

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 1 de 28			

INTRODUCCIÓN

La presente guía busca orientar a los investigadores en la elaboración y escritura de proyectos de investigación que sean presentados al Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Tanto los proyectos de investigación elaborados por investigadores vinculados al Instituto como las propuestas de entidades externas que se reciban para concursar en convocatorias de recursos lideradas por el INC, deben ser presentados según los parámetros de esta guía. Igualmente, todos los proyectos de investigación que tengan un origen extra-institucional y para los cuales se solicite evaluación por parte del Comité de Ética e Investigaciones (CEI) del Instituto, podrán venir en otros formatos pero serán evaluados para su recepción de acuerdo a los capítulos propuestos en esta guía.

El protocolo del proyecto de investigación debe ser remitido al CEI o al responsable de la convocatoria en original y dos copias impresas, a la vez que deberá ser enviado vía e-mail, en forma simultánea, a la secretaria del CEI del INC. Los documentos físicos deberán venir acompañados por una carta dirigida al presidente del Comité o al responsable de la convocatoria, que contenga el título del proyecto y esté firmada por el investigador principal y por todos los co - investigadores.

Los proyectos de investigación extra-institucionales, adicionalmente deben ser presentados a través de una carta firmada por el representante legal de su institución o su delegado, que avale el contenido del protocolo y en la que se especifiquen las solicitudes o requerimientos respecto a la participación que se espera del INC dentro del proyecto; por ejemplo: ser parte del equipo de investigación, recolección de pacientes, recolección de muestras biológicas, etc.

FORMATO GENERAL DEL PROYECTO

La propuesta debe presentarse en papel tamaño carta, escritura en espacio sencillo, letra Arial con tamaño 10. Los cuadros de presupuesto pueden presentarse en un tamaño de letra más pequeño.

Su extensión máxima será de 20 páginas que no incluyen el formato de información general del proyecto, ni el presupuesto, ni las hojas de vida de los investigadores, ni los adjuntos.

Los proyectos que estén escritos en otros idiomas deben presentar un resumen en español.

Todo proyecto de investigación institucional, que sea presentado para concursar en convocatorias de recursos lideradas por el INC o para evaluación por parte del CEI, que no cumpla con las especificaciones definidas en esta guía, no será aceptado para evaluación.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 2 de 28			

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

Nombre del Macroproyecto: Seleccione con una (x) el macro que mejor aplique:	
<input checked="" type="checkbox"/>	Investigación en el Instituto Nacional de Cancerología para generar conocimiento con el fin de contribuir al control integral del cáncer en Colombia
<input type="checkbox"/>	Diseño e implementación por El Instituto Nacional de Cancerología de un programa en salud pública para la prevención y control del cáncer en Colombia
Nombre del Proyecto: Supervivencia e impacto en la calidad de vida, del uso del dietilestilbestrol en los pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración	
Nombre del Proceso/procedimiento al que pertenece:	
Nombre del grupo área que propone:	Unidad Funcional de Urología
Nombre del grupo al que pertenece	Urología
Responsable del proyecto: (Nombre y cargo)	German Fabián Godoy
Correo electrónico:	contactenos@cancer.gov.co
Teléfonos:	3115321154
Cogestor(es) del proyecto interno e externo	
1. Juan Pablo Rojas Manrique	<i>Especialista en Entrenamiento en Urología Oncológica</i>
2. German Fabián Godoy	<i>Urólogo Oncólogo</i>
3.	
4.	
Horizonte del Proyecto (tiempo): fecha inicio/fecha final	
Fuentes de financiación y valor	
Opción 1 INC Funcionamiento	\$ 64.097.217
Opción 2	\$
Opción 3	\$
Valor total del proyecto:	\$ 64.097.217

CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO AL PLAN DE DESARROLLO INSTITUCIONAL VIGENTE
Remítase al siguiente Link: [http://www.cancer.gov.co/images/pdf/POLITICA-PLANES-PROGRAMAS-Y-COMPRAS/planes%20y%20programas/Plan de %20Desarrollo institucional-2015-2018.pdf](http://www.cancer.gov.co/images/pdf/POLITICA-PLANES-PROGRAMAS-Y-COMPRAS/planes%20y%20programas/Plan%20de%20Desarrollo%20institucional-2015-2018.pdf)

Eje	
Línea	
Objetivo	
Meta	

NOTA: Todo el texto correspondiente a las instrucciones planteadas en cada uno de los apartados de esta Guía debe ser eliminado al momento de presentar la propuesta. Deje únicamente los títulos y subtítulos, y agregue el contenido de la propuesta en el lugar que corresponda.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 3 de 28			

TÍTULO GENERAL DEL PROYECTO

Supervivencia e impacto en la calidad de vida, del uso del dietilestilbestrol en los pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración

INVESTIGADOR PRINCIPAL

German Fabian Godoy. Urólogo Oncólogo. Servicio Urología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D. C., Colombia fabiangodoyurologia@hotmail.com .

INVESTIGADORES SECUNDARIOS O CO-INVESTIGADORES

Juan Pablo Rojas Manrique. Especialista en Entrenamiento en Urología Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada – Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá D.C., Colombia juanrojasmanrique@hotmail.com

RESUMEN EJECUTIVO

Problema: El pilar del tratamiento para los pacientes con cáncer metastásico de próstata es la terapia de supresión androgénica. Una vez la enfermedad progresa y se considera resistente a la castración.

El dietilestilbestrol es uno de los medicamentos que ha sido empleado en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPMRC) demostrando efectividad en cuanto a progresión de la enfermedad. La literatura con la que se cuenta sobre dietilestilbestrol es antigua, la gran mayoría de los estudios son retrospectivos, por lo que se necesita mas evidencia sobre esto.

Objetivo: Describir la supervivencia libre de progresión en los pacientes del servicio de Urología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de CPMRC en tratamiento con dietilestilbestrol 1mg/día más ácido acetil salicílico 100 mg/día. También se valorará la supervivencia global y se hará una evaluación de la calidad de vida en esta población.

Materiales y métodos: Se llevará a cabo un estudio observacional, descriptivo y prospectivo seleccionando pacientes con CPMRC, con estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) menor de 3, adecuada función hepática, electro y ecocardiograma sin alteraciones y ecografía doppler venosa de miembros inferiores normal en quienes se haya definido tratamiento con dietilestilbestrol. Se excluirán los pacientes que tengan antecedentes de eventos tromboembólicos. Ese evaluará la respuesta de PSA, supervivencia libre de progresión y adicionalmente se aplicará el cuestionario de Funcional Assessment of Chronic Illness Therapy system versión 4 (FACIT-P), para evaluar la calidad de vida.

Impacto esperado: Este estudio dará información relevante de los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración en los que se defina manejo con dietilestilbestrol y que podra ser aplicada a la población colombiana, ya que todos los estudios con los que se cuenta son realizados en instituciones de otros países y los datos son extrapolados a nuestra población. Así mismo, será útil para la generación de una base de datos que dará pie a futuras investigaciones y producirá nuevo conocimiento.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más común en hombres en el mundo, consolidándose poco a poco, como un problema de salud pública. En estadios avanzados, esta neoplasia puede generar gran incapacidad y finalmente mortalidad (1).

