

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
ONCOLOGICA**

**RESPUESTA PATOLOGICA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
(ESQUEMA FLOT) Y CAPOX EN CANCER GASTRICO LOCALMENTE
AVANZADO**

**Área de Investigación:
MEDICINA ONCOLOGICA**

**AUTOR:
M.C. LEYDI JANET CARRANZA CARRANZA**

**ASESORA:
Cisneros Tipismana, Rocio Del Pilar**

ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-2231-4313>

TRUJILLO- PERU

2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

RESPUESTA PATOLOGICA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (ESQUEMA FLOT) Y CAPOX EN CANCER GASTRICO LOCALMENTE AVANZADO

2. LINEA DE INVESTIGACION

MEDICINA ONCOLOGICA

3. TIPO DE INVESTIGACION:

APLICADA

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO: MEDICINA ONCOLOGICA

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. AUTOR:

M.C. LEYDI JANET CARRANZA CARRANZA

Facultad de Medicina Humana. Segunda especialidad de Medicina.

DNI: 45537540

N° Celular: 982185622

5.2. ASESOR.

DRA. ROCIO DEL PILAR CISNEROS TIPISMANA

Medico Oncóloga del Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas IREN Norte

CMP: 41524, RNE: 22618

6. INSTITUCION Y/ O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas– NORTE –Trujillo

7. DURACION (FECHA DE INICIO Y TERMINO)

INICIO: 01/07/2020

TERMINO: 30/06/2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

1. RESUMEN:

El cáncer gástrico sigue siendo desde hace muchos años una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo, por lo que el pilar fundamental del tratamiento es la cirugía, sin embargo, esta muchas veces se ve diferida por compromiso locorregional, siendo necesario la intervención de la Quimioterapia Neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante ha sido aprobada como tratamiento inicial del cáncer gástrico localmente avanzado, la cual tiene los siguientes objetivos principales: Reducir la carga tumoral, la enfermedad metastásica oculta, así como observar la quimiosensibilidad del tumor "in vivo" y de esta forma permitir mayores porcentajes de resección R0, así como el aumento de la supervivencia.

Existen muchos tratamientos de Quimioterapia Neoadyuvante, sin embargo, actualmente, el tratamiento peroperatorio con el régimen de Quimioterapia triplete FLOT (5-FU, Leucovorina, Oxaliplatino, Docetaxel) es el régimen preferido por haber logrado mayor tasa de Respuesta patológica completa con respecto a los esquemas convencionales de Quimioterapia como ECF/ ECX.

Así mismo existe otro esquema de Quimioterapia como es CAPOX o también conocido como XELOX (Capecitabina - Oxaliplatino), que ha sido ampliamente utilizado en Adyuvancia, sin embargo en los últimos años se viene desarrollando estudios que valoran su uso como Neoadyuvancia en cáncer gástrico localmente avanzado, donde se ha demostrado efectos similares con otros esquemas en la tasa de respuesta, la tasa de resección radical y los beneficios de supervivencia, pero con menos efectos de toxicidad.

Por lo tanto, a través de este estudio se comparará la respuesta patológica obtenida con el esquema FLOT (actualmente muy recomendado) con el esquema CAPOX, con el fin de determinar la mejor opción terapéutica para pacientes con Cáncer gástrico localmente avanzado diagnosticados en IREN, ya que en nuestra institución no existen estudios de este tipo y que contribuirá a mejorar la sobrevida de dichos pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El Cáncer gástrico es hoy en día un problema de salud importante y una de las causas principales de muerte y que ocupa el 5° lugar a nivel mundial ⁽¹⁾. Ha ocupado el tercer lugar a nivel de incidencia en el Perú durante el año 2020 (9% de todos los canceres) ⁽²⁾.

Su tasa de mortalidad ha ido en incremento en los últimos siete años, con alta prevalencia del estadio clínico avanzado. La tasa de supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico en estadio temprano es aproximadamente de 90% - 100% ⁽³⁾.

Durante el año 2020, las neoplasias más frecuentes fueron cáncer de mama con 179 casos (15.7%), seguido el cáncer de cuello uterino con 169 casos (14.8%) y cáncer de estómago con 121 casos (10.6%). En Trujillo, durante el periodo 2007-2019, se registró más del 91.6% de los casos de Cáncer de estómago, los cuales ocurren en las personas de 40 a más. El 79.8% se detectaron en personas mayores de 50 años. De los que recibieron tratamiento el 31.8% fueron sometidos a una intervención quirúrgica, 12.4% recibieron quimioterapia, 100 casos recibieron cirugía + quimioterapia (10.9%). ⁽⁴⁾

Si bien sabemos que la mayoría de pacientes con carcinoma gástrico se hallan en estadio avanzado cuando se les diagnostica, su pronóstico global es subóptimo pese al tratamiento agresivo, con una tasa de SG (supervivencia global) de 20%-60% luego de cirugía radical. Es por eso que se necesita una terapia complementaria eficaz para mejorar el pronóstico de dichos pacientes ⁽⁵⁾.

