hemos tenido acceso a la información clínica en formato individualizado. Somos, por tanto, nosotros mismos los responsables directos de preservar la confidencialidad de dicha información en todo momento

En los apartados descriptivos, las variables categóricas se expresan como porcentajes, las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Para analizar los datos de respuesta radiológica o tasa de respuesta objetiva (TRO) y la tasa de beneficio clínico o de control tumoral, se siguió el sistema RECIST v1.1 (40). En cuanto a los resultados de eficacia a largo plazo, se analizaron tanto mPFS como mOS desde inicio de la 2ª línea de tratamiento en la población. Para la mPFS se consideró progresión clínica o radiológica, fallecimiento por cualquier causa o la pérdida de seguimiento. En el caso de la mOS se consideró el fallecimiento por cualquier causa o la pérdida de seguimiento. Se tomaron en cuenta todos los datos disponibles sin un mínimo de seguimiento. Para la estimación de ambos parámetros, se realizó una representación gráfica en forma de curvas de supervivencia y se utilizó el método estimador de Kaplan Meier. Los tiempos de supervivencia se expresan como la mediana con su correspondiente IC95%. Los datos censurados se corresponden con los pacientes que no han cumplido el evento al final del periodo de observación o se perdió el seguimiento.

Para las comparaciones mediante test univariante en función de las potenciales variables pronósticas se utilizó el test de log-rank. En el análisis multivariante se empleó la regresión de Cox utilizado únicamente la mOS con el fin de buscar potenciales factores pronósticos. En este último análisis, se escogieron todas aquellas variables que fueron significativas en el análisis univariante. Dado el reducido tamaño de nuestra muestra y en base a recomendaciones estadísticas relacionadas con este modelo de análisis multivariante, se aconseja incluir en el análisis de factores pronósticos aproximadamente una potencial variable pronóstica por cada 10 casos incluidos o eventos acontecidos en la muestra o población de estudio. Así pues, en nuestro caso, al disponer de un tamaño muestral de 45 pacientes, fallecidos en su mayoría en el momento del análisis, decidimos utilizar únicamente las 4 variables que alcanzaron la significación estadística en el análisis univariante y además tenían un tamaño muestral suficientemente representativo (n mayor de 4) (41).

Para todas las comparaciones realizadas se asumió el p-valor de 0,05 como límite superior para considerar las diferencias observadas como estadísticamente significativas.

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se analizaron datos procedentes de 45 pacientes con cáncer gástrico avanzado que cumplieran criterios de inclusión. El periodo medio de seguimiento en nuestra población fue de 7,5 meses (desviación estándar de 5,3).

Las principales características clínicas y demográficas basales de los enfermos incluidos quedan sintetizadas en la tabla 1.

VARIABLE	n=45 (%)
DATOS POBLACION	
Mujeres / Hombres	16 (35,6) / 29 (64,4)
Edad al diagnóstico media [min-máx]	57,7 [19-77]
< 70	35 (77,8)
≥ 70	10 (22,2)
Comorbilidades	
<i>Cualquiera</i>	31 (68,9)
<i>Hipertensión arterial</i>	12 (26,7)
<i>Dislipemia</i>	14 (31,1)
<i>Diabetes Mellitus</i>	6 (13,3)
<i>Evento cerebrovascular</i>	1 (2,2)
<i>Otras enfermedades gastrointestinales</i>	9 (20,0)
<i>Otras neoplasias</i>	5 (11,1)
Bebedor*	
<i>Activo</i>	16 (35,6)
<i>Ex bebedor</i>	2 (4,4)
<i>Nunca</i>	26 (57,8)
Tabaco	
<i>Activo</i>	11 (24,4)
<i>Exfumador</i>	16 (35,6)
<i>Nunca</i>	18 (40,0)

*No disponibles datos en 1 paciente (2,2)

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población de estudio.

2. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DEL TUMOR

En la tabla 2 se recogen las características basales asociadas a los tumores diagnosticados en la población a estudio.

VARIABLE	n=45 (%)
DATOS TUMOR	
Debut metastásico	
<i>Síncrono / Metacrónico</i>	26 (57,8) / 19 (42,2)
Localización tumor primario	
<i>UGE</i>	18 (40)
<i>Fundus</i>	2 (4,4)
<i>Cuerpo</i>	8 (17,8)
<i>Antro</i>	9 (20,0)
<i>Difuso</i>	8 (17,8)
Estadio al diagnóstico *	
<i>II</i>	6 (13,3)
<i>III</i>	14 (31,1)
<i>IV</i>	25 (55,6)
Grado histológico **	
<i>Moderadamente Diferenciado (G2)</i>	13 (28,9)
<i>Pobrementemente Diferenciado (G3)</i>	16 (57,8)
Tipo histológico de Lauren **	
<i>Intestinal</i>	16 (35,6)
<i>Difuso</i>	21 (46,7)
Marcadores	
HER-2 (n=45)	
<i>Positivo</i>	8 (17,8)
<i>Negativo</i>	37 (82,2)
IMS (n=38)	
<i>Positivo</i>	2 (5,3)
<i>Negativo</i>	36 (94,7)
PD-L1 (n=22)	
<i>PD-L1 1 a 5</i>	6 (27,3)
<i>PD-L1 > 5</i>	8 (36,4)
<i>Negativo</i>	8 (36,4)

*Estadaje del cáncer gástrico según la clasificación TNM-AJCC (American Joint Committee on Cancer), 8.ª edición.

**Pérdida de información: 6 casos (13,3%) en grado histológico y 8 casos (17,8%) en tipo histológico de Lauren.

Tabla 2. Características basales del tumor al debut en la población de estudio.

3. DESCRIPCIÓN DE TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En la tabla 3 se recogen los tratamientos antitumorales recibidos previamente al inicio de ramucirumab.

VARIABLE	n=45 (%)
TRATAMIENTO 1L	
Resección de tumor primario	18 (40,0)
RT asociada a cirugía (respecto a los operados en enfermedad localizada n=18)	5 (27,8)
Adyuvancia	15 (33,3)
<i>QT neoadyuvante</i>	4 (26,7)
<i>QT adyuvante</i>	1 (6,7)
<i>QT perioperatoria</i>	10 (66,7)
QT enfermedad localizada	6 (13,3)
<i>Monoterapia</i>	1 (16,7)
<i>Doblete</i>	4 (66,7)
<i>Triplete</i>	1 (16,7)
QT enfermedad avanzada 1L *	
Doblete	39 (86,7)
Triplete	6 (13,3)
Inmunoterapia	
Trastuzumab QT 1L enfermedad avanzada	6 (13,3)
Pembrolizumab QT 1L enfermedad avanzada	5 (11,1)
EC 1L (respecto al total de pacientes)	18 (40,0)
Tiempo a progresar en 1L	
< 6 meses	12 (26,7)
≥ 6 meses	33 (73,3)

RT: radioterapia; QT: quimioterapia; 1L: primera línea; EC: ensayo clínico.

Tabla 3. Tratamientos previos empleados en la población de estudio.

4. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL

Las características clínicas y analíticas de los pacientes al inicio de tratamiento con ramucirumab-paclitaxel se recogen en la tabla 4.

VARIABLE	n=45 (%)
TRATAMIENTO RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL	
Edad al inicio ramucirumab; media [min-máx]	59,1 [19-78]
ECOG al inicio 2L	
0	10 (22,2)
1	20 (44,4)
2	3 (6,7)
Pérdida de peso al inicio de tratamiento	21 (46,7)
Número de línea de quimioterapia previas	
2L	42 (93,3)
3L	3 (6,7)
Metástasis al inicio de ramucirumab-paclitaxel	
Hígado	16 (35,6)
Pulmón	8 (17,8)
Peritoneo	20 (44,4)
Pleural	3 (6,7)
Óseas	11 (24,4)
SNC	1 (2,2)
Otros	25 (55,6)
Datos analíticos al inicio del tratamiento; media ± DE	
Hemoglobina	14,6 ± 17,0
Neutrófilos	4769,1 ± 2792,9
Linfocitos	1454,9 ± 805,4
Coeficiente neutrófilos/linfocitos (NLR)	4,0 ± 2,6
LDH	377,6 ± 744,2
Bilirrubina elevada *	3 (6,7)
Alteración de pruebas de función hepática *	11 (24,4)
Nº ciclos de ramucirumab-paclitaxel; media ± DE	4,3 ± 2,8
Número de líneas totales en enfermedad metastásica; media ± DE [min-máx]	2,4 ± 0,7 [0-4]
Líneas posteriores a ramucirumab	
Una línea	18 (40)
Dos líneas	1(2,2)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status; 2L: segunda línea; 3L: tercera línea; SNC: sistema nervioso central; LDH: lactato deshidrogenasa sérica; NLR: coeficiente neutrófilos/linfocitos; DE: desviación estándar.

*Pérdida de información: 12 casos (26,7%) en ECOG, 4 casos (8,9%) en pérdida de peso al inicio de tratamiento, 2 casos (4,4%) en bilirrubina elevada y 1 caso (2,2%) en alteración de pruebas de función hepática

Tabla 4. Características clínicas de la población al inicio del tratamiento con ramucirumab-paclitaxel y valores analíticos al inicio del tratamiento.

5. TOXICIDAD DE TRATAMIENTO CON RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL

Los principales efectos secundarios asociados al uso de quimioterapia y los relacionados con el uso de ramucirumab se recogen en la tabla 5 y tabla 6 respectivamente. Todos los pacientes encontrados fueron tratados con ramucirumab y paclitaxel con dosis y esquema de tratamiento similar al utilizado en el ensayo RAINBOW(31).