La terapia de supresión androgénica, ya sea quirúrgica (orquidectomía) o farmacológica (análogos de la LHRH o antagonista de la LHRH), se considera el estándar de oro en el tratamiento para aquellos pacientes con cáncer

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 4 de 28			

localmente avanzado de próstata no candidatos a procedimientos con intención curativa y para pacientes con cáncer metastásico de próstata (2). La respuesta inicial generalmente es adecuada pero, en algún punto de la historia de enfermedad, se desarrolla un estado resistente a la castración donde los pacientes empiezan a experimentar progresión de la neoplasia y es necesario implementar el uso de otros tratamientos considerados como de segunda y tercera línea hormonal (3).

El dietilestilbestrol hace parte del armamento terapéutico en cuanto a terapia hormonal se refiere, sin embargo, son pocos los estudios que evalúan la supervivencia y que cuentan con un diseño prospectivo, adecuada metodología y que se ajustan a los criterios actuales de progresión. Adicionalmente, la literatura disponible sobre este estrógeno en su gran mayoría no es reciente.

En los últimos cinco años, se han publicado estudios aleatorizados para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en los que se avaló el uso de abiraterona, radio 223, enzalutamida y sipuleucel T para CPMRC. Estos medicamentos son más costosos con gran dificultad de adquisición en sistemas de salud de países en vía de desarrollo como el nuestro. Como consecuencia el dietilestilbestrol ha sido cada vez menos estudiado y empleado debido a la poca rentabilidad para las casas farmacéuticas.

La principal justificación para realizar esta investigación es evaluar la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global, documentar la frecuencia de eventos adversos y el impacto en la calidad de vida que tiene el dietilestilbestrol como segunda línea hormonal en los pacientes con CPMRC, en un estudio que sea prospectivo, con un apropiado número de pacientes, una adecuada metodología, y en una institución de cuarto nivel que sea centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata como lo es Instituto Nacional de Cancerología, tratando de obtener resultados que puedan ser aplicables a nuestra población y generando otros que den pie a la realización de nuevos estudios, basándonos en el concepto que el dietilestilbestrol es un medicamento que en estudios retrospectivos muestra que es efectivo y desde el punto de vista económico su uso puede ser ventajoso.

2. OBJETIVOS

Objetivo primario

Describir la supervivencia libre de progresión en los pacientes del servicio de Urología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de CPMRC en tratamiento con dietilestilbestrol 1mg/día mas ácido acetil salicílico 100 mg/día.

Objetivos secundarios

- Evaluar la supervivencia libre de progresión bioquímica, imagenológica y clínica.
- Cuantificar la supervivencia global.
- Evaluar la calidad de vida.
- Caracterizar sociodemográfica y clínicamente a los pacientes que participarán en el estudio
- Cuantificar la frecuencia de aparición de eventos adversos en los pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración en tratamiento con dietilestilbestrol 1mg/día más ácido acetil salicílico.

3. MARCO TEÓRICO

El cáncer de próstata se ha posicionado como el segundo cáncer mas frecuente en hombres después del cáncer de pulmón (1).

Para 1940, las terapias disponibles para los pacientes con cáncer metastásico de próstata se limitaban a la orquidectomía y al dietilestilbestrol (2). Huggins y Hodge fueron capaces de demostrar la relación del cáncer de próstata con estos tratamientos hormonales y sus efectos sobre la fosfatasa ácida que era el marcador tumoral utilizado para ese entonces (4). A partir de ese momento, la terapia de supresión androgénica ya sea farmacológica o quirúrgica se consideró de elección en los pacientes con metástasis por cáncer de próstata

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 5 de 28			

ya que esta enfermedad es sensible a la privación androgénica desde el momento de su diagnóstico (5,6). Con ella es posible reducir hasta en un 90% los niveles de testosterona circulantes y que son producidos por los testículos.

Existe un 10% de los andrógenos que se generan por la conversión de los esteroides adrenales y es suficiente para mantener los niveles de los metabolitos activos de la testosterona estables en el microambiente prostático pese a alcanzar los rangos de castración y así lograr que el receptor de andrógenos pueda ser activado (7,8). Por lo anteriormente expuesto, se calcula que el tiempo promedio de control de la enfermedad con la primera línea hormonal es de aproximadamente 13 a 22 meses y es a partir de ese momento que se desarrolla el estado denominado "resistente a la castración" (9). Todo esto ha generado la implementación y búsqueda permanente de medicamentos que puedan ser útiles en este punto de la enfermedad. Una de las alternativas dentro del espectro terapéutico es el dietilestilbestrol. Los mecanismos de acción propuestos para este fármaco son el de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis anterior con el consecuente cambio en los niveles de la hormona luteinizante y la reducción en los valores de la testosterona a niveles de castración, el incremento de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, y la inhibición directa de la producción de testosterona por los testículos (10). Otros efectos atribuidos al medicamento son la reducción en la síntesis de andrógenos suprarrenales (ej. dehidroepiandrosterona sulfato) que como ya vimos anteriormente son una pieza clave en el mecanismo de la resistencia a la castración, y el efecto citotóxico sobre las células prostáticas neoplásicas que solo se ha confirmado in vitro (11,12).

Con el paso del tiempo, el dietilestilbestrol ha sido empleado en distintas dosis y en diferentes líneas de manejo. El Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) llevó a cabo varios estudios prospectivos y de asignación aleatoria sobre la medicación en cáncer de próstata teniendo en cuenta los conceptos previos en hormonoterapia en los años 60 y 70, que aunque aportan gran información sobre este

medicamento, se realizaron con definiciones diferentes a las actuales en cuanto resistencia a la castración, evaluación y respuesta a tratamientos en esta fase de la enfermedad. El primero evaluó el uso del dietilestilbestrol y la orquidectomía en los pacientes con cáncer de próstata avanzado y metastásico. Los resultados mostraron la efectividad similar del medicamento con respecto a la orquidectomía pero con una mayor toxicidad cardiovascular y una significativa mortalidad relacionada con las dosis de 5mg de dietilestilbestrol (13). Poco a poco, surgió la idea de buscar una dosis ideal que fuera igual de eficaz, con menos cardiotoxicidad y aunque fue difícil de establecer (14), en el segundo estudio del VACURG donde se compararon las distintas dosis de dietilestilbestrol, se pudo determinar que 1mg tenía iguales desenlaces en supervivencia pero menor mortalidad por causa cardiovascular (13). Igualmente, el estudio 30805 de la European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) demostró que la dosis de 1mg en pacientes metastásicos tenía el mismo desenlace en la supervivencia global y en la progresión en comparación a aquellos con orquidectomía pero aun había una probabilidad de riesgo cardiovascular (14). Estos resultados fueron suficientes para continuar con el uso del medicamento pero no como primera línea sino como segunda y tercera línea de terapia hormonal y acompañado del ácido acetil salicílico con la finalidad de reducir los eventos cardiovasculares con tasas que van desde un 3 a 12 % (15).

Las investigaciones más recientes datan del año 2013 con dietilestilbestrol, se centraron en los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. La tasa de respuesta evidenciada del antígeno específico de próstata fue hasta de un 48% con un tiempo promedio de progresión de 170 días (16). Es bien conocido que estos valores pueden llegar a variar ampliamente en las diferentes series según las variables utilizadas para considerar progresión y según el periodo de publicación. La supervivencia global en promedio descrita para los pacientes en tratamiento con dietilestilbestrol es de 576 días. En aquellos pacientes con

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 6 de 28			

tasas de respuesta del antígeno específico de próstata
>50% se calculó una supervivencia global de 756 días, para aquellos con respuestas de < 50% de 428 días, y para los que no respondieron fue de 329 días (17,18, 19).

