

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA ONCOLÓGICA**

MODALIDAD: RESIDENTADO MÉDICO

TÍTULO:

**“ EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESQUEMA FOLFOX4
COMPARADO CON EL ESQUEMA CARBOPLATINO/PACLITAXEL EN EL
TRATAMIENTO DE CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO. HOSPITAL NACIONAL
VIRGEN DE LA PUERTA. DISTRITO DE LA ESPERANZA - TRUJILLO”.**

AUTOR

MC. CAROL MARIANELLA GONZALES GONZALES

ASESOR

Dr. JOSÉ DAVID ZORRILLA SILVERA

TRUJILLO – PERÚ

2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES:

1. TÍTULO DEL PROYECTO:

EFFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL ESQUEMA FOLFOX4 COMPARADO CON EL ESQUEMA CARBOPLATINO/PACLITAXEL EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO. HOSPITAL NACIONAL VIRGEN DE LA PUERTA. DISTRITO DE LA ESPERANZA - TRUJILLO”.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Ensayo Clínico.

REGIMEN DE INVESTIGACIÓN: Libre.

3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:

Escuela de Postgrado de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Segunda Especialización.

4. EQUIPO INVESTIGADOR:

AUTOR:

Dra. Carol Marianella Gonzales Gonzales

Residente de 4to año de la Especialidad de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

ASESOR:

Dr. José David Zorrilla Silvera.

Docente de la Especialidad de Oncología Médica de la Facultad de Medicina. Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego.

5. INSTITUCIÓN A LA QUE PERTENECE EL PROYECTO

Hospital Nacional “Virgen de La Puerta” EsSALUD. La Esperanza –Trujillo.

6. FECHA PROBABLE DE INICIO Y TERMINACION:

Inicio: 1 Julio 2017.

Terminación: 1 Julio 2018.

II. RESUMEN

Los cánceres gástricos son lesiones malignas altamente letales. Las modalidades paliativas para el cáncer gástrico avanzado pueden ser locales o sistémicas. Si bien la terapia sistémica es la modalidad de tratamiento más efectiva para los pacientes con enfermedad metastásica y puede paliar adecuadamente la disfagia, otros síntomas, como náuseas, dolor, obstrucción, perforación o sangrado a menudo requieren un tratamiento multidisciplinario utilizando aproximaciones endoscópicas, quirúrgicas, radioterapéuticas u otros.

La quimioterapia que se probó para este tipo de neoplasia fue desarrollada inicialmente para el SCC de la cabeza y el cuello, incluido Fluorouracilo , platinos y taxanos. El objetivo principal de éste estudio es Demostrar que la administración del esquema Folfox4 (esquema hospitalizado) comparado con el esquema Carboplatino /Paclitaxel (tratamiento ambulatorio) es más efectivo en el manejo de neoplasia Gástrico metastásico.

En nuestra realidad, el presupuesto económico para las patologías oncológicas no abastecen lo suficiente para el manejo oportuno ya establecido a nivel mundial, por lo cual es necesario demostrar otros tratamientos que sean de igual que eficaces que los tratamientos ya demostrados, para tener amplia gama de medicamentos que se puedan emplear en esta patología y así evitar que el desabastecimiento de los medicamentos no sea el motivo principal del retraso en el tratamiento oportuno, así mismo la disminución de las hospitalizaciones ahorraría mucho más los gastos empleados en la estrategia de pacientes oncológicos, pudiendo utilizar dicho dinero en otros aspectos importante en el tratamiento.

III. PLAN DE INVESTIGACION

1. PLANTEAMIENTO DEL PROYECTO:

La enfermedad neoplásica gástrica tiene un importante significado, dado por su alta mortalidad¹. Según The Global Cancer Observatory, para el Perú, en el 2018, los casos nuevos para todas las edades y ambos sexos es de 5 731, así mismo se encuentra en el tercer puesto de las Neoplasias más frecuentes en Mujeres, y el segundo en hombres².

Por la década de los noventa el Gold en tratamiento lo formaba el 5fu, antraciclínicos y metotrexate³, el cual evidenció superioridad comparado con esquemas empleados en ese entonces (agregando mitomicina c). Por el 2000, nuevos medicamentos como los derivados de platinos (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), taxanos (docetaxel y paclitaxel) e irinotecan ha documentado elevación de SLP y SG en los pacientes⁴. La Supervivencia Libre de Progresión en las distintas terapias se logró de 5-7 meses y la Supervivencia General de 5 a 11 meses, con Respuestas Positivas que no superan el 50% de los afectados con dicha neoplasia⁵.