VARIABLE	n=45 (%)
EFFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LA QUIMIOTERAPIA	
Neuropatía	
<i>Grado I</i>	10 (22,2)
<i>Grado II</i>	3 (6,7)
<i>Total</i>	13 (28,9)
Náuseas	
<i>Grado I</i>	4 (8,9)
<i>Grado II</i>	2 (4,4)
<i>Total</i>	6 (13,3)
Alopecia	
<i>Grado I</i>	11 (24,4)
<i>Grado II</i>	4 (8,9)
<i>Total</i>	15 (33,3)
Diarrea	
<i>Grado I</i>	4 (8,9)
<i>Grado II</i>	5 (11,1)
<i>Total</i>	9 (20,0)
Astenia	
<i>Grado I</i>	11 (24,4)
<i>Grado II</i>	7 (15,6)
<i>Grado III</i>	3 (6,7)
<i>Total</i>	21 (46,7)

Tabla 5. Efectos secundarios asociados al uso de quimioterapia en la población de estudio.

Respecto a las toxicidades hematológicas, 8 pacientes presentaron neutropenia (17,8%), 2 pacientes anemia (4,4%) y 5 trombocitopenia (11,1%).

VARIABLE	n=45 (%)
EFFECTOS SECUNDARIOS DE ESPECIAL INTERÉS ASOCIADOS A RAMUCIRUMAB	
Hipertensión arterial	4 (8,9)
Tromboembolismo pulmonar	2 (4,4)
Hemorragia	12 (26,7)

Tabla 6. Efectos secundarios asociados al uso de Ramucirumab.

En el momento de este análisis, de todos los pacientes incluidos en el estudio, el tratamiento con ramucirumab se había interrumpido en un 88,9% de ellos (n=41). Entre los motivos de retirada de ramucirumab-paclitaxel, un 57,8% (n=26) se deben a progresión clínica o radiológica, un 8,9% (n=4) a toxicidad relacionada con el tratamiento y un 24,4% (n=11) a decisión médica.

6. DATOS DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL

DATOS EFECTIVIDAD	
Respuesta radiológica (RECIST v1.1)	n (%)
<i>Completa</i>	1 (2,2)
<i>Parcial</i>	5 (11,1)
<i>Estable</i>	8 (17,8)
<i>Progresión</i>	20 (44,4)
<i>ND</i>	11 (24,4)
Tasa de respuesta objetiva (TRO) (RECIST v1.1)	6 (13,3)
Tasa de beneficio clínico (RECIST v1.1)	14 (31,1)
Periodo medio de seguimiento; media (meses) ± DE	7,5 ± 5,3
Supervivencia libre de progresión (PFS); mediana (meses) (IC 95%)	3,8 (3,1-4,5)
Supervivencia Global (OS); mediana (meses) (IC 95%)	7,4 (4,0-10,8)

ND: no disponible; TRO: tasa de respuesta objetiva; PFS: progresión libre de supervivencia; OS: supervivencia global; DE: desviación estándar.

Tabla 7. Datos de efectividad del tratamiento con ramucirumab-paclitaxel en la población de estudio.

Las figuras 1 y 2 recogen la representación gráfica de aspectos relativos de la evolución a largo plazo de los pacientes.

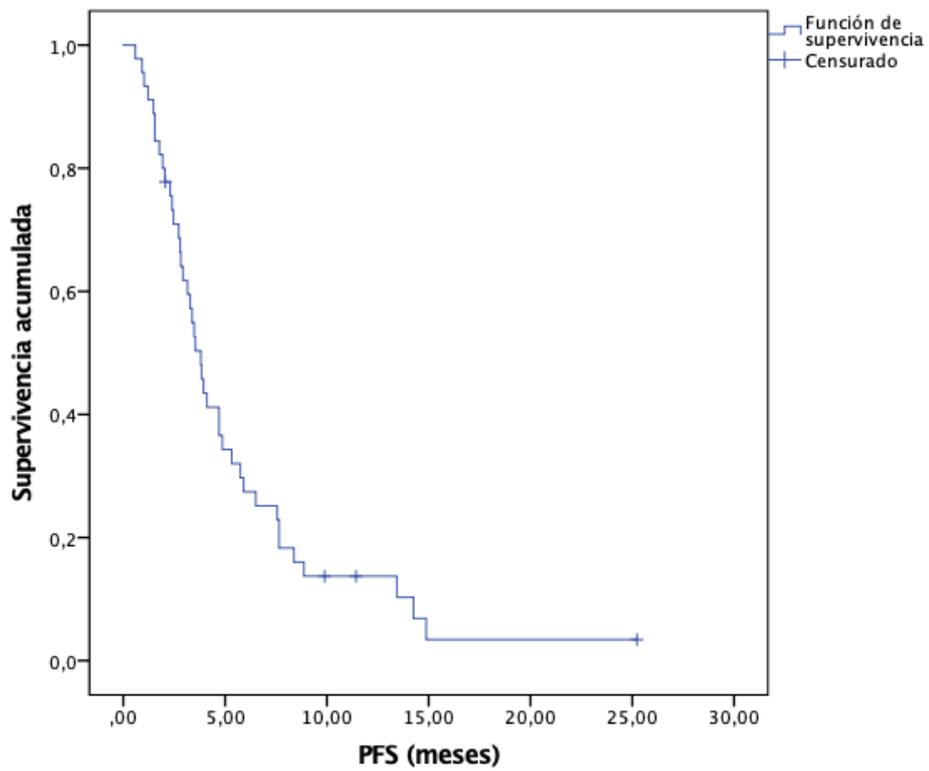


Figura 1. Supervivencia libre de progresión (PFS).

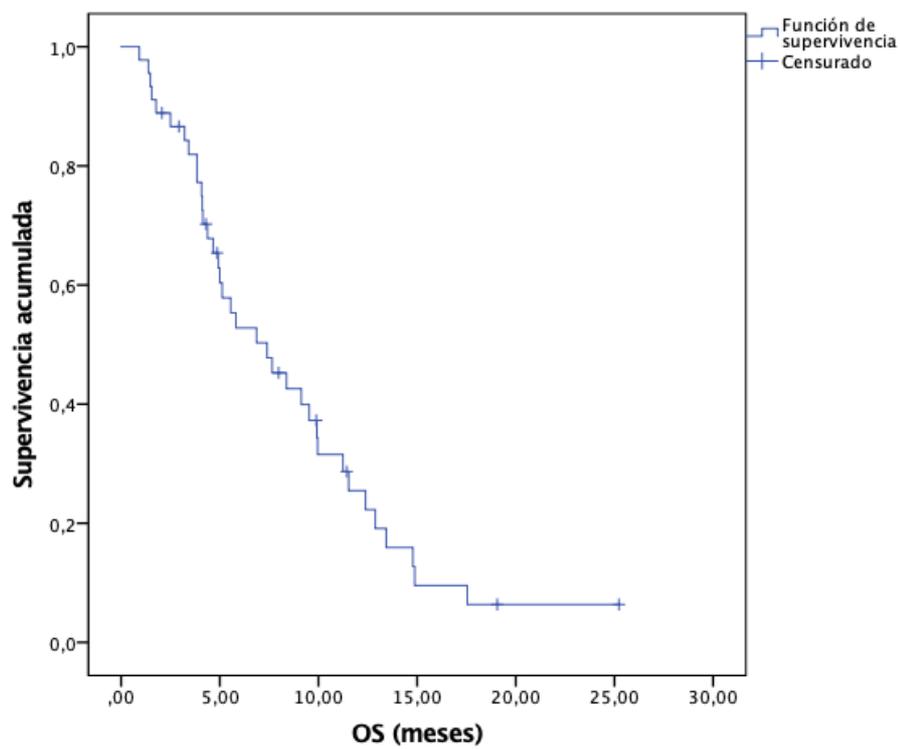


Figura 2. Supervivencia global (OS).

7. ESTUDIO DE LOS POTENCIALES FACTORES PRONÓSTICOS PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL (OS)

En el momento de este análisis, del total de pacientes de la serie, 36 habían fallecido, 3 progresaron y se perdió el seguimiento y 6 siguen aún vivos. De estos últimos, 3 siguen en tratamiento con ramucirumab y 3 progresaron e iniciaron una nueva línea.

7.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE (LOG-RANK TEST)

En la tabla 8 se recogen los resultados del análisis univariante en busca de potenciales factores pronósticos para la OS desde inicio de tratamiento con Ramucirumab- Paclitaxel en la población de estudio.