En un estudio fase III donde se comparó un grupo con dexametasona y dietilestilbestrol concomitante y de forma temprana y otro con dexametasona y dietilestilbestrol diferido, la tasa de respuesta de PSA (disminución del 50%) a la terapia fue de un 68% en el primer grupo y de 50% antes de empezar el dietilestilbestrol por progresión, el tiempo a la progresión fue de 8.6 meses y 4.5 meses, respectivamente. No hubo diferencia en la supervivencia global (19).

En nuestro centro se realizó una cohorte transversal de pacientes con CPRC tratados con DES 1mg + ASA 100mg. Se evaluó la respuesta del PSA y el tiempo a la progresión bioquímica. Con respecto a la tasa de respuesta bioquímica al DES se encontró respuesta en 63,7% y El tiempo medio a la progresión bioquímica fue de 10,43 meses por lo que se consideró como una herramienta de manejo eficaz y segura con tasa de complicaciones bajas (4,4%) (32).

Nuevos tratamientos han ido surgiendo en los últimos años para segunda y tercera línea de terapia hormonal. Entre estas nuevas terapias cabe mencionar que abiraterona, enzalutamida y radio 223 (21, 22,23) han mostrado beneficio en la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Es importante también resaltar que no hay estudios que comparen estos nuevos fármacos entre si. Adicionalmente son muy costosas y esta misma razón ha hecho que la industria invierta más en la investigación de estos medicamentos y no en una molécula como el dietilestilbestrol, teniendo en cuenta que tiene un costo significativamente menor, siendo esto último interesante y posiblemente beneficioso para el sistema de salud.

Como vimos anteriormente, la literatura disponible relacionada con el medicamento especialmente en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico no es vasta ni concluyente, pero muestra resultados aceptables en el control de la enfermedad. En Colombia, el medicamento esta disponible y no hay estudios prospectivos al respecto.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, prospectivo en un grupo de pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración que progresan al tratamiento de primera línea ya sea con análogos LHRH, antagonistas de LHRH u orquiectomía.

4.2. Hipótesis operativas: El dietilestilbestrol es una terapia efectiva para el tratamiento de CPMRC con resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión y supervivencia global similares a las terapias estándar aprobadas por entidades gubernamentales actualmente.

4.3. Definición de sujetos de estudio: Pacientes con CPMRC que reciban tratamiento segunda línea con dietilestilbestrol 1mg/día más ácido acetilsalicílico 100mg/día que asisten a la consulta externa en una institución de cuarto nivel, el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. La duración del proyecto es de 36 meses y la duración mínima del seguimiento de cada paciente es de 12 meses.

4.3.1. Criterios de inclusión

- Diagnostico de cáncer de próstata.
- Puntaje en la escala ECOG menor de 3.
- Pruebas de función hepática normal.
- Electrocardiograma sin alteraciones.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 7 de 28			

- Ecocardiograma transtorácico normal.
- Ecografía doppler venosa de miembros inferiores sin evidencia de trombos.
- Valores de testosterona en niveles de castración: niveles séricos menores de 50 ng/dL o 1.7nmol/L.
- Progresión posterior a la terapia de primera línea hormonal (castración quirúrgica o farmacológica) definida por al menos 2 de los siguiente criterios:

- Bioquímico: valor del antígeno específico de próstata (PSA) con elevación $\geq 25\%$ y > 1 ng/ml por encima del nadir y se deberá confirmar con un nuevo PSA 3 semanas después o más.
- Radiológico: progresión nodal o visceral independiente del valor del PSA. Se usaran los criterios de la escala de Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1 para registrar las lesiones como blanco o no. Se reportarán los cambios en los ganglios linfáticos ≥ 2 cm del diámetro basal y se hará un registro separado de la enfermedad ganglionar o visceral. En Hueso, la progresión se define como la aparición de 2 o más lesiones nuevas. Aquellos resultados que en la gammagrafía ósea sean ambiguos, se deberán de corroborar con otras modalidades de imagen.
- Progresión sintomática: incremento en la puntuación en la escala de dolor.

- Decisión de iniciar tratamiento con dietilestilbestrol más ácido acetil salicílico **4.3.2**

Criterios de exclusión

- Uso previo de abiraterona, enzalutamida, radio 223, estramustina o docetaxel.
- Antecedente de eventos tromboembólicos.
- Antecedente de enfermedad coronaria o de evento cerebrovascular.
- Pacientes con terapia anticoagulante

4.3.3. Tamaño de la muestra

El objetivo general del proyecto es describir la supervivencia libre de progresión. Teniendo en cuenta estudios similares, el cálculo del tamaño de la muestra es basado en los resultados obtenidos en el trabajo de Turo et. al. (20), donde se considera como evento la progresión de la enfermedad bioquímica (mediciones de los niveles de PSA) considerándose los siguientes grupos: pacientes con respuesta formal para los niveles de PSA (overall survival of patients who had a formal PSA response, $\geq 50\%$) con una mediana de la supervivencia global de 756 días (aproximadamente 25 meses) y pacientes con respuesta parcial (overall survival of patients who had a partial PSA response, $< 50\%$) con mediana de la supervivencia global de 428 días (14 meses aproximadamente). Para la presente investigación, se asume que el tiempo de supervivencia sigue una distribución exponencial. Para el cálculo del tamaño de muestra se tiene:

$$n = \frac{E}{P(Eventos)}$$

E := Número de eventos, $P(Eventos)$ es la probabilidad del evento durante el estudio, en que

$$E = \frac{4(Z_{567/9} + Z_{56;})^9}{[\log(\theta)]^9}$$

El cálculo de E es basado sobre una potencia de la prueba deseada $\Rightarrow potencia \approx 1 - \Phi(Z_{567/9} - \log(\theta)\sqrt{E/2})$. $Z_{567/9}$, $Z_{56;}$ son los valores críticos asociados a la distribución normal y θ es Hazard Ratio. Bajo el supuesto de que los tiempos de supervivencias siguen aproximadamente una distribución exponencial, es decir $TQ \sim Exp(\lambda Q)$, y que para una realización de la variable aleatoria $TQ = tQ$, se tiene que la mediana (\mathcal{M}) es igual a $\mathcal{M}(tQ) = \log 2 / \lambda Q \Rightarrow \lambda Q = \log 2 / \mathcal{M}(tQ)$. Para la distribución de referencia, la tasa de supervivencia a un tiempo R es $SQ(R) = \exp(-\lambda QR)$, por lo tanto para dos grupos de interés:

$$\frac{\log[S_5(R)]}{\log[S_9(R)]} = \frac{-\lambda_5 R}{-\lambda_1 R} = \frac{\lambda_5}{\lambda_1} = \theta$$