Se ha observado alargamiento significativo de la Supervivencia Global con la administración de múltiples citostáticos, contra monodroga en pacientes con neoplasias gástricas⁶.

Alrededor del 17% de pacientes con cáncer gástrico metastásico tienen carcinomatosis peritoneal y el 2% de ellos tienen el peritoneo como el único sitio de metástasis¹. Los pacientes con metástasis peritoneales generalmente tienen una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global más cortas en comparación a aquellos sin afectación peritoneal. El objetivo del tratamiento para la mayoría de las metástasis abdominales/peritoneales es paliativo⁷.

La selección de la terapia se basa en la consideración de los objetivos de esta, el tipo y el tiempo de la terapia anterior, así como en los perfiles de toxicidad diferentes de los fármacos constituyentes. La evaluación de la eficacia y seguridad de estos regímenes debe tomar en cuenta no solo los fármacos constituyentes, sino también las dosis, los horarios y los métodos de administración de estos agentes y el estado funcional del paciente⁵.

Pocos estudios han evaluado la secuenciación de terapias en la enfermedad metastásica avanzada. Previo al acceso de medicamentos dirigidos, múltiples trabajos enrolaron a los pacientes a diferentes planificaciones. Los datos recopilados de estos ensayos sugirieron que no existe mucha diferencia en los análisis clínicos si se otorga una terapia de primera elección o se indica tratamientos menos intensivos seguida de combinaciones más intensivas⁶.

En un estudio Fase 2, se documenta que la quimioterapia de combinación basada en 5-fluorouracilo se usa comúnmente en pacientes con cáncer gástrico avanzado, pero los resultados con dicha terapia son bastante modestos, por lo cual se requirió la evaluación de nuevos agentes en esta enfermedad como Paclitaxel, el cual ha mostrado una actividad prometedora como agente único en el cáncer gástrico⁸.

En un estudio realizado en nuestro País, se evidenció que la incidencia de cáncer gástrico para el 2014 fue 1,993 personas (Nuevos casos de neoplasia gástrica en hombres: 20.5 x 100,000 y de CGA en mujeres: 14.1 x 100,000)⁹. El precio global de la neoplasia gástrica avanzado fue de 25 mil millones dólares correspondiendo a CGA localmente avanzado: 17 mil millones dólares y para CGA metastásico: 8 mil millones dólares. El presupuesto global atribuido a la patología oncológica es de 986 mil dólares (3.9%),

terapéutica 20 millones dólares (79.4%) y para seguimiento 4 millones dólares (16.7.%). El costo fijo correspondió a 12 millones de dólares (48.1%) y el costo variable a 13 millones de dólares (51.9%), estos montos representa el 13.6% del presupuesto anual en el programa presupuestal de prevención y control del cáncer del país, determinando que el costo del manejo de la enfermedad es alto, y por lo tal se necesita terapias de bajo costo y que beneficie la Supervivencia libre de enfermedad y calidad de vida en estos pacientes⁹.

En nuestro País, el presupuesto económico para las patologías oncológicas no abastecen lo suficiente el manejo oportuno ya establecido a nivel mundial, por lo cual es necesario demostrar otros tratamientos que sean de igual que eficaces que los tratamientos ya demostrados, para tener amplia gama de medicamentos que se puedan emplear en esta patología y así evitar que el desabastecimiento de los medicamentos no sea el motivo principal del retraso en el tratamiento oportuno, así mismo la disminución de las hospitalizaciones ahorraría mucho más los gastos empleados en la estrategia de pacientes oncológicos, pudiendo utilizar dicho dinero en otros aspectos importante en el tratamiento. En nuestro Hospital, el diagnostico anual de cáncer gástrico ha aumentado considerablemente, así mismo, la necesidad de medicamentos aumenta a la par que aumentan los casos nuevos.