COVARIABLE	VALORES	LOG-RANK (Mantel – Cox)		
		Estimación OS (meses)	IC 95% [lím. inf - sup]	p-valor
CARACTERÍSTICAS BASALES POBLACIÓN				
Edad (años)	< 70	9,1	5,8 – 12,4	0,002
	≥ 70	3,8	2,3 – 5,4	
Sexo	Mujer	9,1	1,1 – 17,2	0,668
	Hombre	6,9	3,9 – 9,8	
Comorbilidades	No	9,5	3,2 – 15,9	0,827
	Si	5,8	2,7 – 8,9	
Hipertensión arterial	No	8,4	4,2 – 12,6	0,986
	Sí	4,1	1,8 – 6,4	
Dislipemia	No	9,1	5,8 – 12,5	0,005
	Si	3,8	2,1 – 5,6	
Diabetes mellitus	No	6,9	3,7 – 10,0	0,904
	Sí	11,2	2,0 – 20,5	
Otra enfermedad gastrointestinal	No	5,6	1,2 – 9,9	0,837
	Si	7,7	6,9 – 8,4	
Bebedor	Nunca/Ex bebedor	6,9	1,7 – 12,0	0,968
	Activo	5,8	2,8 – 8,9	
Tabaco	Nunca/Ex fumador	5,8	3,4 – 8,3	0,393
	Activo	11,2	5,9 – 16,6	
DATOS TUMOR				
Estadio al diagnóstico	II	10,0	7,6 – 12,3	0,442
	III	9,1	4,5 – 13,8	
	IV	5,0	4,3 – 5,7	
Localización del tumor primario	UGE	5,6	3,2- 7,9	0,241
	Cuerpo	9,9	4,7 – 15,1	
	Antro	5,1	0,3 – 9,9	
	Difuso (linitis)	7,7	0,9 – 14,4	
	Fundus	2,5	NC**	

Grado histológico tumor primario	Moderadamente diferenciado (G2)	8,4	2,2 – 14,6	0,364
	Pobrementemente diferenciado (G3)	7,7	3,0 – 12,3	
Tipo histológico de Lauren	Intestinal	9,9	1,6 – 18,3	0,492
	Difuso	5,5	1,8 – 9,3	
HER-2	Negativo	5,8	3,2 – 8,4	0,697
	Positivo	9,5	7,2 – 11,9	
IMS	Negativo	7,7	3,4 – 11,9	0,207
	Positivo	0,9	NC**	
PD-L1	Negativo	6,9	1,5 – 12,2	0,490
	Positivo de 1-5	9,1	0,0 – 20,5	
	Positivo > 5	5,6	0,0 – 15,7	
TRATAMIENTO 1L				
Debut	Síncrono	5,0	3,6 – 6,3	0,792
	Metacrónico	9,9	7,4 - 12,5	
Resección de tumor primario	No	5,8	2,8 – 8,8	0,485
	Si	9,9	7,4 – 12,5	
RT asociada a cirugía	No	7,4	2,9 – 11,8	0,713
	Si	9,1	3,7 – 14,6	
Adyuvancia	No	5,8	3,4 – 8,2	0,361
	Si	10,0	5,7 – 14,2	
QT 1L enfermedad localizada	Monoterapia	8,4	NC**	0,247
	Doblete	14,9	7,1- 22,6	
QT 1L enfermedad avanzada	Doblete	6,9	4,0 – 9,8	0,792
	Triplete	10,0	0,0 – 23,2	
Trastuzumab*	No	6,9	3,2 – 10,5	0,756
	Si	7,4	3,6 – 11,2	
Anti-PD-L1 Pembrolizumab	No	7,7	3,3 – 12,1	0,477
	Si	4,9	0,0 – 12,5	
Ensayo clínico en 1L	No	7,4	4,2- 10,6	0,306
	Si	6,9	0,9 – 12,8	
Tiempo en progresar a 1L	< 6 meses	9,1	3,6 – 14,7	0,654
	≥ 6 meses	6,9	3,8 – 10,0	
TRATAMIENTO RAMUCIRUMAB-PACLITAXEL				
ECOG inicio 2L	0-1	6,9	3,7 – 10,0	0,0001
	2	3,2	0,0 – 6,9	
Pérdida de peso (3 meses previos)	No	7,7	1,6 – 13,7	0,809
	Si	7,4	3,8 – 11,0	
Numero de línea de Ramucirumab	2L	7,4	3,7 – 11,1	0,897
	3L	5,6	3,2 – 7,9	
Cociente NLR	< 5	9,5	7,2 – 11,9	0,052
	≥ 5	4,4	2,5 – 6,2	

Metástasis hígado	No	9,1	2,8 – 15,5	0,019
	Si	5,0	2,2 – 7,8	
Metástasis pulmón	No	7,7	3,3 – 12,0	0,838
	Si	5,8	1,6 – 10,0	
Metástasis peritoneo	No	5,8	3,0 – 8,6	0,083
	Si	10,0	1,0 – 18,9	
Metástasis pleural	No	7,4	3,6 – 11,2	0,757
	Si	6,9	1,0 – 12,7	
Metástasis hueso	No	7,4	3,3 – 11,4	0,399
	Si	6,9	1,9 – 11,8	
Metástasis SNC	No	7,7	3,9 – 11,4	0,0001
	Si	0,9	NC**	
EFFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL USO DE RAMUCIRUMAB				
Hipertensión arterial	No	5,8	3,1 – 8,5	0,001
	Si	NC**	NC**	
Hemorragias	No	5,6	4,4 – 6,7	0,173
	Si	12,9	7,2 – 18,5	
Tromboembolismo pulmonar	No	7,7	3,9 – 11,4	0,049
	Si	2,5	NC**	

IMS: inestabilidad de microsatelites; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; 1L: primera línea; 2L: segunda línea; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NLR coeficiente neutrófilos/linfocitos; SNC: sistema nervioso central; IC: intervalo de confianza.

*Trastuzumab solo se administra a aquellos pacientes con tumores HER-2 positivos.

**NC: no calculable debido a un bajo número de eventos.

Tabla 8. Efecto de las variables en la supervivencia global (OS) mediante análisis univariante.

Las gráficas de supervivencia para las variables analizadas que alcanzaron diferencias en términos de OS estadísticamente significativas están representadas en las figuras 3 y 4.

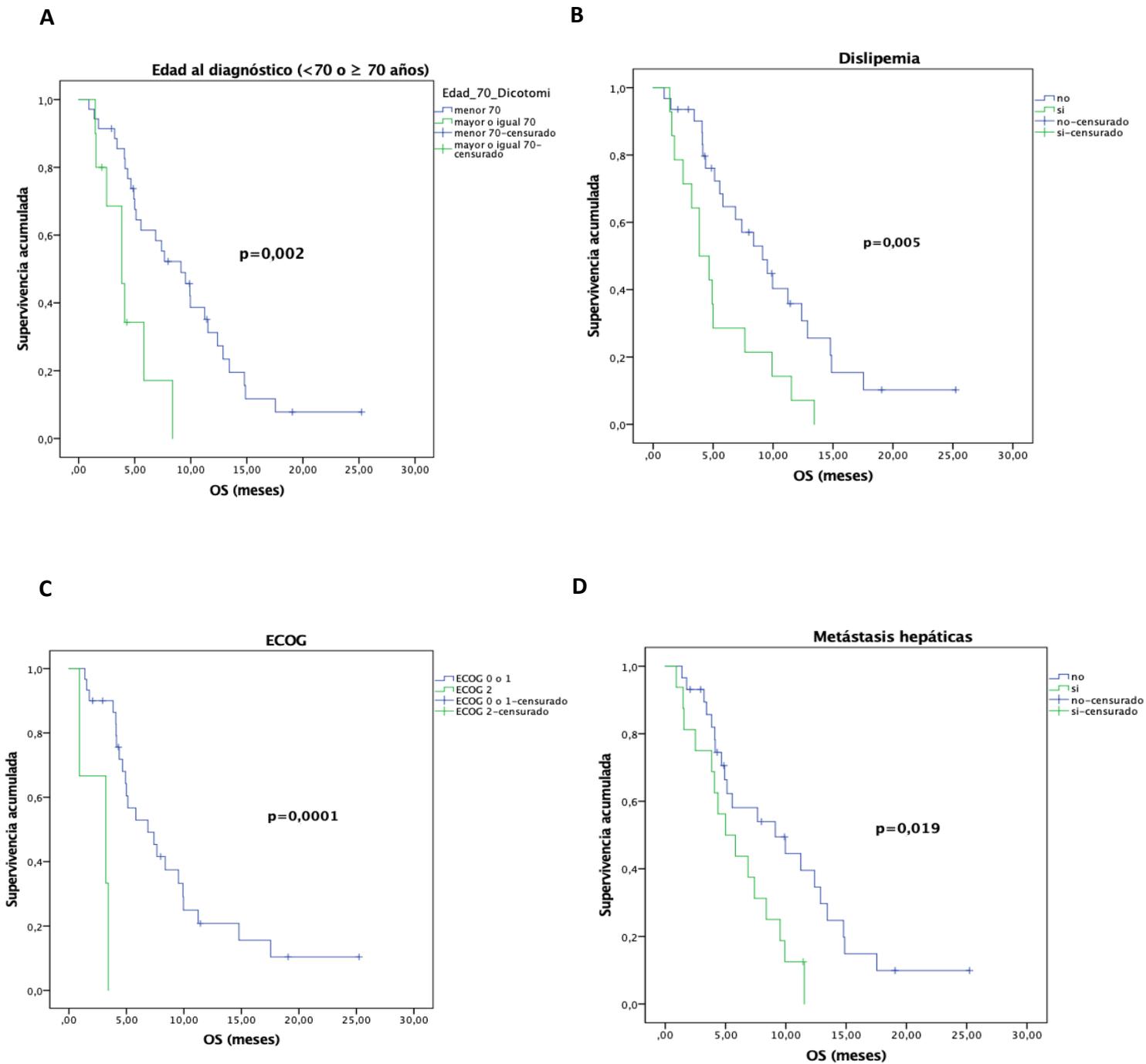


Figura 3. Curvas de supervivencia global (OS) en función de distintos parámetros.