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 8 de 28			

Así \Rightarrow

$$\lambda_5 = \log 2 / \mathcal{M}(t_5) = 0.6931 / 25 = 0.027724.$$

$$\lambda_1 = \log 2 / \mathcal{M}(t_1) = 0.6931 / 14 = 0.04950.$$

$$\Rightarrow \theta = \frac{a}{b} = 0.56.$$

Asumiendo una potencia de la prueba de $1 - \beta = 0.8$ y un nivel de significancia $\alpha = 0.05$, se tiene $Z_{567/9} = 1.96$ y $Z_{56} = 0.842$, para un número de eventos $E = 93$. Finalmente, suponiendo que N pacientes entran al estudio en el tiempo 0 y son seguidos durante \mathcal{F} unidades de tiempo, $P(\text{Eventos})$ es:

$$P(\text{Eventos}) = \int_0^{\mathcal{F}} \lambda_1 \exp(-\lambda_1 t) dt = 1 - \exp(-\lambda_1 \mathcal{F}).$$

Y

$$\Rightarrow d = (N/2)P(\text{Evento}; \lambda_1) + (N/2)P(\text{Evento}; \lambda_5) = (N/2)(P_1 + P_5).$$

Con $P_1 = 1 - \exp(-\lambda_1 \mathcal{F})$ y $P_5 = 1 - \exp(-\lambda_5 \mathcal{F})$. Resolviendo para N en la ecuación interior con $d = 93$ se encuentra un tamaño de muestra de 139 pacientes.

4.3.4. Unidad de análisis

La unidad de análisis es el paciente, quien aportará de manera individual la información necesaria para efectuar la medición de las variables consideradas en el estudio.

4.3.5. Estrategia de muestreo

Muestreo no probabilístico, secuencial.

4.3.6. Ritmo de captación de la muestra

Población de estudio o muestra	Año 1	Año 2	Total
139	70	69	139

4.4. Intervención

Al ser un estudio descriptivo no hay una intervención como tal, se registrará sistemáticamente información clínica relacionada con una práctica institucional usada en los pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración que en este caso es la administración de dietilestilbestrol más ácido acetilsalicílico como segunda línea de terapia hormonal.

4.5. Procedimiento

En el Instituto Nacional de Cancerología y basado en las guías de manejo de cáncer de próstata del Ministerio de Protección Social de Colombia, el DES es una opción de manejo para los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, como conducta del grupo del Instituto Nacional de Cancerología y teniendo en cuenta la expectativa de vida, la respuesta demostrada en otros estudios y la relación costo beneficio, se ha tomado como recomendación tratar a los pacientes mayores de 75 años de edad con CPMRC con DES que siempre son comentados en Junta del servicio de Urología oncológica. En el momento en el que el paciente inicia el tratamiento con la segunda línea con dietilestilbestrol, este se considera el tiempo cero para incluirse en la cohorte; se garantizará que el paciente sea seguido por un tiempo de al menos un año,

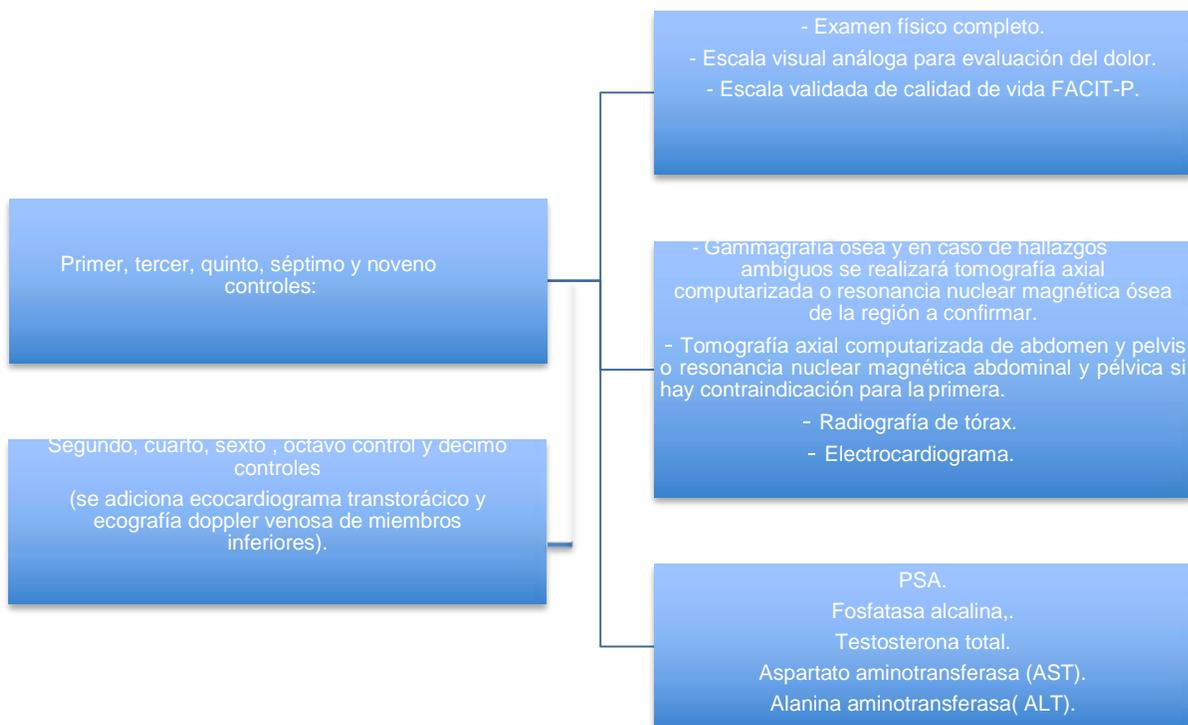
excepto en casos de muerte, progresión, toxicidad limitante (presencia de infarto agudo del miocardio, evento cerebrovascular, cuadro tromboembólico que requieran la suspensión inmediata del medicamento u otros síntomas que no sean susceptibles de manejo sintomático) o pérdida de seguimiento; estos casos, para fines del análisis, serán tratados como censuras a la derecha. Los pacientes recibirán la segunda línea de terapia hormonal con dietilestilbestrol 1mg más ácido acetil salicílico 100mg, ambos medicamentos una vez al día, no tiene

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE		CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN		VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN		VIGENCIA:	31-12-2016
Página 9 de 28				

interacción con el consumo previo de alimentos por lo que se puede consumir en cualquier momento del día. A continuación se presenta el esquema de seguimiento a partir del inicio de dietilestilbestrol mas ácido acetilsalicílico:

CONTROL	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º
MES DESDE EL INICIO DE TTO	3	6	9	12	15	28	21	24	27	30

Los procedimientos y estudios correspondientes a los controles se describen en la siguiente gráfica:



Se considera que el paciente segunda línea presenta progresión de su enfermedad si cumple dos o más de los siguientes criterios durante el seguimiento:

- Bioquímico: valor de PSA con elevación $\geq 25\%$ y $> 1\text{ng/ml}$ por encima del nadir y se deberá confirmar con un nuevo PSA 3 semanas después o más.
- Radiológico: Progresión nodal o visceral independiente del valor del PSA. Se usarán los criterios de la escala de RECIST 1.1 para registrar las lesiones como blanco o no. Se reportarán los cambios en los ganglios linfáticos $\geq 2\text{cm}$ del diámetro basal y se registrará separadamente la enfermedad ganglionar o visceral. En Hueso, la progresión se define como la aparición de 2 o más lesiones nuevas.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 10 de 28			

Aquellos resultados que en la gammagrafía ósea sean ambiguos, se deberán de corroborar con otras modalidades de imagen.