Por ese motivo es fundamental para el tratamiento, la erradicación completa del tumor macroscópico ⁽⁶⁾. Sin embargo, la resección quirúrgica con intención curativa es dificultosa para el cáncer gástrico localmente avanzado, ya que frecuentemente llegan pacientes con compromiso ganglionar regional y de estructuras adyacentes. Para este tipo de pacientes, la QT preoperatoria también conocida como neoadyuvante, seguido de cirugía tiene enfoque esperanzador que podría reducir el tamaño tumoral y eliminar las micrometástasis ⁽⁷⁾.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se utilizó por décadas esquemas de Quimioterapia Neoadyuvante como ECF/ECX, sin embargo se ha venido implementado desde los últimos 4 años el esquema perioperatorio FLOT (5-Fluoruracilo, Leucovorina, Oxaliplatino y Docetaxel) 4 ciclos pre quirúrgicos y 4 ciclos post cirugía, evidenciándose una buena respuesta patológica por lo que hoy en día viene aplicándose como esquema de tratamiento estándar, formando parte de sus guías de manejo clínico ⁽³⁾.

En el IREN se viene utilizando quimioterapia neoadyuvante esquema FLOT desde el año 2017, siendo aproximadamente el 75% de los pacientes los que reciben este esquema, sin embargo, un 22% de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado por su condición médica y comorbilidades reciben otros esquemas individualizados como CAPOX entre otros ⁽⁴⁾. Sin embargo, no se tiene estudios comparativos de estos esquemas en el IREN.

PROBLEMA

¿Difiere la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante con esquema FLOT y CAPOX en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado atendidos en IREN norte durante 2018-2020?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

En el año 2015, se publicó los resultados del estudio Neo FLOT, estudio multicéntrico de Fase II, que investigó la aplicación de quimioterapia neoadyuvante prolongada, la cual consistió en 6 ciclos de FLOT aplicadas cada dos semanas. Se trabajó con una muestra de 59 pacientes, de las cuales 50 pacientes fueron sometidas a cirugía. La tasa de resección R0 fue de 86% (43/50). La respuesta patológica completa (pCR) fue del 20% y otro 20% de los pacientes logro una remisión histológica casi completa (< 10% de tumor residual) ⁽⁸⁾.

En el 2017, se publicó el estudio FLOT AIO3, el cual es un ensayo prospectivo de fase 2 con muestra de 252 pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica o gástrica resecable o metastásico. Se inscribieron pacientes de 52

centros de atención oncológica en Alemania, con un periodo de seguimiento de 3 años (desde el 1 de febrero de 2009 hasta enero de 2012), el análisis se realizó en marzo de 2013. Se estratificaron en 1 de 3 grupos: resecable (brazo A), metastásico limitado (brazo B) o metastásico extenso (brazo C). Los pacientes del brazo A recibieron 4 ciclos preoperatorios de FLOT seguidos de cirugía y 4 ciclos posoperatorios. Los pacientes del brazo B recibieron al menos 4 ciclos de FLOT neoadyuvante y procedieron a la resección quirúrgica si la reestadificación (mediante tomografía computarizada y resonancia magnética) mostraba una posibilidad de resección sin márgenes (R0) del tumor primario y al menos una resección macroscópica completa de las lesiones metastásicas. A los pacientes del grupo C se les ofreció quimioterapia FLOT y cirugía solo si era necesaria para paliación. Los Resultados fueron: La tasa de respuesta patológica para el brazo B fue del 60% (completa, 10%; parcial, 50%), que es mayor que el 43,3% para el brazo C. En el brazo B, el 60% de pacientes procedieron a la cirugía ⁽⁹⁾.

En el 2019, se publicó los resultados del estudio alemán FLOT AIO4, aleatorizado de fase III, el cual demostró superioridad del Esquema FLOT (régimen basado en 5- Fluorouracilo, Leucovorina, Oxaliplatino y Docetaxel) comparado con el régimen ECF/ECX (Epirrubicina- Cisplatino – 5-FU o Capecitabina). En este estudio, con una muestra total de 716 pacientes con cáncer gástrico o de Unión Gastroesofágica con tumores \geq cT2 y/o N+ recibieron Quimioterapia FLOT x 4 cursos seguidos de cirugía, seguido de FLOT x 4 cursos vs 3 ciclos de ECF/ECX seguido de cirugía, seguido de 3 ciclos de ECF/ECX. Luego de un seguimiento de 43 meses, el FLOT mostró Respuesta Patológica completa RCp (16 *versus* 6%; $p=0.02$) ⁽¹⁰⁾.