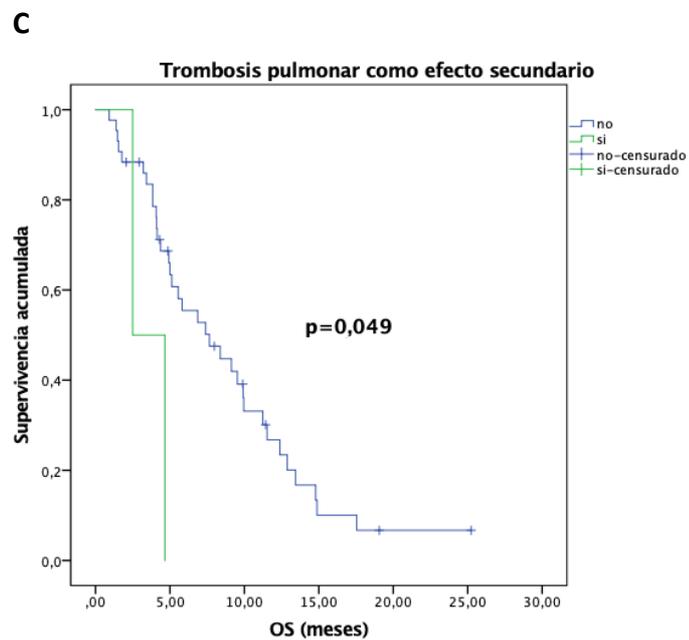
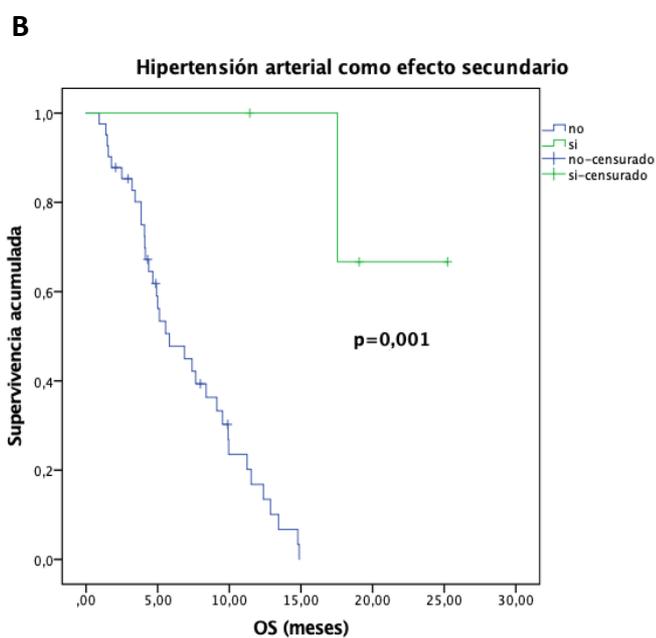
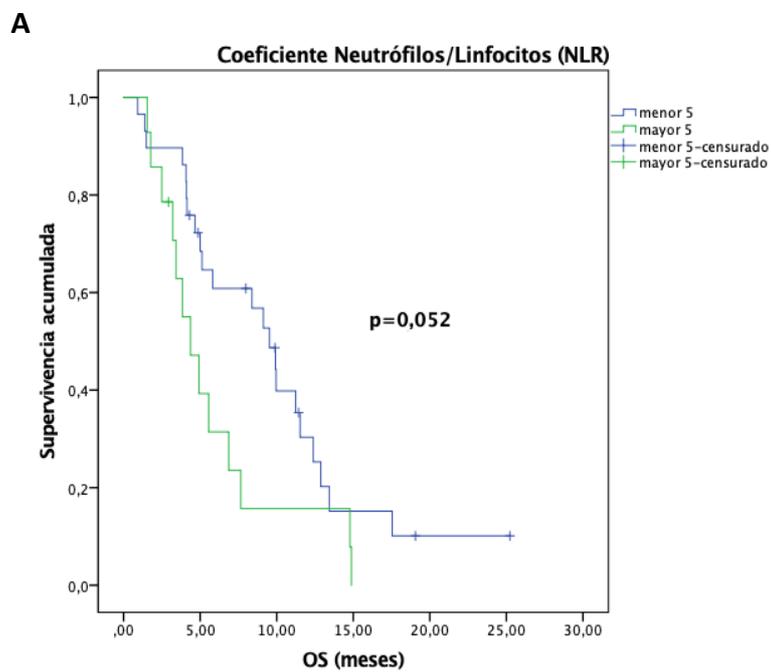


Figura 4. Curvas de supervivencia global (OS) en función de distintos parámetros.

7.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN DE COX)

En primer lugar y tal como se ha explicado previamente en el apartado de métodos, se realizó un análisis multivariante incluyendo solo las variables que resultaron significativas en el análisis univariante previo desestimando otras variables que, aunque alcanzaron esta significación, no tenían un tamaño muestral suficiente para ser representativas (metástasis en SNC, hipertensión arterial como efecto secundario y trombosis como efecto secundario). Por tanto, las variables introducidas en este análisis fueron: edad al diagnóstico (< 70 o ≥ 70 años), dislipemia, ECOG al inicio del tratamiento con ramucirumab-paclitaxel y presencia de metástasis hepáticas.

COVARIABLE	HR	IC 95%	p-valor
Edad < o ≥ 70 años al diagnóstico	3,1	0,9 – 10,3	0,062
Dislipemia	3,6	1,4 – 9,1	0,007
ECOG al inicio de ramucirumab	22,5	3,8 – 132,0	0,001
Metástasis hepáticas	1,5	0,6 – 3,8	0,408

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

Tabla 9. Análisis multivariante realizado mediante la regresión de Cox.

Tal y como se observa en la figura 9, este modelo multivariante selecciona solo 2 de ellas como asociación significativa: presencia de dislipemia y ECOG al inicio de tratamiento con ramucirumab.

Posteriormente, se realizó un modelo de regresión Cox escalonado con estrategia por pasos de avance y retroceso (*forward and backward stepwise regression*), siendo ambos congruentes en sus resultados y seleccionando sólo 3 de las variables como determinantes pronósticas: Edad (< 70 o ≥ 70 años), existencia de dislipemia y ECOG al inicio del tratamiento con ramucirumab-paclitaxel.

V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos revisado los resultados obtenidos en 45 pacientes tratados con una combinación de ramucirumab y paclitaxel para adenocarcinoma gástrico avanzado a lo largo de un periodo de 6 años en el HUMV.

Características basales de la población

La edad media al diagnóstico fue de 57,7 años, de los cuales 64,4% fueron hombres 35,6% eran mujeres. Estos datos son similares a los dos grandes ensayos clínicos de registro (fase III) que evalúan ramucirumab; RAINBOW (31) y REGARD (30). El 68,9% de nuestros pacientes presentaban comorbilidades relevantes, siendo la más frecuente la dislipemia (31,1%) seguida de hipertensión (26,7%) y otras enfermedades gastrointestinales (20%). Aunque en los ensayos clínicos no se detallaron la presencia de comorbilidades basales, los criterios de inclusión eran estrictos y excluían por protocolo pacientes con eventos vasculares recientes, hipertensión arterial descontrolada, etc. En cuanto a los hábitos tóxicos en el momento del diagnóstico, un 35,6% de los pacientes presentaban hábito enólico y un 24,4% hábito tabáquico. De nuevo, estos datos no están publicados en los ensayos, pero comparando con estudios de uso en vida real (RWD), estos fueron similares, salvo por las tasas de dislipemia y hábito tabáquico que fueron generalmente mayores en nuestra población. No hay datos publicados respecto a las tasas de hábito enólico (42–48).

Características basales del tumor

En nuestra población, la mayoría de los pacientes a estudio tenían adenocarcinoma de la UGE (40%), siendo el resto adenocarcinomas gástricos. En los ensayos clínicos y en los RWD citados previamente, los subtipos tumorales más frecuentes eran los adenocarcinomas gástricos. En cuanto al grado de diferenciación, tanto en los estudios como en nuestra población, la mayoría eran pobremente diferenciados (G3). En contraposición a estos estudios, en nuestra población no tuvimos a ningún paciente con tumor bien diferenciado (G1) ni con histología mixta.

En cuanto a la forma de debut, la mayoría lo hizo con metástasis (55,6%), lo que evidencia la ausencia de síntomas en etapas iniciales. Estos hallazgos van en línea que los de RWD mencionados. En el caso de los ensayos clínicos no disponemos de datos desglosados sobre la presencia de metástasis.

En nuestra población se determinó la expresión de HER-2 en todos los pacientes, siendo positivo en un 18,8%, mientras que la detección de IMS y PD-L1 solo se realizó en casos seleccionados. En líneas generales, es más frecuente la expresión de PD-L1 (28,9%) que la de IMS (4,4%). En esta variable, existen más pérdidas de datos ya que no se realizó el estudio molecular a todos los tumores. Sin embargo, existe poca información publicada respecto a la prevalencia de los marcadores moleculares en estos pacientes. El estudio RAINBOW indica de manera aglutinada la existencia de al menos un marcador (sin especificar cuál), siendo su prevalencia de un 9% (menor que en la nuestra). No hay

datos en estudio REGARD. Respecto a RWD citados, solo encontramos la expresión de tumores HER-2, siendo estos positivos en un porcentaje similar al de nuestra población.

Uso de tratamientos previos en la población

Las tasas de gastrectomía fueron idénticas en nuestra población respecto a la publicada en el estudio RAINBOW (40%). No se dispone de este dato del estudio REGARD. En el caso de recibir adyuvancia, lo más frecuente es el régimen perioperatorio (66,6%). En primera línea localizada o avanzada, lo más empleado son los regímenes de tratamiento basados en dobles (platino + fluoropirimidina, 66,7%). La principal diferencia con los ensayos clínicos es que en éstos hay más porcentaje de pacientes con tripletes debido a un mejor estado funcional de los pacientes.

Durante la primera línea, algunos pacientes recibieron inmunoterapia asociada. En concreto, un 13,3% de los pacientes recibieron trastuzumab y un 11,1% recibieron pembrolizumab. En muchos de los casos no tenemos disponible el tratamiento recibido porque se trataba de pacientes sometidos a ensayos clínicos sin apertura de ciego (40%). El resto de los estudios presentan los datos más dispares y menos consistentes.

Características de la población al inicio de ramucirumab

La edad media de los pacientes cuando inician ramucirumab-paclitaxel fue de 59,13 [19-78] años, y en la inmensa mayoría de ellos se aplicó como segunda línea de tratamiento (93,3%). Teniendo en cuenta que la edad media al diagnóstico es 57,7 años, se confirma la rápida progresión de este tumor a los tratamientos.