2. ANTECEDENTES:

- “**Salah-Eddin, et al.**¹⁰ encontraron que el tratamiento con FLO (5-fluoracilo, leucovorina y oxaliplatino) se asoció con significativamente menos anemia (cualquier grado) (54% v 72%), náuseas (53% v 70%), vómitos (31% v 52%), alopecia (22% v39%), fatiga (19%). v 34%), toxicidad renal (11% v 34%), eventos tromboembólicos (0,9% v 7,8%) y eventos adversos graves

relacionados con el tratamiento (9% v19%). FLP (5-fluoracilo, leucovorina y cisplatino) se asoció con significativamente menos neuropatía periférica (22% v63%). Hubo una tendencia hacia una mejor PFS mediana con FLO versus FLP (5,8 v 3,9 meses, respectivamente; $P = .077$) y ninguna diferencia significativa en la mediana de supervivencia global (10.7 v 8.8 meses, respectivamente). Sin embargo, en pacientes mayores de 65 años ($n = 94$), el tratamiento con FLO resultó en tasas de respuesta significativamente superiores (41.3% v 16.7%; $P = .012$), tiempo hasta el fracaso del tratamiento (5.4 v 2.3 meses; $P < .001$), y PFS (6.0 v 3.1 mes; $P = .029$) y un sistema operativo mejorado (13.9 v 7.2 meses) en comparación con FLP, respectivamente^{9,10}.

- **“Blum Murphy MA, et al¹¹.** Indicaba que el uso de DCF es limitado debido a la toxicidad. Con el propósito de evaluar un régimen menos tóxico, realizó un ensayo de fase I / II de un solo brazo de DCF modificado (oxaliplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel [D-FOX]) para pacientes con AGC no tratados. El objetivo principal del estudio de fase I fue determinar la dosis máxima tolerada de docetaxel y para el estudio de fase II fue evaluar la supervivencia sin progresión (SLP) a los 6 meses y la supervivencia general (SG). Como resultados se obtuvo, que la dosis máxima tolerada de docetaxel fue de 50 mg / m. En total, 24 (45%) pacientes experimentaron eventos adversos de grado 2, 22 (41%) experimentaron grado 3 y 1 (1.9%) experimentaron toxicidad de grado 4. La mediana de SSA en la parte de la fase II del estudio fue de aproximadamente 6,5 (95% intervalo de confianza, 5,5-9,5) meses y la mediana de la SG fue 11,1 (95% intervalo de confianza, 9,4-18,8) meses. Concluyendo que D-FOX administrado cada 2 semanas es un régimen bien tolerado y activo en pacientes con AGC no tratados. Como es sabido en este estudio se utilizó un régimen a base de platino y taxano en el cual se evidenció que las dos drogas son beneficiosas en cáncer gástrico avanzado”.
- **“Cunningham D¹, Starling N, Rao S, et al¹².** En éste estudio de dos por dos se asignó al azar a 1002 pacientes para recibir terapia de tripletes con epirubicina y cisplatino más fluorouracilo (ECF) o capecitabina (ECX) o terapia de tripletes con epirubicina y oxaliplatino más fluororacilo (EOF) o capecitabina (EOX)). El punto final primario fue la no inferioridad en la supervivencia general para los tratamientos con tripletes que contienen capecitabina en comparación con el fluorouracilo y para aquellos que contienen oxaliplatino en comparación con el cisplatino. La supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta no

difirieron significativamente entre los regímenes. Los efectos tóxicos de la capecitabina y el fluorouracilo fueron similares. En comparación con el cisplatino, el oxaliplatino se asoció con una menor incidencia de neutropenia de grado 3 o 4, alopecia, toxicidad renal y tromboembolismo, pero con una incidencia ligeramente mayor de diarrea y neuropatía de grado 3 o 4. Se concluye, La capecitabina y el oxaliplatino son tan efectivos como el fluorouracilo y el cisplatino, respectivamente, en pacientes con cáncer esofagogástrico no tratado previamente”.