El 10 de abril del 2019, se publicó un estudio observacional que comparo la efectividad de FLOT frente a la cirugía inicial seguida de quimioterapia. Se trabajó con una muestra de 341 pacientes, de los cuales 47 pacientes que recibieron FLOT y 262 pacientes que recibieron cirugía inicial. Una mediana de seguimiento de 4 años (desde enero 2013 hasta diciembre 2017). Si el régimen FLOT no se toleraba debido a una reacción toxica, se reemplaza por CAPOX. Los resultados: Respuesta

patológica (pPCR) alcanzó el 16% en cáncer gástrico ⁽¹¹⁾.

En el 2016, se publicó un estudio que evaluó la eficacia de los regímenes de quimioterapia preoperatoria en pacientes con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado inicialmente irresecable con CAPOX (Capecitabina y Oxaliplatino) y EOX (Capecitabina, Epirubicina y Oxaliplatino). Se trata de un estudio observacional prospectivo. Tuvo un periodo de seguimiento de 7 años. Tuvo un periodo de seguimiento de 7 años, con una muestra de 242 pacientes; 112 de ellos fueron asignados al régimen EOX y 130 al régimen CAPOX. En los pacientes que se sometieron a una operación radical, 44 casos en el grupo A, cuatro de ellos (6.3%) tuvieron respuestas patológicas completas (pCR). Mientras que en el grupo B, 8 pacientes (9.9%) tuvieron Respuesta Patológica completa (pCR). Se concluyó que el régimen CAPOX mostro efectos similares en la tasa de respuesta, resección radical y beneficios en la supervivencia, pero con menos efectos de toxicidad. Se utilizó el software SPSS (versión 16.0; SPSS, Chicago, IL) para los análisis estadísticos. Se consideró significativos un valor de $P < 0.05$ ⁽¹²⁾.

En el 2019, se publicó en la revista The Oncologist, el estudio NEO- CLASSIC, un estudio multicéntrico de un solo brazo, fase II que evaluó la eficacia y seguridad del Oxaliplatino y la Capecitabina (CAPOX) más la gastrectomía D2 en el cáncer gástrico localizado, con una muestra de 55 pacientes de los cuales 1 se excluyó debido al fracaso del cribado. El tamaño de la muestra se calculó asumiendo que se requeriría un mínimo de 47 casos para aumentar la TRO en un 15% (del 40% al 55%). La mediana de seguimiento fue de 52,97 meses. Los resultados fueron: La tasa de respuesta patológica completa fue del 20,8% (10/48 pacientes). Finalmente se concluyó que la terapia combinada con CAPOX como quimioterapia perioperatoria seguida de Gastrectomía D2 es eficaz y segura ⁽¹³⁾.

Hay pocos ensayos clínicos en curso que se encuentran avaluando las implicaciones de la quimioterapia perioperatoria en los resultados de cáncer gástrico: uno de ellos es el Estudio NCT01665274, el cual es un estudio tipo ensayo clínico Intervencionista, aleatorizado, de etiqueta abierta sin enmascaramiento, con muestra de 300 pacientes. Que tiene un periodo de seguimiento de

aproximadamente 9 años, ya que se viene realizando desde el 2013 y finalizara en el 2022. Este estudio tiene como objetivo comparar la Quimioterapia Neoadyuvante CAPOX o XELOX (Capecitabina - Oxaliplatino) vs CAPOX post operatorio en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado con disección D2. Los pacientes recibieron 3 ciclos de CAPOX neoadyuvante. Luego fueron sometidas a gastrectomía D2, luego recibieron 3 ciclos de QT adyuvante. Evalúa la tasa de resección R0 así como la respuesta patológica de las muestras resecadas, así como Supervivencia general ⁽¹⁴⁾.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO:

Si bien es cierto hoy en día el control de cáncer en nuestro país ha mejorado gracias al diagnóstico precoz, también se debe al tratamiento eficaz y oportuno. Por lo tanto resaltamos la importancia del presente estudio ya que nos permitirá demostrar la respuesta patológica obtenida con el mejor esquema de tratamiento Neoadyuvante sea este FLOT o CAPOX, donde los más beneficiados serán los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, ya que se busca establecer en IREN una nueva opción terapéutica segura, para aquellos pacientes que no puedan recibir esquema FLOT con la misma eficacia y mejora de la sobrevida; y así lograr la mejor reducción del tumor, por tanto mejor resecabilidad, logrando finalmente el aumento en su sobrevida.

Ya que el esquema de Quimioterapia FLOT, se ha convertido en el régimen de QT neoadyuvante más recomendado por las Guías de manejo internacionales y el esquema CAPOX ampliamente conocido por su eficacia adyuvante hoy en día resalta por su nueva aplicación en Neoadyuvancia, consideramos ambos regímenes como muy buenas alternativas terapéuticas y ya que existen pocos estudios locales que hayan confirmado y comparado dicha eficacia en nuestra realidad, creo conveniente realizar este estudio con el fin de fortalecer la investigación en esta área, buscando nuevas propuestas y desarrollar evidencia científica para futuras investigaciones.

5. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

- Comparar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (Esquema FLOT) y CAPOX en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado atendidos en IREN Norte durante 2018-2020.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (Esquema FLOT) en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, atendidos en IREN Norte durante 2018-2020.
- Determinar la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante esquema CAPOX atendidos en IREN Norte durante 2018-2020.

6. MARCO TEORICO

El cáncer de estómago es una de las principales causas de muerte por cáncer en todo el mundo. En el Perú, el número de casos de cáncer durante el 2020, alcanzará los 70 640, 50% más que en el año 2015 (47 mil nuevos casos), según el último informe realizado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), Globocan 2018^(3,4,15).

La incidencia de cáncer en nuestro país se ha incrementado de forma alarmante, desde hace unos años esta enfermedad es una de las primeras causas de muerte. Esto sucede porque el 85% de los casos se descubren en fases avanzadas, lo que repercute en tener menos probabilidades de curación, menor calidad de vida, mayor costo de tratamientos y una elevada mortalidad. Es así que el cáncer gástrico constituye la primera causa de muerte en el Perú ^(4,15).

La supervivencia general para cáncer gástrico resecable a los 5 años es de aprox. 20% - 30% a nivel mundial, sin embargo, en Japón es de un 70%, donde la alta incidencia de esta enfermedad es manejada a través de programas de detección de estos tumores en una etapa más temprana posible, y los pacientes

reciben una adecuada cirugía, incluyéndose la disección prolongada del NL (gastrectomía D2) ⁽¹⁶⁾

Es importante señalar que la resección quirúrgica es decir la cirugía, es el tratamiento curativo del cáncer gástrico en estadio temprano. Sin embargo, los pacientes generalmente son diagnosticados en etapa avanzada con extensa afectación ganglionar regional o invasión de estructuras adyacentes. Solo el 50-60% de los pacientes recién diagnosticados son candidatos adecuados para la cirugía radical con intención curativa. Cuando la cirugía no es posible en el primer diagnóstico, el pronóstico de los pacientes es bastante malo ⁽¹⁷⁾.

Por ello algunos investigadores han informado que el cáncer gástrico localmente avanzado inicialmente irresecable puede tratarse con éxito con quimioterapia neoadyuvante y después de una resección radical. Sin embargo, los regímenes de quimioterapia preoperatoria utilizados varían en eficacia, respuesta patológica obtenida y toxicidad ⁽¹⁸⁾.

Según Webb et al. menos del 30% de pacientes con cáncer gástrico, que recibieron Quimioterapia neoadyuvante, alcanzan una respuesta patológica completa ⁽¹⁹⁾. Para evaluar dicha respuesta histológica después de la quimioterapia neoadyuvante por carcinoma gástrico, existen diversos criterios, uno de los más utilizados es el propuesto por Ninomiya et al., los cuales evalúan la respuesta patológica completa usando grados desde 0 a 3. El grado 0 consiste en: Ningún cambio ± no hay necrosis ni cambios estructurales o celulares se pueden ver a lo largo de la lesión; grado 1a: La necrosis o la desaparición del tumor presente en menos de la 1/3 parte de la lesión; grado 1b: La necrosis o la desaparición del tumor está presente en no más de la 2/3 parte de la lesión; grado 2: Cambios moderados ± la necrosis o la desaparición del tumor está presente en más de 2/3 partes de toda la lesión, pero permanecen las células tumorales viables y grado 3: Cambio marcado ± toda la lesión presenta necrosis y/o está sustituida por fibrosis, con o sin cambios granulomatosos. No hay células tumorales viables ⁽²⁰⁾.

También existe la clasificación propuesta por Becker et al, quienes consideran la respuesta histológica en números tales como 1A: No tumor residual, 1B: Tumor con presencia de < 10% de células tumorales, 2: Tumores con 10% - 50% de células tumorales y 3: Tumores con > del 50% de células tumorales sin signos de regresión neoplásica ⁽²¹⁾.

Si bien es cierto el manejo terapéutico óptimo para los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado es multimodal. La cirugía sigue siendo la piedra angular de todo tratamiento con intención curativa. Los resultados mostrados por la escuela japonesa resaltan la importancia de la linfadenectomía D2, que incluye la disección de los ganglios celíacos. Si bien sabemos que el pronóstico de la enfermedad está dado por múltiples factores, también por el tipo de resección quirúrgica que se realiza, siendo lo más adecuado una resección con intención curativa (R0) en la que no se deje enfermedad residual macro ni microscópica. Sin embargo, en algunos casos el estudio de extensión de enfermedad previo nos muestra la imposibilidad de realizar una cirugía de ese tipo, por lo que se ve necesario el uso de quimioterapia perioperatoria o Neoadyuvante, ya que esta ha demostrado mejorar la supervivencia general y libre de enfermedad ⁽²²⁾.