- Progresión sintomática: incremento en la puntuación en la escala de dolor.

En cada control se les hará la recomendación a los pacientes de consultar antes del tiempo propuesto en caso de náuseas, emesis, ginecomastia, mastalgia. Si hay presencia de cambios en la visión, debilidad o entumecimiento en los brazos y las piernas, alteración del sensorio, edema de miembros inferiores, aumento de la presión arterial, dolor precordial o disnea, el paciente debe consultar inmediatamente al servicio de urgencias.

En caso de no documentar progresión se continuará la medicación en la misma posología con controles cada 3 meses como esta planeado en el cronograma. La realización de ecocardiograma transtorácico y ecografía doppler venosa será cada 6 meses o antes si se considera necesario según criterio clínico.

Si hay progresión, presencia de infarto agudo del miocardio, evento cerebrovascular, cuadro tromboembólico se suspenderá inmediata del medicamento u otros síntomas que no sean susceptibles de manejo sintomático, se cambiará a la siguiente línea de manejo farmacológica que será definida por los médicos tratantes según características de los pacientes. En este caso el paciente se tomaría como falla al tratamiento.

Para la medición de calidad de vida se utilizará la escala FACIT-P; esta escala, que ha contado con proceso de validación en Colombia (26). Este instrumento de medición consta de 39 preguntas, subdivididas en 5 tópicos: estado físico general de salud (7 preguntas), ambiente familiar y social (7 preguntas), estado emocional (6 preguntas), capacidad de funcionamiento personal (7 preguntas), otras preocupaciones (12 preguntas).

Las últimas preguntas buscan evaluar los aspectos relacionados con la sexualidad, función gastrointestinal, función vesical y dolor. La escala ha cobrado gran importancia en la evaluación de la calidad de vida en los pacientes con cáncer. Se ha validado en diferentes poblaciones, está disponible en 20 idiomas y se ha empleado en las modalidades terapéuticas o paliativas.

Para definir progresión se utilizará la guía RECIST 1.1 que consiste en una serie de criterios cuya finalidad es definir las lesiones blanco y está avalada para determinar si hay o no respuesta al tratamiento tumoral. Es muy utilizada en estudios oncológicos en los cuales los desenlaces son respuesta objetiva y tiempo a progresión (27).

El cuestionario de cumplimiento a la medicación de Morinsky es el que mejor se conoce y uno de los que se usan con mayor frecuencia. Consta de 8 preguntas y tiene muchas ventajas, entre ellas que identifica las barreras para que no haya una adecuada adherencia, es corto, y es adaptable a diferentes medicaciones. La puntuación va de 0 a 12 con los valores mas altos relacionados con mejor cumplimiento (28).

4.5.1. Recolección de la información

La medición de las variables contempladas en el estudio será efectuada por los investigadores y la información será consignada en un instrumento diseñado específicamente para tal fin (ver anexo 1).

A continuación se describe el proceso de recolección y análisis de los datos.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 11 de 28			



4.6. Plan de análisis

4.6.1. Variables

Variable	Definición	Tipo	Nivel operativo
Número de formulario	Número secuencial de la recolección de historias.	Cuantitativa	Campo numérico
Fecha de recolección	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	Cuantitativa	Día/mes/año
Características demográficas			
Número de historia clínica	Número asignado en el documento clínico en el Instituto Nacional de Cancerología.	Cuantitativa	Número de registro de seis dígitos
Fecha de nacimiento	Fecha en la cual el paciente nació	Cuantitativa	Día/mes/año
Características clínicas			
Antecedentes médicos	Enfermedades médicas que ha presentado o presenta actualmente.	Cualitativa	Campo abierto
EPOC	Paciente con diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva.	Cualitativa	Si No
Diabetes mellitus	Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas). Glucosa	Cualitativa	Si No

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 12 de 28			

	<p>plasmática a las 2 horas de ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua. Hemoglobina glucosilada (A1C) $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT. Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL. y/o tomando hipoglicemiantes o aplicándose insulina.</p>		
Hipertensión arterial	<p>Tensión arterial >130 mmHg sistólica o >80mmHg diastólica y/o tomando medicación antihipertensiva.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Si N o</p>
Tabaquismo	<p>Consumo de cigarrillo previo o actualmente.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Si N o</p>
Gleason bióptico o patológico	<p>Es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un tumor de próstata, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra prostática. Van de 1 a 5 y se toman los dos patrones más predominantes. La muestra analizada es ya sea de biopsia de próstata o del espécimen de la prostatectomía radical.</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>< 7 7 > 7</p>

Tipo de tratamiento hormonal de primera línea

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 13 de 28			

Terapia supresión androgénica	de	Tratamiento hormonal al farmacológico o quirúrgico para alcanzar niveles de testosterona de castración (<50ng/dl).	Cualitativa	Análogo o LHRH Orquidectomía bilateral
--------------------------------------	-----------	--	-------------	--

Procedimientos para seguimiento

Antígeno específico de próstata (PSA)	El antígeno prostático específico o PSA es una proteína producida por células normales y malignas de la próstata. La prueba de PSA mide el nivel de PSA en la sangre de un hombre. Para esta prueba, se envía una muestra de sangre a	Cuantitativa	ng/ml
--	---	--------------	-------

	un laboratorio para su análisis. Los resultados generalmente se informan como nanogramos de PSA por mililitro (ng / ml) de sangre.		
Fecha de realización del PSA	Fecha de realización del examen	Cuantitativa	Día/mes/año
Fecha de progresión del PSA	Fecha donde se documenta la primera elevación del PSA > 0= 25% y > a 1ng/ml por encima del nadir y confirmación con un nuevo PSA 3 semanas o más después.	Cuantitativa	Día/mes/año
Número de lesiones óseas	Una gammagrafía ósea es una prueba de medicina nuclear. Esto significa que el procedimiento utiliza una sustancia radioactiva, denominada marcador. El marcador se inyecta. Las áreas de hipercaptación sugieren metástasis. Y se definirá de acuerdo al número de lesiones.	Cuantitativa	<=3 >3 Superscan

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 14 de 28			

Fecha de realización de la gammagrafía ósea	Fecha de realización del examen	Cuantitativa	Día/mes/año
Fecha de progresión en la gammagrafía ósea	Fecha donde se documenta aparición de 2 o a más nuevas óseas. o lesiones	Cuantitativa	Día/mes/año
Tomografía abdominal computarizada de abdomen y pelvis	Una tomografía computarizada es la realización de radiografías del cuerpo desde muchos ángulos. Las imágenes de las radiografías son detectadas por un aparato explorador (escaner) y analizadas por un ordenador que construye una imagen secuenciada por cortes del órgano explorado. Estas imágenes se pueden imprimir en una radiografía o ser vistas en un monitor de televisión.	Cuantitativa	mm
Fecha de realización de la tomografía computarizada abdominopélvica	Fecha de realización del examen.	Cuantitativa	Día/mes/año
Fecha de progresión en la tomografía de abdomen y pelvis	Fecha donde se documenta la progresión nodal o visceral independiente del valor del PSA.	Cuantitativa	Día/mes/año