- **“Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al¹³**, Este estudio de fase III comparó el tratamiento con paclitaxel semanal e irinotecan cada dos semanas en pacientes con cáncer gástrico avanzado refractario al tratamiento con fluoropirimidina más platino. La mediana de la SG fue de 9,5 meses en 108 pacientes asignados al grupo de paclitaxel y de 8,4 meses en 111 pacientes asignados al grupo de irinotecán. La mediana de la SLP fue de 3,6 meses en el grupo de paclitaxel y 2,3 meses en el grupo de irinotecán. La tasa de respuesta fue del 20,9% en el grupo de paclitaxel y del 13,6% en el grupo de irinotecán. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre paclitaxel e irinotecan para la SG. Ambas son opciones razonables para el manejo en segunda instancia para el neoplasia gástrica avanzado”.
- **“Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al¹⁴**. Ensayo de fase II de paclitaxel, cisplatino y fluorouracilo en el cáncer de esófago metastásico, identificamos una actividad significativa para la combinación de agentes, pero hubo una toxicidad asociada grave. Por lo tanto, emprendimos un ensayo de fase II de paclitaxel y cisplatino sin fluorouracilo. Treinta y dos pacientes fueron evaluables para la respuesta. La combinación de paclitaxel y cisplatino tiene una actividad significativa en el adenocarcinoma esofágico. Debido a la hospitalización por toxicidad y muertes resultantes del tratamiento, no se puede recomendar la combinación de paclitaxel y cisplatino que se usa en este ensayo. La dosis óptima y el horario de la terapia de combinación de paclitaxel / cisplatino aún no se han establecido”.
- **“Gadgeel SM, et al⁸**. Se observaron las historias hospitalarias de 50 pacientes a quienes se administraron paclitaxel entre agosto de 1993 y octubre de 1995, no incluyendo tratamientos compasivos y los ensayos clínicos. El paclitaxel se manifiesta como un medicamento eficaz con una respuesta del 48% y toxicidad

moderada. No obstante, sería ideal aplicar estudios fármaco-económicos, ya que el elevado presupuesto este medicamento puede elevar el presupuesto de tratamiento de neoplasia de ovario si se emplea sin criterios de elección de casos”.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La patología oncológica gástrica está incluida dentro de las dos neoplasias más llamativas y mortales en el Mundo¹⁵. En Nuestro país, en los últimas 3 décadas, ha logrado el primer puesto de nuevos casos entre ambos sexos. Los instrumentos diagnósticos por ahora permitirían el diagnóstico temprano, pero hasta ahora se sigue diagnosticando esta enfermedad en estadios muy complicados en más del 60 por ciento¹⁵.

Es una patología frecuente y con alta mortalidad, en los últimos tiempos ha existido un importante crecimiento en la busca de los factores relacionados en el progreso de esta neoplasia, su rápido avance y su presencia está involucrada con aspectos genéticos y ambientales¹⁰. Al ser una enfermedad de elevada incidencia y letalidad se obliga que cada paciente cuente con una estrategia e intento de establecer la enfermedad y estadiaje óptimo, sobre todo en su totalidad y admitir un tratamiento a tiempo, disciplinario e individualizado¹⁶.

El factor pronóstico más importante de supervivencia en el cáncer gástrico es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, así, los pacientes diagnosticados en estadio temprano tienen subsistencia a los 5 años mayor al 90 %, y grado IV, es menos del 10 %¹⁶.

Como toda patología cancerígena es necesario ser abordado de manera global, con las múltiples especialidades¹⁶, se maneja un tipo de neoplasia donde se incluye un papel importante en las medidas de prevenir en atención primaria como secundaria a través del programa de detección precoz de cáncer de gástrico ya que representa un importante problema de salud pública¹⁶.

Son escasas las demostraciones en los efectos a los tratamientos brindados que se documentan en el universo. Los datos que resulten serán base para

nuevos estudios comparativos. Así es, los factores económicos y la óptima disposición de medicamentos a nivel loco-regional y nacional no cumplen la cantidad de pacientes diagnosticados cada año. Por tanto, se necesita disponer diversos esquemas de tratamiento con la finalidad de econtraar su efectividad y manejar distintos citostáticos con la finalidad de cumplir rígidamente los tiempos de tratamientos.

El tratamiento estándar es FOLFOX IV, demostrado en las guías de práctica clínica. En el tiempo de la Especialización se han agotado innumerablemente los medicamentos del tratamiento estándar, por lo cual nos vimos obligados de utilizar alternativas de tratamiento demostradas de forma aislada como Carboplatino/Paclitaxel, un tratamiento ambulatorio, por lo cual se decide estudiar frente a frente ambos tratamientos para evidenciar los resultados de efectividad, evitar el retraso y la administración oportuna de los tratamientos establecidos con el objetivo de mejorar las tasas de respuestas en éstos pacientes.