La quimioterapia Neoadyuvante ofrece los beneficios potenciales de la reducción del estadio del tumor primario y control de metástasis ganglionar y micrometástasis que se hallan ocultas en pacientes con Cáncer Gástrico con mejor tolerancia en las etapas preoperatorias, además promete un mejor control del comportamiento biológico de la progresión tumoral y la respuesta terapéutica ⁽²³⁾.

El régimen óptimo como quimioterapia preoperatoria en el cáncer gástrico localmente avanzado es todavía un tema de debate. Recientemente, el ensayo alemán FLOT4 estableció que el régimen de quimioterapia Neoadyuvante FLOT (a base de 5- Fluorouracilo, Leucovorina, Oxaliplatino y Docetaxel) aumentó las tasas de cirugía curativa y prolongó la mediana de Supervivencia Libre de Progresión y la mediana de Supervivencia Global en comparación con el régimen ECF / ECX (Epirubicina / cisplatino / capecitabina) ^(24,25).

Así mismo se ha demostrado que un régimen de Quimioterapia doble como el régimen XELOX o CAPOX (capecitabina más oxaliplatino) podría producir una tasa de respuesta tumoral favorable con un perfil de toxicidad relativamente leve para pacientes con cáncer gástrico avanzado. Se desconoce si un tratamiento más agresivo con tres agentes quimioterapéuticos produce mejores efectos clínicos en comparación con la terapia doble para permitir la resección curativa (16,25).

7. HIPOTESIS

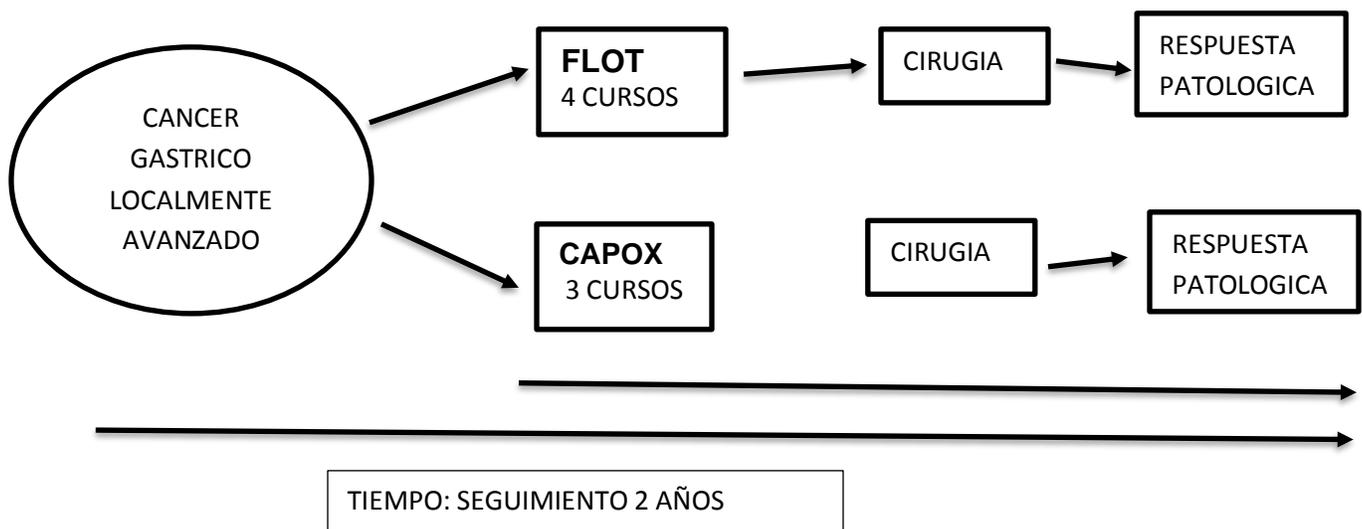
No difiere la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante con esquema FLOT y CAPOX en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado atendidos en IREN norte durante 2018-2020.

8. MATERIAL Y METODO

A. DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Estudio analítico observacional, longitudinal, Prospectivo.
- Diseño: Cohorte

ESQUEMA



COHORTE 1: Pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que reciben quimioterapia neoadyuvante esquema FLOT por 4 cursos previos a la cirugía.

COHORTE2: Pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que reciben quimioterapia neoadyuvante esquema CAPOX por 3 cursos previos a la cirugía.

B. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO:

1. POBLACIÓN:

La población del presente trabajo de investigación está conformada por todos los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado diagnosticado durante el periodo 2018 - 2020.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

GENERALES

- Pacientes con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la unión Gastroesofágica Tipo I-III.
- Cualquier paciente con estadio clínico cT/cN+/cM0 determinados por tomografías o Resonancia magnética.