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 15 de 28			

Resonancia nuclear magnética abdominal y pélvica	<p>Una resonancia magnética (RM) del abdomen es un examen imagenológico que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes. las ondas crean imágenes del interior de la zona abdominal. No emplea radiación (rayos X).</p> <p>Las imágenes por resonancia magnética (RM) individuales se denominan cortes. Estas imágenes se pueden almacenar en una computadora o imprimir en una película. Un examen produce docenas o algunas veces cientos de imágenes.</p>	Cualitativa	mm
Fecha de realización de la resonancia nuclear magnética a abdominopélvica	Fecha de realización del examen.	Cuantitativa	Día/mes/año
Fecha de la progresión en la resonancia nuclear magnética d e abdomen y pelvis	Fecha donde se documenta la progresión nodal o visceral independiente del valor del PSA.	Cuantitativa	Día/mes/año
Radiografía de tórax	Un rayo X es un tipo de radiación de alta energía que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una película para tomar imágenes de las áreas internas del tórax	Cualitativa	mm
Fecha de realización de la radiografía de tórax	Fecha de realización del examen.	Cuantitativa	Día/mes/año

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 16 de 28			

Fecha de progresión en la radiografía de tórax	Fecha donde se documenta la progresión nodal o visceral independiente del valor del PSA.	Cuantitativa	Día/mes/año
---	--	--------------	-------------

Electrocardiograma	Prueba que registra la actividad eléctrica del corazón que se produce en cada latido cardiaco Anormal: alteraciones en el ritmo, en el QRS, en el segmento ST o en la onda T	Cualitativa	Normal Anormal
Fecha de electrocardiograma	Fecha de realización del examen	Cuantitativa	Día/mes/año o
Ecocardiograma transtorácico	Estudio imagenológico basado en ultrasonografía para definir características anatómicas y funcionales del corazón. Anormal: fracción de eyección <50%, hipoquinesia o aquinesia.	Cualitativa	Normal Anormal
Fecha de ecocardiograma transtorácico	Fecha de realización del examen	Cuantitativa	Día/mes/año o
Ecografía doppler venosa de miembros inferiores	Estudio imagenológico que evalúa los vasos sanguíneos de miembros inferiores con ultrasonografía y análisis doppler. Anormal: Presencia de trombos venosos.	Cualitativa	Normal Anormal
Fecha de ecografía doppler venosa	Fecha de realización del examen.	Cuantitativa	Día/mes/año o
Fosfatasa alcalina	La fosfatasa alcalina (FA) es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos con cantidades más altas de FA abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos. Normal: 30-140 U/L	Cualitativa	Normal Anormal

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 17 de 28			

Fecha de realización de la fosfatasa alcalina	Fecha de realización del examen.	Cuantitativa	Día/mes/año o
Aspartato aminotransferasa	Enzima propia del hígado que se relaciona con su funcionamiento. Normal: 0-32 U/L	Cualitativa	Normal Anormal
Fecha de realización de la aspartato aminotransferasa	Fecha de realización del examen.	Cuantitativa	Día/mes/año o

Alanino aminotransferasa	Enzima propia del hígado que se relaciona con su funcionamiento. Normal: 0-32 U/L	Cualitativa	Normal Anormal
Fecha de realización de la alanino aminotransferasa	Fecha de realización del examen.	Cuantitativa	Día/mes/año o

Efectos adversos			
Ginecomastia	una proliferación benigna del tejido glandular de la mama masculina, es causada por un aumento en la proporción de actividad de estrógeno a andrógeno. Puede ser unilateral o bilateral y se diagnostica en el examen como una masa palpable de tejido de al menos 0,5 cm de diámetro (generalmente subyacente al pezón).	Cualitativa	Si No
Fecha de aparición de la ginecomastia	Fecha en la cual se documenta por primera vez la ginecomastia.	Cuantitativa	Día/mes/año o
Náuseas	Sensación de tener ganas de vomitar.	Cualitativa	Si No
Fecha de inicio de las náuseas	Fecha en la cual se documenta por primera vez las náuseas.	Cuantitativa	Día/mes/año o

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 18 de 28			

Emesis	Es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	Cualitativa	Si N o
Fecha de inicio de la emesis	Fecha en la cual se documenta por primera vez la emesis.	Cuantitativa	Día/mes/año o
Diarrea	Alteración intestinal que se caracteriza por la mayor frecuencia, fluidez y, a menudo, volumen de las deposiciones.	Cualitativa	Si N o
Fecha de inicio de la diarrea	Fecha en la cual se documenta por primera vez la diarrea	Cuantitativa	Día/mes/año o
Infarto de agudo o miocardio	Necrosis del miocardio secundaria a la oclusión de una de las arterias coronarias manifestándose con síntomas como dolor precordial y otros síntomas autonómicos.	Cualitativa	Si N o
Fecha del infarto agudo de miocardio	Fecha en la cual ocurrió el infarto.	Cuantitativa	Día/mes/año o
Angina de pecho	Dolor generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal ocasionado por insuficiente aporte de sangre	Cualitativa	Si N o

	(oxígeno) a las células del miocardio.		
Fecha de la angina	Fecha en la cual ocurrió la angina.	Cuantitativa	Día/mes/año
Evento cerebrovascular	Aparición de síntomas neurológicos de forma súbita secundaria a la oclusión o ruptura de una arteria.	Cualitativa	Si N o
Fecha del evento cerebrovascular	Fecha en la cual ocurrió el evento cerebrovascular.	Cuantitativa	Día/mes/año
Evento tromboembólico venoso	Presencia de un coágulo impidiendo el flujo venoso. Los eventos mas significativos son la trombosis venosa profunda y	Cualitativa	Si N o

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 19 de 28			

	el tromboembolismo pulmonar.		
Fecha del evento tromboembólico	Fecha en la cual ocurrió el evento tromboembólico.	Cuantitativa	Día/mes/año
Escala validada de calidad de vida (FACIT-P)			
Subescala estado físico general de salud	Evalúa el estado general del paciente y consta de siete tópicos.	Cuantitativa	0 a 28
Subescala ambiente familiar y social	Evalúa la relación del enfermo con su entorno. Constituida de siete preguntas.	Cuantitativa	0 a 28
Subescala estado emocional	Evalúa la parte emocional del paciente con respecto a su enfermedad. Consta de 6 tópicos.	Cuantitativa	0 a 24
Subescala de funcionamiento personal	Evalúa la funcionalidad del paciente. Formada por siete tópicos.	Cuantitativa	0 a 28
Subescala otras preocupaciones	Mediante 12 preguntas se evalúa el estilo de vida del enfermo en relación con el cáncer de próstata.	Cuantitativa	0 a 48
Total escala FACIT-P	Escala validada de calidad de vida con 27 preguntas evaluando el estado funcional, el estado emocional, el desempeño funcional, el entorno, y 12 preguntas en relación con el cáncer de próstata.	Cuantitativa	0 a 156
Escala de cumplimiento a la medicación de 8 preguntas de Morinsky			
Total de la escala	Cuenta con ocho preguntas que permiten valorar los problemas de cumplimiento al tratamiento. La puntuación va de 0 a 12, con	Cuantitativa	<6 baj o cumplimien - to