Nuestra población tampoco presenta grandes diferencias respecto al estado funcional medido con la escala ECOG de los pacientes al inicio de tratamiento con los ensayos clínicos ni los RWD.

Al igual que otros trabajos publicados (42,44,45), las metástasis en hígado y peritoneo fueron las más frecuentes al inicio del tratamiento, seguida de metástasis óseas, pulmonares, pleurales y en sistema nervioso central.

Incidencia de efectos adversos

Otro punto importante de nuestro trabajo, por su relevancia clínica, es el análisis descriptivo de los efectos secundarios derivados de la terapia con ramucirumab, y su combinación con paclitaxel.

En general, ramucirumab se considera un tratamiento con un buen perfil de seguridad en el campo de la oncología. Entre los principales efectos secundarios se encuentra la hipertensión arterial, derivada de su principal mecanismo de acción. Es importante considerar que toda nuestra población recibió terapia combinada con paclitaxel, de ello se derivan otra serie de efectos secundarios también recogidos en nuestra muestra.

En general, en nuestra población se encontraron menores tasas de efectos adversos si comparamos con el grupo tratado con que recibió ramucirumab y paclitaxel del estudio RAINBOW. Nuestros pacientes presentaron una tasa hipertensión arterial del 8,9% (vs. 25%). En nuestra serie, también se observaron menores tasas de eventos trombóticos (4,4% vs. 8%) y hemorrágicos (26,7% vs. 44,0%), aunque estos últimos podrían estar tanto en relación con la propia enfermedad de base (sangrado de lesiones tumorales en tubo digestivo) como con un agravamiento del sangrado debido al efecto antiangiogénico del ramucirumab. De hecho, en nuestra población se retiró el tratamiento debido a toxicidad en un 8,9% (vs. 11%) de la rama del estudio RAINBOW tratada con biterapia, idéntica al 11% de los pacientes tratados con ramucirumab en monoterapia del estudio REGARD. Debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, es esperable una pérdida de datos de toxicidad con respecto a los ensayos clínicos. Otra razón que podría explicar la menor tasa de retirada, es por una posible mayor tolerancia al tratamiento, al permitirse una flexibilidad en el protocolo de administración de ramucirumab a criterio de oncólogo para minimizar la toxicidad. Sin embargo, no hemos analizado la intensidad de las terapias, puesto que se escapa a los objetivos de este trabajo.

Datos de uso de ramucirumab y elección de OS para evaluar efectividad

Ramucirumab suele administrarse en segunda línea, que desgraciadamente suele representar la última alternativa de tratamiento para la mayoría de estos pacientes. Esto se corroboró en nuestra población, donde la media de líneas totales recibidas es de 2,4 y ramucirumab se administró como segunda línea en el 93,3% de la población. Por tanto, priorizamos la OS sobre la PFS como variable de interés para analizar la efectividad de ramucirumab, ya que la gran mayoría de pacientes no reciben líneas posteriores y, por tanto, esta es casi siempre la última línea que reciben antes de fallecer. La OS es una variable muy robusta que queda siempre registrada, a diferencia de la PFS, la cual puede depender del número de visitas, anamnesis, del número pruebas radiológicas realizadas (ej. un tumor puede crecer, pero pasar inadvertido por no haberse realizado un TAC) etc. Además, nuestra población presenta una corta supervivencia, por lo que se evitarán sesgos por datos censurados. Todo ello, hace considerar la OS como mejor variable para analizar la efectividad del tratamiento con ramucirumab.

Datos de efectividad

Nuestros pacientes tuvieron una TRO de 13% (2,2% completa y 11,1% parcial) de los casos., una mPFS de 3,8 meses (IC 95%: 3,1-4,5) y una mOS de 7,4 meses (IC 95%: 4,0-10,8).

Eficacia comparada con ensayos clínicos y RWD

Por la naturaleza de este trabajo, no disponemos de grupo control que nos permita calcular la efectividad. Sin embargo, podemos comparar groseramente su efectividad con los ensayos clínicos y RWD publicados. Para hacerlo debemos tomar en cuenta las características basales de nuestra población, la de los estudios mencionados y los diferentes sesgos que pueden artefactar los resultados.

Nuestros datos de efectividad son ligeramente mejores respecto al estudio REGARD (n=355), que comparó ramucirumab vs. placebo. En nuestra población, la TRO coincidió con del brazo tratado con ramucirumab (3%), mientras que la mPFS fue de 2,1 (vs. 1,3 meses) y la mOS de 9,6 meses (vs. 7,4 meses). Los mejores resultados de nuestra serie son esperables, ya que nuestros pacientes se encuentran en biterapia con paclitaxel, mientras que dicho estudio los pacientes recibieron monoterapia. Ello apoya el beneficio añadido de la biterapia con respecto a la monoterapia (30).

En el estudio RAINBOW (n=665) analizó la eficacia del ramucirumab y paclitaxel en biterapia versus paclitaxel en monoterapia por lo que supone una población más comparable con la nuestra. En este caso, los pacientes tratados con biterapia presentaron mejores datos de eficacia con respecto a monoterapia con paclitaxel; TRO 28% (vs. 17%), mOS 9,6 meses (vs. 7,4 meses) y mPFS 4,4 meses (vs 2,9 meses). Esto vuelve a poner de manifiesto que el uso del ramucirumab junto con paclitaxel presenta mejores tasas de efectividad que en monoterapia. Sin embargo, nuestros pacientes en biterapia mostraron datos de supervivencia y eficacia ligeramente peores que en el brazo tratado con biterapia en este estudio, aunque a diferencia de nuestra población, no se incluyó a ningún paciente que llevara ramucirumab en tercera línea. Cabe destacar que, el estudio homólogo con diseño similar realizado en Asia (RAINBOW-Asia, n=440) mostró datos similares, pero no encontró diferencias significativas para la mOS entre biterapia y monoterapia con ramucirumab (49).

El siguiente paso es comparar nuestros datos de efectividad con los estudios RWD, es decir, realizados en “práctica asistencial diaria”, fuera de las condiciones controladas del ensayo clínico (donde se incluyen pacientes con criterios de inclusión y exclusión estrictos, con determinado tipo de pacientes predispuestos a colaborar, y con un plan de cuidados muy estricto). Los datos de vida real permiten así comprobar el comportamiento en condiciones reales, ayudan a intentar identificar subgrupos que se benefician más, e incluso complementan los datos obtenidos de los ensayos clínicos en cuanto a la eficacia y seguridad en poblaciones infrarrepresentadas en estos (ancianos, pacientes con comorbilidades, ECOG 2, etc.). Sin embargo, la calidad de estos estudios suele ser más pobre, ya que presentan gran heterogeneidad metodológica, clínica, y están muy expuestos a sesgos. Todo ello dificulta, en principio, la comparación directa con nuestros datos.

El primer estudio RWD es un estudio norteamericano, retrospectivo y observacional (42) que analizó 505 pacientes, 115 de los cuales fueron tratados con ramucirumab en monoterapia y 390 con la combinación de ramucirumab y paclitaxel. En este caso, para los tratados con terapia combinada se obtuvo una mOS de 7,4 meses, idéntica a nuestra serie. No se analizó la mPFS.

Otro estudio coreano retrospectivo observacional, publicado en 2018 (43), analizó y comparó un total de 265 pacientes (228 con ramucirumab paclitaxel y 37 con ramucirumab en monoterapia). En el grupo de terapia combinada con ramucirumab y paclitaxel se obtuvo una TRO de 16,6%, una mPFS de 3,8 meses y una mOS de 8.6 meses. En este caso, la mPFS es idéntica a nuestra población, y tanto TRO como la mOS fueron ligeramente superiores respecto a las observadas en nuestra población.

En Italia se llevó a cabo el estudio RAMoss (44), retrospectivo observacional donde se analizaron las historias clínicas de 167 pacientes de 25 hospitales italianos, donde el 90% fueron tratados con una combinación de ramucirumab y paclitaxel. En el grupo de tratamiento de ramucirumab y paclitaxel, se obtuvo una TRO de 20,2%, una mPFS 4,3 meses y una mOS 8 meses, lo que es ligeramente mayor que en nuestra serie.

En España, años más tarde se llevó a cabo el estudio RAMIS (45) donde se analizó una muestra de 317 pacientes procedentes de 20 hospitales españoles de los cuales 297 pacientes recibieron terapia combinada con ramucirumab y paclitaxel. En este caso, para el grupo tratado con ramucirumab y paclitaxel, encontraron una TRO de 19,2%, superior a la observada en nuestra serie. Además, una mPFS 3,9 meses y una mOS 7,4 meses, que es prácticamente idéntica a nuestra serie.

En 2021 se publicó un estudio coreano que destaca por su gran tamaño, donde estudiaron 1036 pacientes (46) con adenocarcinoma gástrico o de la UGE que recibieron tratamiento con ramucirumab y paclitaxel de 92 hospitales del país en el periodo comprendido entre mayo y diciembre del 2018. En este caso, los criterios de inclusión y exclusión fueron más restrictivos, similares a los empleados en el ensayo RAINBOW. Determinaron una TRO de 15,1, una mPFS de 4,0 meses y una mOS de 10,0 meses, resultados que van en línea con lo publicado en los ensayos clínicos, a excepción de la TRO que es menor y se asemeja más a la obtenida en nuestra serie. Las características basales de la población también se asemejan a la nuestra. Otros estudios RWD más modestos también ofrecen resultados similares (47,48).