ESPECÍFICOS

COHORTE 1: Pacientes con criterios para recibir Quimioterapia Neoadyuvante esquema FLOT, como los siguientes:

- ✓ Pacientes con adecuado estado funcional ECOG 0-2
- ✓ Con edad mayores de 18 años y menores de 70 años.
- ✓ Con medula ósea suficiente: recuento de Leucocitos > 3000 y recuento de plaquetas > 100 000.
- ✓ Pacientes con adecuada función hepática y renal.
- ✓ Pacientes con adecuada función cardiaca: FEVI>50%.
- ✓ Pacientes con ninguna enfermedad médica no controlada concurrente.

- ✓ Pacientes con cáncer gástrico locamente avanzado que han completado quimioterapia Neoadyuvante esquema FLOT x 4 cursos y se les va a realizar Gastrectomía.
- ✓ Pacientes con cáncer gástrico que han sido sometidos a Gastrectomía y cuenten con resultado de estudio Anatomopatológico.
- ✓ Pacientes con historia clínica que contengan los datos necesarios para el presente estudio

COHORTE 2: Pacientes con criterios para recibir Quimioterapia Neoadyuvante esquema CAPOX, como los siguientes:

- ✓ Pacientes que toleran vía oral (recibirán CAPOX)
- ✓ Pacientes con adecuado estado funcional ECOG 0-2
- ✓ Con edad mayores de 18 años e incluso ≥ 70 años.
- ✓ Con medula ósea suficiente: recuento de Leucocitos > 3000 y recuento de plaquetas $> 100\ 000$.
- ✓ Pacientes con adecuada función hepática y renal.
- ✓ Pacientes con adecuada función cardíaca: FEVI $> 50\%$.
- ✓ Pacientes con ninguna enfermedad médica no controlada concurrente.
- ✓ Pacientes con cáncer gástrico locamente avanzado que han completado quimioterapia Neoadyuvante esquema CAPOX x 3 cursos y se les va a realizar Gastrectomía.
- ✓ Pacientes con cáncer gástrico que han sido sometidos a Gastrectomía y cuenten con resultado de estudio Anatomopatológico.
- ✓ Pacientes con historia clínica que contengan los datos necesarios para el presente estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que no cumplan con su esquema de Quimioterapia neoadyuvante correctamente.
- Pacientes con cáncer gástrico que hayan recibido quimioterapia en otra institución.

- Pacientes con Cáncer gástrico cuya gastrectomía fue realizada en otra institución.
- Pacientes con Cáncer gástrico cuyo estudio patológico de pieza operatoria se ha realizado en otra institución.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes que tenían metástasis a distancia, infiltración de estructuras adyacentes o órganos.
- Pacientes que había recibido previamente una resección tumoral.
- Pacientes que habían recibido previamente quimioterapia o radioterapia
- Pacientes con enfermedad coronaria activa, miocardiopatía o Insuficiencia cardiaca congestiva etapa 3 o 4.

2. MUESTRA:

El tamaño de muestra fue determinado para comparar la respuesta patológica a los esquemas de quimioterapia neoyuvante, la cual es medida en escala ordinal, mediante la prueba de Mann-Whitney, dada por (Machin et al) ⁽²⁶⁾

$$n = \Gamma * \frac{(1 + \varphi)^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\varphi (\log OR)^2}$$

Donde:

n	Número de pacientes por esquema
$Z_{1-\alpha/2}=1.96$	Valor normal con error tipo I del 5%
$Z_{1-\beta}=0.842$	Valor normal con potencia del 80%
$\varphi=1$	Proporcionalidad en el número de pacientes entre esquemas
OR=2.5	La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante con uno de los esquemas se espera tenga el 2.5 de probabilidades o más de presentar tumores de mayor grado para indicar diferencias en la respuesta entre esquemas.

$\Gamma=3.28$ Factor de ponderación de las estimadas proporciones de pacientes con tumores en cada grado ($\bar{\pi}_i$) con esquemas FLOT y ECF/ECX (Al-Batran) ⁽²⁶⁾

Se sabe que:

$$\Gamma = \frac{3}{1 - \sum_{i=1}^4 \bar{\pi}_i^3}$$

Reemplazando se tiene:

$$n = 3.28 * \frac{(1 + 1)^2 (1.96 + 0.842)^2}{(\log 2.5)^2}$$

$$n = 123 \text{ pacientes/esquema}$$

La muestra de pacientes será obtenida empleando el muestreo aleatorio simple de los pacientes tratados con cada esquema.