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 20 de 28			

	valores mayores indicando mejor cumplimiento al tratamiento.		6-8 regula r cumplimien - to >8 bue n cumplimien t o al tratamiento
Desenlaces de progresión y supervivencia libre de progresión			
Muerte	La muerte se puede definir como un evento resultante de la incapacidad orgánica de sostener la homeóstasis.	Cualitativa	Si N o
Fecha de la muerte	Fecha en la cual ocurrió la muerte.	Cuantitativa	Día/mes/año

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 21 de 28			

Progresión	<p>Debe tener mínimo 2 de las siguientes características:</p> <p>Bioquímica: Elevación del PSA $\geq 25\%$ y $\geq 1\text{ng/ml}$ por encima del nadir y confirmación con un nuevo PSA 3 semanas o más después.</p> <p>Radiológica: Progresión nodal o visceral independiente del valor del PSA. Se usarán los criterios de RECIST 1.1 para registrar las lesiones como blanco o no. Los cambios en los ganglios linfáticos $\geq 2\text{cm}$ del diámetro basal serán reportados y se registrará separadamente la enfermedad ganglionar o visceral. En hueso la progresión consiste en la aparición de 2 o más lesiones nuevas óseas. Aquellos resultados que en gammagrafía ósea son ambiguos se deberán confirmar con otras modalidades de imagen.</p> <p>Progresión sintomática: definida como incremento en la puntuación de la escala visual análoga.</p>	Cualitativa	Si N o
Fecha de progresión	Fecha donde se documenta la progresión en dos o más de los criterios espuestos (bioquímica,	Cuantitativa	Día/mes/año o

	imagenológica o clínica)		
--	--------------------------	--	--

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 22 de 28			

Supervivencia libre de progresión	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión o muerte.	Cuantitativa	Meses
Supervivencia global	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.	Cuantitativa	Meses

RECIST 1.1

Características		Parámetro
Enfermedad medible	Como medir Tamaño mínimo Carga tumoral Ganglios linfáticos	<ul style="list-style-type: none"> Medida unidimensional: diámetro máximo. Tamaño por tomografía computarizada axial o resonancia nuclear magnética: $> o = 10\text{mm}$ Tamaño por radiografía de tórax bien definida y rodeada de aire: $> o = 20\text{mm}$. 5 lesiones (2 por órgano). $>o= 15\text{mm}$ eje corto para lesiones blanco. $> 10\text{mm}$ y $<15\text{mm}$ para lesiones no blanco. $< 10\text{mm}$ normal.
Enfermedad no medible		<ul style="list-style-type: none"> Lesiones óseas. Enfermedad leptomeníngea. Ascitis. Derrame pleural y pericárdico. Carcinoma inflamatorio de la mama. Linfangitis carcinomatosa de piel o pulmón. Masas u organomegalias abdominales identificadas en la exploración clínica no medibles por métodos de imagen. Adenopatías con eje corto ≥ 10 y $\leq 15\text{mm}$. Lesiones blásticas. Quistes simples, indeterminados o complejos. Lesiones previamente tratadas o irradiadas a menos que progresen.
Respuesta completa		Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos.
Respuesta parcial		$\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 23 de 28			

Enfermedad estable		No respuesta parcial ni progresión.
Progresión de la enfermedad		$\geq 20\%$ incremento de la suma de los diámetros y ≥ 5 mm de incremento absoluto en la suma de diámetro.

Clasificación de ECOG

Puntaje	Características
0	Asintomático. Totalmente activo.
1	Restricción de actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario.
2	Ambulatorio, capaz de autocuidado. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo. Despierto.
3	Capaz de algun autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo. Despierto.
4	Incapacidad total. Silla – cama el 100% del tiempo. Despierto.
5	Muerto.

Escala de adherencia a la medicación de 8 preguntas de Morinsky

Puntaje	Preguntas
No=1. Si= 0	¿Usted algunas veces olvida tomar su medicina?
No=1. Si= 0	Las personas algunas veces no toman sus medicaciones por razones diferentes a que lo olvidan. En las últimas dos semanas, ¿hubo algunos días donde no se tomará su medicina?
No=1. Si= 0	¿ Ha usted acortado su tratamiento o suspendido la medicación sin decirle a su doctor porque usted siente que se pone peor cuando la toma?
No=1. Si= 0	¿ Cuando usted viaja o sale de su casa olvida llevar consigo su medicación?
No=1. Si= 0	¿Tomó usted todas sus medicaciones ayer?
No=1. Si= 0	¿Cuándo siente que sus sintomas se han controlado, deja de tomar la medicación?
No=1. Si= 0	Tomar medicamentos todos los días resulta un inconveniente para algunas

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 24 de 28			

	personas. ¿Se siente usted molesto por cumplir su tratamiento?
A) 4 B) 3 C) 2 D) 1 E) 0	¿Con qué frecuencia se le dificulta el recordar tomar todas su medicinas? A) Nunca/raramente. B) De vez en cuando. C) Algunas veces. D) Usualmente. E) Todas las veces.

4.6.2. Análisis estadístico

El componente descriptivo del estudio supone la utilización de medidas de resumen: se manejarán medias o medianas (junto con sus correspondientes medidas de dispersión) para variables continuas y porcentajes para el caso de variables categóricas. Los estimadores del componente descriptivo serán reportados junto con sus intervalos de confianza del 95%. Este manejo estadístico es válido para todas las variables incluidas las relacionadas con eventos adversos, escala análogo-visual de dolor y escalas de calidad de vida. Se estimaran las tasas de supervivencia (libre de progresión y mortalidad global) como tasas de densidad de incidencia; para esto se tendrá en cuenta como denominador el tiempo aportado en el seguimiento y en el numerador la cantidad de eventos de progresión. Se estimarán funciones de supervivencia usando métodos de Kaplan-Meier. Los procedimientos de análisis se efectuarán con el programa R.

5. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

5.1. Sitio de investigación

El estudio se llevará a cabo en las instalaciones del Grupo de Investigaciones Clínicas y en el servicio de Urología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos

Para la realización del estudio no se requiere manejo de sustancias ni especímenes biológicos.

5.3. Archivo de datos y sistematización

Con el fin de garantizar una adecuada calidad de los datos obtenidos y registrados, el investigador principal revisará cada uno los cuestionarios antes de su aprobación, verificando de esta forma que estén correctamente diligenciados. Se realizará una reunión con el personal entrenado encargado de la aplicación inicial del cuestionario con el fin de socializar las fallas detectadas e implementar estrategias para su corrección.

Una vez verificada la información consignada en los formatos, se digitalará en una base de datos en RedCap. Posteriormente el primer investigador confrontara ambas bases de datos (digital y en físico) y en caso de inconsistencias se procederá a la corrección de la misma. La base de datos tendrá una contraseña que solo será conocida por los investigadores.

Los formatos diligenciados en físico serán archivados en folders y resguardados en el servicio de urología, manteniendo su seguridad y confidencialidad.

También se contará con la asistencia del grupo de monitoria del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., el cual ayudará a garantizar la calidad de los datos ingresados a la base de datos.