En nuestra serie, no tenemos datos de progresión objetiva de un 24,4% de los pacientes (n=11). De estos 11 pacientes, en un 27,3% (n=3) no se determinó la progresión por imagen debido a progresión clínica evidente y, de los restantes, por paro de tratamiento (la mitad de ellos por decisión médica y la otra mitad por toxicidad asociada a ramuricumab-paclitaxel). Esto podría explicar las diferencias respecto a las TRO publicadas por otros estudios, ya que en todos ellos la pérdida de datos es menor que la observada en nuestra serie.

Impacto de las características sociodemográficas y clínicas basales en OS y PFS

Diferencias en las características basales de los pacientes podrían explicar los peores resultados de nuestra población en comparación con los observados en los principales ensayos clínicos. En el ensayo sólo se incluyeron con ECOG 0 y 1 mientras que nuestra población, casi un 7% eran ECOG 2. Es ampliamente conocido que un peor ECOG condiciona una menor supervivencia (50) y, de hecho, así lo atestiguan los resultados de nuestro estudio: la OS mediana de nuestros pacientes con ECOG 0 o 1 fue de 6,9 meses, mientras que los ECOG 2 de 3,2 meses ($p < 0,0001$). Por último, casi la mitad de nuestros pacientes presentaron una pérdida de peso (de al menos 4 kg), lo que contrasta con los 1 de cada 6 del estudio RAINBOW (pérdida ponderal de al menos 10%). Aunque los criterios utilizados fueron diferentes, sugieren una población menos *fit* en nuestra serie. Otro dato que sugiere un peor pronóstico de nuestros pacientes es la ausencia de tumores con histología mixta y bien diferenciada (G1) de Lauren que sí presentaban en

el estudio RAINBOW. Además, desconocemos los marcadores tumorales de los pacientes en el estudio, que también podrían haber influido en la respuesta al tratamiento. De hecho, en nuestra población niveles más elevados de marcadores podrían estar asociados a una mayor carga tumoral pudiendo ser un factor adverso.

En cuanto a factores relacionados con el tumor, llama la atención la alta prevalencia del adenocarcinoma gástrico UGE en nuestra serie, que alcanza el 40%, respecto al de estudio RAINBOW, que es de un 20%, o del estudio REGARD, que fue 10%. Es posible que los procesos fisiopatológicos que subyacen en la aparición del cáncer sean distintos en cada población, lo que podría conducir a diferencias pronósticas. Teniendo en cuenta que estos ensayos clínicos fueron publicados en 2014, se trata de poblaciones con casi 10 años de diferencia y además de procedencia norteamericana, por lo que podrían no ser reflejo de las características basales de los pacientes con cáncer gástrico avanzado en nuestro medio hoy en día. Esto confirma la tendencia vista en los países occidentales como España, donde la incidencia se ha invertido, es decir, los tumores proximales están aumentando y los distales disminuyendo, posiblemente como consecuencia del estilo de vida y factores ambientales (51).

En cuanto a las características demográficas como edad y sexo fueron similares con el ensayo RAINBOW. En nuestro estudio, hemos encontrado que la edad <70 o ≥ 70 años es un factor pronóstico para la supervivencia. De hecho, los pacientes con edad menor de 70 años tienen mejor supervivencia que los mayores de 70 años de manera significativa: mOS 9,1 meses (vs. 3,8 meses). Es cierto que, del total de la población, la gran mayoría tiene edades menores de 77,8 años (77,8%), lo que podría explicar un ligero impacto negativo en la tasa de supervivencia, menores que las observadas en los ensayos clínicos publicados.

Es notable que los pacientes de nuestra serie recibieron menos frecuentemente quimioterapia previa (líneas anteriores) en forma de triplete (25% aproximadamente en estudio RAINBOW vs. 16% en nuestra población). Esto refleja también de manera indirecta que la población de nuestra serie es menos *fit*, puesto que la terapia con triplete se suele reservar a pacientes con mejor reserva funcional. Esto es debido a que la terapia en tripletes en pacientes con poca reserva funcional puede aumentar la toxicidad sin producir un beneficio clínico en la supervivencia respecto a la terapia basada en dobles.

Otra razón que podría explicar las diferencias en los resultados de efectividad es la tasa de pacientes gastrectomizados. La gastrectomía se indica en estadios localizados o localmente avanzados. En nuestra población, cerca del 40% (18/45) de pacientes que se sometieron a cirugía resectiva de entrada, pero solo 22% (4/18) de ellos eran realmente estadios localizados, siendo el resto todos avanzados, ya que se obtuvo evidencia de metástasis peritoneal durante la cirugía. Esto refleja la necesidad de mejorar el correcto estadiaje prequirúrgico a fin de evitar intervenciones innecesarias y mayor morbilidad. También pone de manifiesto la elevada prevalencia de metástasis peritoneales que, junto a la también elevada prevalencia de pacientes con metástasis hepáticas, apoya la hipótesis de un potencial mal pronóstico basal de nuestra población y, por tanto, una peor evolución y respuesta al tratamiento con ramucirumab-paclitaxel. De hecho, en nuestra población, la presencia de metástasis hepáticas se asoció a una menor mOS (5,0

vs 9,1; $p < 0,019$). Paradójicamente, los pacientes con presencia de metástasis peritoneal presentaron una tendencia de mayor mOS (5,8 vs 10,0, $p < 0,083$). Cabe recordar que la mayoría de pacientes con metástasis peritoneales fueron gastrectomizados posiblemente por un infradiagnóstico previo del estadio al debut. Cabría preguntarse si la gastrectomía podría estar impactando positivamente en la supervivencia en algunos pacientes no resecables, tal y como sugieren algunos estudios (51,52).

Impacto del cociente neutrófilo/linfocito (NLR)

Otro aspecto a considerar, que no fue valorado en los ensayos clínicos, pero sí tenemos datos de RWD, es del NLR en sangre periférica. Un cociente bajo es considerado como un factor de buen pronóstico sencillo y confiable. En particular, un $NLR < 5$ es predictor independiente de mayor frecuencia de resección tumoral R0 (39), mayor supervivencia, y menor tasas de progresión en enfermedad localizada (38) y avanzada (43). En nuestra población, aquellos con $NLR < 5$ presentaron una notable mayor supervivencia (9,5 vs. 4,4 meses), con un p-valor en el borde de la significación ($p = 0,052$). Otros autores, sin embargo, han empleado otros cocientes distintos (53,54). Una futura investigación de alto interés por su implicación en la práctica clínica sería realizar un estudio con un mayor tamaño muestral para llevar a cabo una curva ROC tiempo-dependiente, que permitiera encontrar el punto óptimo de corte de este cociente y así estratificar a los pacientes en base a este biomarcador con una mayor eficiencia.

Impacto de las comorbilidades

Respecto al impacto de las comorbilidades basales en la supervivencia, observamos que la presencia de dislipemia tiene impacto negativo (mOS 3,8 vs. 9,1 meses, $p = 0,005$). Este es un hallazgo novedoso que no ha sido publicado previamente y que abre una posible vía terapéutica. Algunos autores han visto asociación de ciertos perfiles lipídicos con una mayor riesgo de cáncer gástrico (55), o con mayor mortalidad tras gastrectomía (56). Es conocido que niveles elevados de LDL-C y bajos de HDL-C favorecen un ambiente proinflamatorio que podría condicionar un peor pronóstico (55). Curiosamente, algunos estudios sugieren que el uso de estatinas podría reducir de manera independiente el riesgo de cáncer gástrico y su mortalidad. Se han atribuido propiedades antitumorales a las estatinas debido a que producen un aumento de apoptosis, suprimen la angiogénesis, alteran el microambiente tumoral y son capaces de quimiosensibilizar a las células (57,58). Además, se ha visto que la dislipemia se asocia a niveles más elevados de VEGF sérico. Esto contrasta con los niveles de su receptor (VEGFR2), que están disminuidos en la obesidad (59). Es posible que una regulación a la baja de los niveles de receptor y la disfunción endotelial hayan influido en la respuesta a ramucirumab. La dislipemia y la obesidad se asocian frecuentemente en el llamado “síndrome metabólico”, pero desconocemos la prevalencia de obesidad en nuestra población, pues era un dato que no se recogía consistentemente en las notas clínicas. En nuestro trabajo, tampoco recogimos el uso de estatinas, ni de los niveles de HDL-C o LDL-C. Sería interesante que futuros trabajos analizaran en detalle el impacto del perfil metabólico y el uso de estatinas en el papel pronóstico y de respuesta a ramucirumab. Por otro lado, tampoco podemos descartar que esta asociación se deba a un sesgo de confusión, dada la mayor proporción de varones (78,6% en pacientes dislipémicos vs. 58,1% en no

dislipémicos) y de pacientes de edad avanzada en este subgrupo (edad media $62,8 \pm 10,4$ años en pacientes dislipémicos vs. $55,3 \pm 13,4$ años no dislipémicos).

Otra comorbilidad potencialmente asociada a la mortalidad fue el tabaquismo. En nuestra población, los fumadores activos en el momento del diagnóstico presentaron, en términos numéricos, una mayor supervivencia frente a no-activos (mOS 11,2 vs. 5,8 meses). Aunque este resultado puede resultar “a priori” paradójico, pues la relación entre tabaco y desarrollo de cáncer gástrico y otras comorbilidades es bien conocida (1), la magnitud de esta asociación no fue en nuestro caso estadísticamente significativa ($p=0,393$), por lo que no podemos establecer conclusiones sólidas en este sentido. Un hecho similar ocurrió con la presencia de diabetes, que asoció también una aparente mayor supervivencia (mOS 11,2 vs. 6,9 meses). En este caso el p-valor fue 0,904, lo que sugiere que esta diferencia habría podido deberse únicamente al azar. De modo similar, los pacientes con hipertensión arterial asocian de nuevo mayor supervivencia (mOS 8,4 vs. 4,1 meses) con un p-valor de 0,986 que nuevamente impide hacer afirmaciones categóricas a este respecto. En cuanto al resto de comorbilidades, no vimos en ningún caso asociaciones significativas con la mOS o mPFS.