C. DEFINICIONES OPERACIONALES:

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA
QUIMIOTERAPIA NEOAYUVANTE	Quimioterapia administrada antes de la cirugía. Sus objetivos son reducir el tamaño del tumor y eliminar las micrometástasis	ESQUEMA FLOT: 4 ciclos de 2 semanas cada ciclo. Dosis: Docetaxel 50 mg/m ² , Oxaliplatino 85 mg/m ² , Leucovorina 200 mg/m ² y 5- FU (fluoruracilo) 2600 mg/m ² infusión de 24 h todo en 1 día.	Cualitativo	Nominal
		ESQUEMA CAPOX: 3 ciclos cada 3 semanas cada ciclo. Dosis: Capecitabina 1.000 mg / m ² dos veces al día. D1-14 Infusión IV de oxaliplatino 130 mg / m ²		
RESPUESTA PATOLÓGICA	Es el resultado anatomopatológico de la pieza operatoria luego de recibir tratamiento neoadyuvante	RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA: Grado 1A: No tumor residual:	Cualitativo	Ordinal
		RESPUESTA PATOLÓGICA MARCADA: Grado 1B: Tumor con < 10% de células tumorales.		
		RESPUESTA PATOLÓGICA PARCIAL: Grado 2: Tumores con 10% - 50 de células tumorales:		
		NO RESPUESTA PATOLÓGICA: Grado 3: Tumores con más del 50% de células tumorales sin signos de regresión neoplásica		

D. PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS:

- Primero, se solicitará el permiso correspondiente al director del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Norte, así como al comité de investigación, para su aprobación.

- Luego se enviará una solicitud a los jefes de los Departamentos de Medicina Oncológica y de Patología Oncológica solicitando su colaboración para el presente estudio.
- Se acudirá al área de estadística del IREN, donde obtendremos una base en Excel del número total de pacientes con cáncer gástrico.
- En el área de Archivo de Historias clínicas, se procederá a identificar a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico localmente avanzado atendidos desde 2018 hasta 2020.
- Se separará aquellas historias clínicas según cohorte 1 y cohorte 2, y revisará cuantas de ellos fueron sometidos a gastrectomía y finalmente que cuenten con estudio anatomopatológico de la pieza operatoria, donde se analizará la respuesta patológica obtenida.
- Se registrará en una base de datos toda la información adquirida de las historias clínicas.

E. PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Los datos serán analizados empleando el software IBM SPSS Statistics 26, presentándose las respuestas patológicas de los pacientes con cada esquema de quimioterapia neoadyuvante en tablas de frecuencia.

Las respuestas patológicas a la quimioterapia entre los esquemas FLOT y CAPOX serán comparadas empleando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, dada la ordinalidad de éstas.

La significancia será considerada si $p < 0.05$.

F. ASPECTOS ÉTICOS:

La presente investigación contará con la autorización del comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas. Debido a que es un estudio de pruebas diagnósticas en donde solo se recogerán datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	Actividades	Responsables	Julio 2020	Ago 2020	Set 2020	Oct 2020	Nov2020- Feb 2021	Marz. 2021	Abr 2021	May 2021	Jun. 2021
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor	X	X							
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador Asesor			X	X					
3	Recolección de datos	Investigador					X				
4	Procesamiento y análisis de datos	Investigador Estadístico						X	X		
5	Elaboración del Informe Final	Investigador Asesor								X	X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
BIENES				SOLES
1.4.4.002	Papel Bond A4	01 millar	10.00	10.00
1.4.4.002	Lapiceros	12	3.00	36.00

1.4.4.002	Resaltadores	02	3.00	6.00
1.4.4.002	Correctores	02	2.00	4.00
1.4.4.002	CD	10	1.00	10.00
1.4.4.002	Archivadores	4	5.00	20.00
1.4.4.002	Perforador	1	5.00	5.00
SERVICIOS				
1.5.3.003	Movilidad	50	5.00	250.00
1.5.6.014	Empastados	6	12	72.00
1.5.6.004	Fotocopias	500	0.10	50.00
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	1	400.00	400.00
1.5.6.030	INTERNET	100	1.0	100.00
	TOTAL			963.00

11. BIBLIOGRAFIA:

1. Hoed C, Kuipers E. Gastric cancer: how can we reduce the incidence of this disease? *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18 (7):34.
2. Shah B, Khanal A, Hewett Y. Second primary malignancies in adults with gastric cancer - A US population-based study. *Front Oncol.* 2016; 6:82.
3. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. [Internet]. [Consultado 16 abril 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
4. Corasma V. Indicadores hospitalarios año 2020. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas. [Internet]. [Consultado el 10 Abril 2021]. Disponible en: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/estadistica/IGH2020-IS.pdf>.
5. Boniface M, Wani S, Scheffer T, et al. Multidisciplinary management for esophageal and gastric cancer. *Cancer Manag Res.* 2016; 8:39-44.
6. Khan U, S. M. Optimizing Therapies in the Perioperative Management of Gastric Cancer. *Curr. Treatment. Options in Oncology.* 2019; 20: 57.
7. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Cáncer gástrico: Guías de práctica clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann Oncol* 2016; 27 : v38 – v49.
8. Schulz1C, Kullmann F, Kunzmann V et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma—Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int. J. Cancer:* 2016; 137, 678–685.
9. Salah-Eddin Al-Batran, MD; Nils Homann, Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical. Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. The AIO-FLOT3. *TrialJAMA Oncol.* 2017;3(9):1237-1244.
10. Batran S, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable

gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 17:1697, 2016.