4. OBJETIVOS:

GENERAL

- Demostrar que la administración del esquema Folfox4 comparado con el esquema Carboplatino /Paclitaxel es más efectivo en cáncer gástrico metastásico.

ESPECIFICOS:

- Determinar la efectividad de la administración del esquema Folfox4 en cáncer de gástrico metastásico.
- Determinar la efectividad de la administración del esquema Carboplatino/Paclitaxel en el tratamiento de cáncer gástrico metastásico.
- Comparar la administración del esquema Folfox4 con el esquema Carboplatino/Paclitaxel en el tratamiento de cáncer gástrico metastásico.

5. MARCO TEÓRICO

Hoy por Hoy, la Neoplasia se encuentra dentro de causas de letalidad Global, en nuestro País las neoplasias gástricas son las patologías oncológicas más agresivas y frecuentes. El mal pronóstico del cáncer gástrico se asocia a dolor abdominal, hiporexia, caquexia, y sangrados digestivos¹⁷. 8 de cada diez casos de neoplasia gástrica son evidenciados cuando ha abarcado hasta capas profundas serosa y/o muscular del órgano afectado y los chances y probabilidades de atacar el problema o prolongar la esperanza de vida del paciente son más difíciles¹⁸. La neoplasia gástrica se relaciona a varios riesgos, como principal y el más usual llegando al 90% el hábito de fumar, excesiva sal, la inercia y el aumento de índice de masa corporal, además de la infestación por *Helicobacter Pylori* (HP). Varios ensayos demuestran que más de la mitad de la población se infecta de HP durante su existencia y hasta el tercio de los pacientes de los implicados desarrollarán Neoplasia gástrica en el tiempo¹⁹. El ardor epigástrico es un motivo de consulta frecuente y el 40% de las interconsultas a gastroenterología²⁰. La sociedad americana de enfermedades gastrointestinales (AGA) aconseja estudios endoscópicos altos para personas con clínica gástrica a mayores de 45 años y en ≤ 45 años que presenten síntomas urgentes ^{21, 22}. La manera ideal de empobrecer las tasas de letalidad por patología gástrica es adoptar mecanismos preventivos de diagnóstico precoz. Para ello se necesita precisar a profesionales, al Estado de nuestro País, quienes deberán hacer cambios simples y cotidianos en la conducta.

La quimioterapia sistémica continúa siendo la principal modalidad de tratamiento para los pacientes con cáncer gástrico metastásico. La alta tasa de letalidad es por que un 30 a un 40% de los pacientes diagnosticados de

ésta neoplasia de terminan en metástasis durante su enfermedad y un 15-25% presenta metástasis en el momento del diagnóstico, donde sus lugares más usuales son el hígado y el pulmón en segundo lugar ²².

El manejo de la neoplasia gástrica avanzada cambió drásticamente en los últimos años. Durante el último medio siglo, los platinos han constituido la columna vertebral de regímenes de quimioterapia en el carcinoma gástrico¹³. La Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) ha admitido múltiples medicamentos citotóxicos y agentes dirigidos para cáncer gástrico metastásico, incluyendo oxaliplatino, cisplatino y taxanos (paclitaxel)¹³. La combinación de oxaliplatino/5FU o Carboplatino/Paclitaxel ha sido ampliamente aceptada como Gold estándar en el tratamiento del Cáncer Gástrico Avanzado, Ya sea como tratamiento principal o líneas consecutivas ^{8,13}.

Los efectos adversos del tratamiento sistémico tienen una impresión en el bienestar de los pacientes. Oxaliplatino se relaciona con mielotoxicidad y neuropatías periféricas al igual que Carboplatino/Paclitaxel, por lo cual la tolerancia tiende a ser similar ^{8,13}.

6. HIPÓTESIS

- **HIPÓTESIS ALTERNATIVA:**

La administración del esquema Folfox4 es más efectivo que el esquema Carboplatino/Paclitaxel en el tratamiento de cáncer gástrico metastásico.

- **HIPÓTESIS NULA:**

La administración del esquema Folfox4 tiene la misma efectividad que el esquema Carboplatino/Paclitaxel en el tratamiento de cáncer gástrico metastásico.

7. METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

La presente investigación es un Ensayo clínico experimental, longitudinal, prospectivo, ciego simple

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Diseño de 2 grupos post test con grupo control equivalente

POBLACION Y MUESTRA: INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

POBLACION:

El presente estudio tendrá como población al total de pacientes con tratamiento para cáncer gástrico metastásico que cumplan con los criterios de inclusión atendidos en el Servicio de oncología del Hospital Nacional Virgen de La Puerta de La Esperanza de Trujillo, de Julio del 2017 a Julio del 2018.

UNIDAD DE ANALISIS:

Cada uno de los pacientes con tratamiento para cáncer gástrico metastásico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 S^2}{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}$$

n = 20 pacientes por grupos

Donde:

n	=	Número de pacientes en cada cohorte
$Z_{\alpha/2}$	=	Para una seguridad del 95% ($\alpha = 0.05$)
		1.96
Z_{β}	=	0.84 Poder de la prueba del 80% ($\beta = 0.20$)
S^2	=	6.3 Mayor varianza de observaciones en los tratamientos
$\overline{X}_1$	=	6.9 Promedio de tiempo libre de enfermedad con tratamiento 1
$\overline{X}_2$	=	5.3 Promedio de tiempo libre de enfermedad con tratamiento 2.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con Cáncer gástrico metastásico que han sido usuarios de manejo en unidad oncológica en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Virgen De La Puerta. La Esperanza. Trujillo, durante el periodo de Julio del 2017 a Julio del 2018.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con historias clínicas incompletas o ausencia de informes anatómicos patológicos.
- Pacientes que no cumplan con el llenado correcto del cuestionario.
- Pacientes con cáncer de gástrico concomitantemente.
- Pacientes que no desean participar voluntariamente en el estudio.
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas o con incapacidad legal o mental.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	ESCALA MEDICIÓN
Tratamiento	Tratamiento recibido para manejo del cáncer gástrico metastásico	Folfox4 Carboplatino/Paclitaxel	Cualitativa Nominal
Efectividad	Capacidad para lograr un objetivo que se han definido previamente	• SI • No	Cualitativa Nominal
Edad	Años cumplidos		Cuantitativa Razón
Tiempo de supervivencia	Tiempo entre el diagnóstico y el fin del estudio o muerte	• Días	Cuantitativa Razón

TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO:

TÉCNICA DE SELECCIÓN:

- La selección de los pacientes de nuestro estudio estará constituido por 2 grupos.
- Los elementos de cada grupo serán asignados aleatoriamente, donde el primer paciente será asignado al primer grupo y los restantes en forma sistemática a cada uno de los grupos hasta completar la muestra.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se solicitará al servicio de Oncología del Hospital Virgen de La Puerta de la Esperanza, autorización para poder realizar la recolección de datos, para lo cual se realizara un listado de todas las historias clínicas y en forma aleatoria se seleccionara el número correspondiente de la muestra.
- Los pacientes serán seleccionados cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión.
- Seleccionados los pacientes que intervendrán en el estudio se procederá a llenar las hojas de recolección de datos previamente diseñada para tal fin. (Anexo 1).

- Llenadas las hojas de recolección de datos, se procederá a realizar la base de datos para su procesamiento respectivo en el programa estadístico SPSS v. 23

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

- Las variables cuantitativas serán evaluadas usando el promedio y su correspondiente desviación estándar
- Los resultados serán presentados en cuadros de doble entrada con número de casos en cifras absolutas y porcentuales.
- Se adjuntara gráficos de barras para facilitar la comprensión de los resultados.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA:

- Para determinar que tratamiento será el más efectivo, se aplicara la Prueba T student para diferenciación de tiempos promedios libre de enfermedad.
- Si P es menor de 0.05 la diferencia será significativa, esperando que sea favorable a la hipótesis formulada

IV. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio tendrá la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Virgen de la Puerta y de la Universidad Particular Antenor Orrego.

V. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS:

1. Añorve D, et al. *Supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico*. Elseiver. Diciembre 2015. 18.doi:10.1016/j.gamo.2015.12.003.
2. Globocan 2018.
3. Wils JA, et al. Sequential high dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin- Step head in the treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*. Mayo 1991; 9(5): 827---31. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.5.827>
4. The GASTRIC group. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1565– 1577 doi:10.1016/j.ejca.2012.12.016.
5. Cunningham, D, et al. *Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer*. *New England Journal of Medicin*. 2008. , 358(1), 36–46. doi:10.1056/nejmoa073149
6. Digklia A. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 28; 22(8): 2403–2414.
7. Barrantes L. Carcinomatosis peritoneal en un paciente con cáncer gástrico Borman III y Ascitis. *Rev Med Cos Cen*. 2008. 65 (582).
8. Gadgeel SM, et al. Estudio de fase II de paclitaxel y carboplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado. *Soy J Clin Oncol*. Febrero de 2003; 26 (1): 37-41.
9. Escobedo-Palza, S., Timana-Ruiz, R., Sobrevilla-Ricci, A., Mosqueira-Lovón, R., & Gutierrez-Aguado, A. (2015). *Costo De Cáncer Gástrico Avanzado En Los Establecimientos Hospitalarios Del Perú*. *Value in Health*, 18(7), A820.doi:10.1016/j.jval.2015.09.254.
10. Batran A, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008; 26(9):1435-42 (ISSN: 1527-7755) doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
11. Hironaka, S. S-1 plus leucovorin versus S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: A randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The*

Lancet Oncology 17(1) · November 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00410-6

12. Webb A. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261-7.
13. Hironaka S¹, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum. J Clin Oncol. 2013. 10;31(35):4438-44. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.
14. Ilson DH¹, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J. 2000. 6(5):316-23.
15. Pinillos, Luis. Cáncer en el Perú. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v23n2/v23n2a01.pdf>
16. Siegel R. Estadísticas Cáncer. 2015. 65 (1): 5-29.
17. MINSA. Análisis del Cáncer en el Perú, 2013. Lima. 2013.
18. Kerkar S, et al. The GYMSSA trial: a prospective randomized trial comparing gastrectomy, metastasectomy plus systemic therapy versus systemic therapy alone. 2009. Doi: 10.1186/1745-6215-10-121.
19. Rev gastroenterol Mex. 2015, Enero-Marzo; 80 (1):21-6. Doi 10.1016/j.rgmx.2014.11.002.Epub 2015 4 de Marzo.
20. Talley N, et al. American Gastroenterological Association medical evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 1998. 114:579-81.
21. Iran J Basic Med Sci. Mayo 2019; 22 (55): 529-533. Doi: 10.22038/ijbms.2019.32047.7707.
22. . Lin L, La infección por Helicobacter Pylori con CagA-positivo con estimulación de MNNG induce sinérgicamente propiedades mnesenquimalesJ cell Biochem. 2019 18 de junio. Doi: 10.1002/jcb.29031.

VI. CRONOGRAMA DEL TRABAJO

Nº	ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLE	DURACIÓN											
			JULIO 2016 - JUNIO 2018											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Planificación y elaboración del proyecto.	INVESTIGADOR ASESOR	X											
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGADOR		X										
3	Recolección de Datos	INVESTIGADOR ASESOR			X	X	X	X	X	X	X	X		
4	Procesamiento y análisis	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO											X	
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGADOR												X
	DURACIÓN DEL PROYECTO		12 MESES											
PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES														

VII. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
A	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
B	Lapiceros	5	2.00	10.00
C	Resaltadores	03	10.00	30.00
D	Correctores	03	7.00	21.00
E	CD	10	3.00	30.00
F	Archivadores	10	3.00	30.00
G	Perforador	1	4.00	4.00
H	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
Servicios				
I	INTERNET	100	2.00	200.00
J	Movilidad	200	1.00	200.00
K	Empastados	10	12	120.00
L	Fotocopias	300	0.10	30.00
M	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
			TOTAL	1230.00

El presente estudio de investigación será financiado por el autor en su totalidad

ANEXO N° 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACION DEL ESQUEMA FOLFOX4
COMPARADO CON EL ESQUEMA CARBOPLATINO/PACLITAXEL EN EL
TRATAMIENTO DE CANCER GÁSTRICO METASTASICO.”**

Ficha N°: _____

IDENTIFICACIÓN	
Número de HCL	
DATOS GENERALES	
Edad	
Sexo	
Diagnostico	Fecha de diagnostico
Tratamiento	FOLFOX
	CARBOPLATINO/PACLITAXEL
FECHA DE DIAGNOSTICO	
FECHA DE TERMINO	Cambio de esquema
	Muerte de paciente