Finalmente, se observó también una menor supervivencia en tumores más avanzados, en el subtipo histológico difuso, en el debut metastásico sincrónico, lo cual era esperable, aunque ninguna de estas características alcanzó finalmente diferencias estadísticamente significativas, en este caso posiblemente por el número pequeño de pacientes de cada subgrupo, ya que todas ellas están recogidas en diferentes trabajos previamente comunicados, como factores pronósticos consolidados.

Influencia de la presencia de HER-2 en la respuesta a ramucirumab

En enero de 2022 se publicó otro estudio coreano (60), donde se estudió una población de 1036 pacientes para evaluar la eficacia y seguridad del uso de ramucirumab junto con paclitaxel en segunda línea. Del total de pacientes, 163 (16,4%) presentaban adenocarcinoma gástrico o UGE HER-2 positivo. Determinaron que aquellos pacientes con tumores HER-2 positivos presentaban mejores respuestas al tratamiento respecto a los HER-2 negativos (23,0% vs. 15,1%, $p=0,025$). En estos pacientes, la mPFS fue mayor en los tumores HER-2 positivos respecto a los negativos (4,3 meses vs. 3,7 meses, $p=0,054$) y no se encontraron diferencias significativas para la mOS (9,8 vs. 10,1 meses, $p=0,546$). En nuestra población, 8 pacientes (17,8%) eran HER-2 positivos, de los cuales 6 (13,3%) recibieron trastuzumab en primera línea. No hemos analizado datos de respuesta tumoral específicos para esta subpoblación en nuestra serie. Sin embargo, en línea con estos autores, nosotros tampoco encontramos una relación significativa entre la presencia de HER-2 y la mOS, siendo en cualquier caso nuestros datos de mOS muy similares a los de esta serie, pero de nuevo, nuestro escaso tamaño muestral podría ser la causa de estos resultados.

En contraposición a lo anterior, también existen trabajos que relacionan la presencia de HER-2 y la respuesta a ramucirumab. En el estudio RAMIS concluyen que la positividad a HER-2 es un predictor de mayor supervivencia (45). De manera similar, otros autores observaron que los pacientes HER-2 positivos responden mejor y durante más tiempo

cuando reciben ramucirumab en segunda línea (61). Esta mejoría en la supervivencia de los tumores HER-2 positivos tratados con ramucirumab podría explicarse por la hipótesis de que ramucirumab, mediante la inhibición de la angiogénesis, afectaría a la señalización de HER-2 impidiendo los mecanismos de resistencia a trastuzumab (60,62).

Variables predictoras de supervivencia en nuestra población

Se buscaron también, como ya se ha expuesto, variables que estuvieran significativamente asociadas con la supervivencia. En el análisis univariante se encontraron como variables pronósticas significativas: la edad ≥ 70 años ($p=0,002$), dislipemia ($p=0,005$), ECOG al inicio de segunda línea ($p=0,0001$), presencia de metástasis hepáticas ($p=0,019$), presencia de metástasis cerebrales ($p=0,0001$), hipertensión arterial como reacción adversa ($p=0,001$) y trombosis pulmonar como reacción adversa ($p=0,049$). Con ello, se construyó un modelo multivariante que, teniendo en cuenta el tamaño muestral y siguiendo las recomendaciones estadísticas previamente comunicadas (41), solo incluyó la edad, el ECOG, dislipemia y metástasis hepáticas; eliminándose aquellas variables con escasa prevalencia en la muestra (hipertensión arterial como reacción adversa, trombosis pulmonar como reacción adversa y metástasis cerebrales). En este análisis, solo la presencia de dislipemia (HR 3,6, IC 95% 1,4-9,1) y el ECOG (HR 22,5, IC 95% 3,8-132,0) mantuvieron la significación estadística.

Cabe destacar que, aunque en el modelo multivariante no se incluyeran aquellas variables con escasa prevalencia en la muestra, el hecho de que estas variables reduzcan la supervivencia de forma significativa en el análisis univariante, incluso siendo muy pocos casos, refuerza la idea de que son eventos muy relevantes a tener en cuenta durante el tratamiento con ramucirumab.

De hecho, aunque en un en el análisis general preliminar, la edad ≥ 70 años al inicio del tratamiento con ramucirumab no alcanza diferencias significativas (HR 3,1, IC95% 0,9-10,3, $p=0,062$), sí lo hace cuando establecemos un modelo de regresión Cox escalonado con estrategia por pasos de avance y retroceso (*forward and backward stepwise regression*). Este modelo selecciona como variables pronósticas para OS: edad (< 70 vs ≥ 70 años), la existencia de dislipemia y ECOG al inicio del tratamiento con ramucirumab-paclitaxel. Estos resultados desafían análisis *post-hoc* de los estudios REGARD y RAINBOW, que afirman que la edad no influye en la eficacia de ramucirumab (63) e introducen la dislipemia como potencial factor pronóstico novedoso a explorar más en detalle. Sería sin duda interesante realizar un estudio con un mayor tamaño muestral para determinar posibles nuevos factores pronósticos y confirmar los aquí obtenidos.

En definitiva, el uso de ramucirumab con paclitaxel en nuestra población presenta una efectividad y seguridad consistente con los estudios de vida real y los ensayos clínicos publicados hasta la fecha, a pesar que nuestra serie no incluye a población seleccionada y, por tanto, presenta ciertas características pronósticas adversas en comparación con los enfermos incluidos en los ensayos de registro. Es justo decir, no obstante, que aunque sigue el estándar de tratamiento actual, el beneficio en la supervivencia de esta combinación terapéutica es modesto y se mantiene por debajo del año, lo que pone de

manifiesto la necesidad de seguir investigando en este campo para intentar ofrecer terapias con una mejor supervivencia para estos pacientes.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el tamaño muestral ($n=45$), que puede no ser suficiente para obtener una potencia estadística adecuada. Además, una limitación importante es la ausencia de un grupo de comparación, por lo que todos los análisis se han realizado entre variables de la misma población, o comparando groseramente con lo publicado en la literatura. Por ello, cualquier conclusión respecto a efectividad se ha de tomar con cautela. Otro problema añadido, es la naturaleza retrospectiva del estudio, que lleva aparejada limitaciones y sesgos inherentes a este tipo de estudios. También, existe una fuente de sesgos (advertidos o no) como la heterogeneidad en las características basales de los pacientes, en los protocolos de tratamiento utilizados (ej. número de ciclos de una terapia u otra, frecuencia de visitas etc). La recogida de datos fue a través de historias clínicas, por lo que existe un sesgo de información (ej. solo los efectos adversos más notorios, o que el oncólogo consideró fueron plasmados en la historia clínica). En nuestro estudio tampoco hemos profundizado en la persistencia de las terapias (intensidad de dosis) durante todo el periodo de tratamiento, ya que en la práctica clínica se puede limitar la administración de sucesivos ciclos por razones de toxicidad. Por tanto, pacientes en biterapia pueden haber recibido un número diferente de ciclos de un fármaco u otro por razones de toxicidad. Por ejemplo, pacientes con neuropatía, astenia, diarrea o toxicidad hematológica puede haberse limitado el número de ciclos de paclitaxel, especialmente para evitar los efectos tóxicos acumulativos por quimioterapia previa. Esto puede producir una persistencia desigual entre un tratamiento y otro, lo que introduciría una fuente de sesgo que no hemos analizado en profundidad.

Sin embargo, cabe destacar el hecho de que se recogieron todos los pacientes tratados con ramucirumab en el HUMV, puesto que todos los pacientes que reciben este tratamiento quedan registrados en el Servicio de Farmacia. Por tanto, no es esperable que exista un sesgo de selección en este sentido. Además, solo existieron 3 (6,67%) pérdidas de seguimiento durante el periodo de observación, y sólo 6 (13,3%) pacientes fueron censurados al finalizar el seguimiento (debido a la corta supervivencia de estos pacientes) lo que minimiza el sesgo producido por datos censurados "a la derecha". Todo ello, unido a que los pacientes fueron tratados en condiciones de práctica clínica ordinaria otorga una mayor robustez a los resultados de este trabajo.

VI. CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado tratados en nuestro centro con la combinación de ramucirumab y paclitaxel, presentan características basales ligeramente más desfavorables que las de los enfermos incluidos en ensayos clínicos, pero muy similares a los de otras series de vida real.
- 2- La seguridad de esta combinación es aceptable y su efectividad, aunque significativa, es modesta. A pesar de ello, los resultados observados en nuestro trabajo son consistentes con los previamente reportados en los principales ensayos clínicos y, especialmente, con los de los estudios de vida real.
- 3- En nuestra serie identificamos que una edad ≥ 70 años, un ECOG elevado al inicio de la terapia (≥ 2) y la presencia de dislipemia, se asociaron a una menor supervivencia de estos enfermos, postulándose por ello como factores pronósticos adversos en este contexto clínico.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 10 de junio de 2014;40(3):250-60.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 de enero de 2016;25(1):16-27.
3. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad. [Internet]. INE. [citado 11 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
4. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1978-1992. diciembre de 2001; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/repisalud.4953>
5. Correa P. The epidemiology of gastric cancer. *World J Surg*. 1 de marzo de 1991;15(2):228-34.
6. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology*. febrero de 2015;16(2):e60-70.
7. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. septiembre de 2016;27:v38-49.
8. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019/07/27 ed. marzo de 2020;18(3):534-42.
9. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 4 de junio de 2020;21(11):4012.
10. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
11. Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours*. Lyon, France: IARC Publications; 2000.
12. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Annals of Oncology*. mayo de 2016;27(5):763-9.
13. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014/07/23 ed. 11 de septiembre de 2014;513(7517):202-9.