11. Wang K, Ren Y, Zhijian M, Cheng X et al. Docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FLOT) as preoperative and postoperative chemotherapy compared with surgery followed by chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: a propensity score-based analysis. *Cancer Management and Research* . 2019; 11: 3009-3020.
12. Wang Y, Zhuang R, Yu Y, et al. Efficacy of preoperative chemotherapy regimens in patients with initially unresectable locally advanced gastric adenocarcinoma: capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) or with epirubicin (EOX). *Oncotarget*. 2016; 7:76298-76307.
13. Yu, Y, Fang Y, Shen Z et al. Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study. *Oncologist*. 2019 Oct; 24(10): 1311–e989.
14. Yingwei x. Efficiency of XELOX Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer. [Internet]. [Actualizado 10 Julio 2018]. [consultado el 18 Abril 2021]. Disponible en: ClinicalTrials.gov.
15. Yoshikawa T, Tanabe T, Nishikawa K, et al Inducción de una respuesta patológica completa mediante cuatro cursos de quimioterapia neoadyuvante para el cáncer gástrico: primeros resultados del ensayo COMPASS de fase II aleatorizado. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 213–21
16. Shu P, Qin J, Shen K, Chen W, Liu F, Fang Y, Wang X, Wang H, Shen Z, Sun Y, Qin X. El sistema de estadificación IGCA es más preciso que el sistema AJCC7 para estratificar la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico en estadio III. *BMC Cancer*. 2017; 17 : 238–243. doi: 10.1186 / s12885-017-3235-3
17. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S. Advanced gastric cancer chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 ; 29 (8): CD004064.

18. Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I et al. Cáncer gástrico tratado en 2002 en Japón: 2017 informe anual del registro nacional de la JGCA. *Cáncer gástrico*. 2017; 16: 1–27.
19. Lorenzen S, Blank S, Lordick F, et al. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:21 19–27.
20. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophago gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 15(1):261-66.
21. Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, Kitagawa T, et al. Histological indications of a favorable prognosis with far-advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018; 125(12):699-706.
22. Becker K, Mueller J, Schulmacher C, Ott K, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2018;98(7):1521-30.
23. Pautas de práctica clínica en oncología de la Red Nacional Integral del Cáncer: Cáncer gástrico. Versión 2. 2021. Disponible en línea: <https://www.nccn.org/>
24. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, et al. Directrices del Grupo de Investigación Italiano para el Cáncer Gástrico (GIRCG) para la estadificación y el tratamiento del cáncer gástrico: 2015. *Cáncer gástrico* 2017; 20 : 20-30. 10.1007 / s10120-016-0615-3.
25. Woo Y, Goldner B, Son T, et al. Validación occidental de un nuevo modelo de predicción del pronóstico del cáncer gástrico en pacientes estadounidenses con cáncer gástrico. *J Am Coll Surg* 2018; 226 : 252-8. 10.1016 / j.jamcollsurg.2017.12.016.
26. Machin D, Campbell M, Beng S et al. Sample Sizes for clinical, Laboratory and Epidemiology Studies, Fourth Edition. 2018;542-45.

12. ANEXOS: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

- H.C:
- EDAD (AÑOS):
- GÉNERO: Masculino () Femenino ()
- DIAGNOSTICO:
 - ✓ CA GASTRICO LOCALMENTE AVANZADO..... ()
 - ✓ CA GASTRICO AVANZADO O METASTASICO..... ()
- RECIBIO QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: SI () NO ()
 - ✓ ESQUEMA FLOT () N° cursos:
 - ✓ ESQUEMA CAPOX () N° cursos:.....
- INFORME ANATOMOPATOLÓGICO: N°
- TIPO DE RESPUESTA PATOLOGICA:
 - ✓ **RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA:**
 - Grado 1A: No tumor residual ()
 - ✓ **RESPUESTA PATOLÓGICA MARCADA**
 - Grado 1B: Tumor con < 10% de células tumorales ()
 - ✓ **RESPUESTA PATOLOGICA PARCIAL:**
 - Grado 2: Tumores con 10% - 50 de células tumorales ()
 - ✓ **NO RESPUESTA PATOLOGICA:**
 - Grado 3: Tumores con más del 50% de células tumorales sin signos de regresión neoplásica ()