14. Ratti M, Lampis A, Hahne JC, Passalacqua R, Valeri N. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci*. 2018/09/01 ed. noviembre de 2018;75(22):4151-62.
15. Jain R, Denlinger CS, Dotan E. Refining Immunotherapy for the Treatment of Gastric Cancer With High Microsatellite Instability. *JAMA Oncology*. 1 de junio de 2021;7(6):902.
16. Takei S, Kawazoe A, Shitara K. The New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 18 de febrero de 2022;14(4):1054.
17. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes-A systematic review. *International Journal of Cancer*. 17 de noviembre de 2011;130(12):2845-56.
18. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. 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*. agosto de 2010;376(9742):687-97.
19. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet*. noviembre de 2016;388(10060):2654-64.
20. Hejna M, Wöll E, Tschandl P, Raderer M. Cutaneous paraneoplastic disorders in stomach cancer: Collaboration between oncologically active dermatologists and clinical oncologists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. julio de 2016;103:78-85.
21. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AnaB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clinical and Translational Oncology*. 27 de enero de 2020;22(2):236-44.
22. Mabe K, Inoue K, Kamada T, Kato K, Kato M, Haruma K. Endoscopic screening for gastric cancer in Japan: Current status and future perspectives. *Digestive Endoscopy*. 14 de julio de 2021;34(3):412-9.
23. Las cifras del cáncer en España 2023. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
24. Takahari D, Mizusawa J, Koizumi W, Hyodo I, Boku N. Validation of the JCOG prognostic index in advanced gastric cancer using individual patient data from the SPIRITS and G-SOX trials. *Gastric Cancer*. septiembre de 2017;20(5):757-63.
25. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. octubre de 2022;33(10):1005-20.

26. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 de agosto de 2017;8(8):CD004064-CD004064.
27. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021/06/05 ed. 3 de julio de 2021;398(10294):27-40.
28. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* agosto de 2021;398(10302):759-71.
29. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 de octubre de 2020;6(10):1571-80.
30. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* enero de 2014;383(9911):31-9.
31. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* octubre de 2014;15(11):1224-35.
32. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 1 de noviembre de 2018;19(11):1437-48.
33. UpToDate [Internet]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/search>
34. Medscape - Oncology [Internet]. Disponible en: <https://www.medscape.com/oncology>
35. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Disponible en: <https://seom.org/>
36. PubMed [Internet]. PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
37. ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

38. Graziosi L, Marino E, De Angelis V, Rebonato A, Cavazzoni E, Donini A. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *The American Journal of Surgery*. febrero de 2015;209(2):333-7.
39. Borda A, Vila J, Fernández-Urién I, Zozaya JM, Guerra A, Borda F. Valor predictivo pretratamiento del cociente neutrófilos/linfocitos circulantes sobre la posibilidad de resección R0 en el cáncer gástrico. *Gastroenterología y Hepatología*. enero de 2017;40(1):1-9.
40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. enero de 2009;45(2):228-47.
41. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de diciembre de 1996;49(12):1373-9.
42. Paulson AS, Hess LM, Liepa AM, Cui ZL, Aguilar KM, Clark J, et al. Ramucirumab for the treatment of patients with gastric or gastroesophageal junction cancer in community oncology practices. *Gastric Cancer*. 3 de febrero de 2018;21(5):831-44.
43. Jung M, Ryu MH, Oh DY, Kang M, Zang DY, Hwang IG, et al. Efficacy and tolerability of ramucirumab monotherapy or in combination with paclitaxel in gastric cancer patients from the Expanded Access Program Cohort by the Korean Cancer Study Group (KCSG). *Gastric Cancer*. 9 de febrero de 2018;21(5):819-30.
44. Di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, Petrillo A, Berenato R, Laterza MM, et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Targeted Oncology*. 27 de marzo de 2018;13(2):227-34.
45. Longo F, Jorge M, Yaya R, Montes AF, Lago NM, Brozos E, et al. Real-life use of ramucirumab in gastric cancer in Spain: the RAMIS study. *Future Oncol*. mayo de 2021;17(14):1777-91.
46. Han HS, Kim BJ, Jee HJ, Ryu MH, Park SH, Rha SY, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as second-line treatment in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a nationwide real-world outcomes in Korea study (KCSG-ST19-16). *Ther Adv Med Oncol*. 18 de septiembre de 2021;13:17588359211042812.
47. Murahashi S, Takahari D, Wakatsuki T, Fukuda N, Ichimura T, Ogura M, et al. A retrospective analysis of ramucirumab monotherapy in previously treated Japanese patients with advanced or metastatic gastric adenocarcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*. 14 de septiembre de 2017;23(1):92-7.
48. Ramaswamy A, Bajaj K, Talwar V, Prabhash K, Batra U, Dhabhar B, et al. Ramucirumab in Indian Patients with Advanced Gastric Cancer-Does Borderline Performance Status and Heavy Burden of Disease in Real World Practice Impact Clinical Benefit? *South Asian J Cancer*. 4 de septiembre de 2021;11(1):24-30.

49. Xu RH, Zhang Y, Pan H, Feng J, Zhang T, Liu T, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. diciembre de 2021;6(12):1015-24.
50. Roviello G, Pacifico C, Polom K, Roviello F, Generali D. Different efficacy of ramucirumab in patients with metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer according to ECOG performance status. *Annals of Oncology*. marzo de 2017;28(3):665-6.
51. Warschkow R, Baechtold M, Leung K, Schmied BM, Nussbaum DP, Gloor B, et al. Selective survival advantage associated with primary tumor resection for metastatic gastric cancer in a Western population. *Gastric Cancer*. 1 de marzo de 2018;21(2):324-37.
52. Paola F, Luca A, Massimo S, Fausto C, Enrico C, Gioacchino L, et al. Advanced gastric cancer: the value of surgery. *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 8):110-6.
53. Abu-Shawer O, Abu-Shawer M, Haimour A, Alhourri A, Alkhatib AA, Abki M, et al. Hematologic markers of distant metastases in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. junio de 2019;10(3):529-36.
54. Zhang X, Wang X, Li W, Sun T, Diao D, Dang C. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for distant metastasis in gastric cancer patients. *Sci Rep*. 17 de junio de 2022;12(1):10269.
55. Pih GY, Gong EJ, Choi JY, Kim MJ, Ahn JY, Choe J, et al. Associations of Serum Lipid Level with Gastric Cancer Risk, Pathology, and Prognosis. *Cancer Res Treat*. 2020/11/23 ed. abril de 2021;53(2):445-56.
56. Hu D, Peng F, Lin X, Chen G, Liang B, Chen Y, et al. Prediction of three lipid derivatives for postoperative gastric cancer mortality: the Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *BMC Cancer*. 6 de agosto de 2018;18(1):785-785.
57. Su CH, Islam MdM, Jia G, Wu CC. Statins and the Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2 de diciembre de 2022;11(23):7180.
58. Lai SW, Kuo YH, Liao KF. Statin therapy and gastric cancer death. *Postgraduate Medical Journal*. 1 de marzo de 2020;96(1133):178-178.
59. Dai H, Liu C, Li P, Mai Z, Tan X, Chen S, et al. Risk of Dyslipidemia Associated with VEGF/VEGFR Inhibitors: A Meta-Analysis. *Transl Oncol*. 3 de mayo de 2020;13(6):100779.
60. Kim BJ, Jee HJ, Rha SY, Han HS, Ryu MH, Park SH, et al. Ramucirumab plus paclitaxel as a second-line treatment in HER2-positive gastric cancer: subgroup analysis of a nationwide, real-world study in Korea (KCSG-ST19-16). *Gastric Cancer*. mayo de 2022;25(3):609-18.

61. Tehfe M, Tabchi S, Laterza MM, Vita FD. Ramucirumab in HER-2-positive gastroesophageal adenocarcinoma: an argument for overcoming trastuzumab resistance. *Future Oncology*. febrero de 2018;14(3):223-8.
62. Alameddine RS, Otrrock ZK, Awada A, Shamseddine A. Crosstalk between HER2 signaling and angiogenesis in breast cancer. *Current Opinion in Oncology*. mayo de 2013;25(3):313-24.
63. Muro K, Cho JY, Bodoky G, Goswami C, Chao Y, Dos Santos LV, et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: Subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterol Hepatol*. abril de 2018;33(4):814-24.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a mi director el Dr. Carlos López por acompañarme durante todo el trabajo, guiarme con paciencia, compartir su sabiduría y enseñarme tantas cosas que estoy segura que aplicaré en el futuro. A la Dra. Ana de Juan, que siempre me ha animado a seguir.

También al Servicio de Oncología Médica, que destaca por su amabilidad y docencia. Gracias por enseñarme, sobre todo, aquella medicina que no está en los libros y hacer de mi periodo de prácticas una de las mejores experiencias.

A mis padres, a los que les debo todo lo que soy. Gracias por vuestro esfuerzo diario para que consiga aquello que me propongo, por apoyarme incondicionalmente y confiar en mí. A mis abuelos José y María, a mi abuelo Alberto y a mi abuela María, siempre estáis conmigo. A Tulita, la mejor. A Carlos, sin ti no habría llegado hasta aquí, gracias por tus consejos, tu ayuda infinita y tu apoyo, que me motiva cada día a ser mejor. Y a Estefanía, compañera de alegrías y fatigas, qué suerte compartir esta aventura contigo y empezar otra. Os quiero mucho a todos.