5.4. Consideraciones éticas

Según el Artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia), por la cual se establecen las norma científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio por si mismo no representa un riesgo debido a que en esta investigación no se van a efectuar intervenciones, simplemente se va a efectuar la recolección de información en una muestra de pacientes en tratamiento con un fármaco que se usa en individuos con diagnóstico de cáncer metastásico de próstata resistente a la castración, pero cabe clarar, que este medicamento tiene efectos adversos bien conocidos, los cuales se pretenden describir. Todos los procedimientos serán realizados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico. La responsabilidad principal es de los investigadores. En todo momento se garantizará la

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 25 de 28			

confidencialidad de los datos de los pacientes que ingresan en el estudio. Ya que es un estudio que pretende describir la respuesta a un tratamiento que se usa para el cáncer de próstata y que los pacientes que se incluyan en este serán los pacientes que por junta médica se decida tratamiento con dietilestilbestrol con los criterios que tradicionalmente ha usado la junta, no requiere consentimiento informado.

Este proyecto será presentado al comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y está ajustado a la normatividad internacional (declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a la resolución 2378 de 2008 (expedida por el Ministerio de la Protección Social), esta última específica para investigaciones con medicamentos en seres humanos.

No se presentan conflicto de interés para los investigadores.

5.5. Seguridad

En este trabajo se garantizará la seguridad de la información obtenida y su publicación solo hasta la revisión del comité editorial. Adicionalmente, durante todo el proceso de investigación se velará por el respeto a la privacidad del paciente y los datos solo serán conocidos por los investigadores y por el grupo de monitoría del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. El acceso a la información será restringido y resguardados mediante códigos. Los resultados serán publicados en revistas científicas, de acuerdo a las normas internacionales de publicación y respetando siempre el derecho a la privacidad de los pacientes.

5.6. Consideraciones ambientales

No se realizara ningún procedimiento que implique algún riesgo ecológico o ambiental.

5.7. Confidencialidad

Los datos será confidenciales y para garantizarlo no se revelara la identidad de los sujetos involucrados ni su número de historia clínica.

5.8. Aseguramiento y control de calidad

Para esta investigación, desde su inicio y hasta la finalización del proceso, se contará con la asesoría y vigilancia del grupo de monitoria del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. con el fin de garantizar la calidad de la información y el cumplimiento de las normas de buenas prácticas clínicas.

6. RESULTADOS Y PRODUCTOS ESPERADOS

6.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Artículo de Investigación, publicado en la Revista Colombiana de Cancerología	1 artículo de investigación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comunidad científico-académica relacionada con el tema de Urología Oncológica. ▪ Sociedad Colombiana de Urología. ▪ Instituciones de salud que realicen atención de pacientes con cáncer.

6.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 26 de 28			

Formación de especialista en Urología Oncológica	1 especialista en Urología Oncológica.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Universidad Militar Nueva Granada. ▪ Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. ▪ Grupo de investigación de Urología Oncológica.
--	--	---

6.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Ponencia o póster en un evento científico urológico	1 ponencia o póster.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profesionales de la salud relacionados con Urología y Urología Oncológica. ▪ Sociedad Colombiana de Urología. ▪ Universidades / Entes académicos o de investigación.

7. IMPACTO ESPERADO A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos*
Implementación del uso de dietilestilbestrol como tercera línea de tratamiento en pacientes con cáncer metastásico de próstata resistente a la castración en Colombia	Corto plazo	Registros de historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La información derivada del proyecto sustentará el uso de dietilestilbestrol en el paciente con cáncer de próstata en Colombia.
Desarrollar futuras investigaciones.	Mediano	Nuevos proyectos presentados a comités de ética institucional.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disponibilidad de instrumentos ya validados.

8. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC cancer base no. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Bosset PO, Albiges L, Seisen T, De la Motte Rouge T, Phé V, Bitker MO, et al. Current role of diethylstilbestrol in the management of advanced prostate cancer. BJU International. 2012;110, E826–9.
3. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer II: the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surg 1941;43:209–23.
4. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1402-18.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
		Página 27 de 28	

5. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-24.
6. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-42.
7. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH, Kim D, Weaver CM, Petrusz P, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:440-8.
8. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10:33-9.
9. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, DeMasi V, Sartor O, Crawford ED, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;57:727-32.
10. Scherr DS, Pitts WR. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol.* 2003;170:1703-8.
11. Aggarwal R, Weinberg V, Small EJ, Oh W, Rushakoff R, Ryan CJ. The Mechanism of Action of Estrogen in Castration-Resistant Prostate Cancer: Clues from hormone levels. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7:E71-6.
12. Kikuchi E, Nakashima J, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Enhancement of diethylstilbestrol induced cytotoxicity by bcl-2 antisense oligodeoxynucleotides and a glutathione depletor for prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:730-4.
13. Byar DP. Treatment of prostatic cancer: studies by the veterans administration cooperative urological research group. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1972;48:751-66.
14. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology.* 2001;58: 108-13.
15. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. *J Clin Oncol* 2000;19:349a.
16. Clemons J, Glodé LM, Gao D, Flaig TW. Low-dose diethylstilbestrol for the treatment of advanced prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31:198-204.
17. Grenader T, Plotkin Y, Gips M, Cherny N, Gabizon A. Diethylstilbestrol for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer: retrospective analysis of a single institution experience. *Oncol reports.* 2014;31:428-34.
18. Wilkins A, Shahidi M, Parker C, Gunapala R, Thomas K, Huddart R, et al. Diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. *BJU International* 2012;110:E727-35.
19. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, et al. A multicentre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. *Br J Cancer.* 2011;104:620-8.
20. Turo R, Tan K, Thygesen H, Sundaram SK, Chahal R, Prescott S, et al. Diethylstilboestrol (1 mg) in the management of castration-resistant prostate cancer. *Urol Int.* 2015;94(3):307-12.
21. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48
22. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg TN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
23. Parker C, Nilson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossá FD, et al. Alpha Emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
24. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions.* 3ed ed. New York: John Wiley & Sons; 2003.
25. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statist. Med.* 1998;17:857-72.
26. Ballesteros M, Sanchez R, Merchán B, Varela R. Estudio de la estructura factorial de la escala de calidad de vida FACIT-P para los pacientes con cáncer de próstata. *Rev Colomb Cancerol* 2012;3:162-9.
27. Nishino N, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abeele. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. *AJR* 2010;195:281-9.
28. Cullig M, Leppée M. From morisky to hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll. Antropol.* 2014;1:55-62.
29. Kantoff, P. W. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 411-422 (2010).

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE	CÓDIGO:	INV-P01-G-01
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	01
	GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	VIGENCIA:	31-12-2016
Página 28 de 28			

30. de Bono, J. S. et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N. Engl. J. Med. 364, 1995-2005 (2011).

31. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367:1187-97.

32. Meza JEG, Varela R, Ramírez A. Eficacia y seguridad del dietiletilbestrol, en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. 27(1):6.

9. CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES

Se adjunta cronograma

10. PRESUPUESTO DEL PROYECTO

Se adjunta cronograma

11. HOJA DE VIDA DE LOS INVESTIGADORES

Se adjuntan las hojas de vida de los investigadores.

"TODA VERSIÓN IMPRESA DE ESTE DOCUMENTO SE CONSIDERA DOCUMENTO NO CONTROLADO"

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
Cargo:	Profesional Especializado	Cargo	Coordinador	Cargo	Subdirector
Dependencia:	Oficina Asesora de Planeación y Sistemas	Dependencia	Grupo Área de Investigaciones	Dependencia	Subdirección General de Investigación, Vigilancia Epidemiológica y Prevención
Fecha:	31-12-2016	Fecha	31-12-2016	Fecha	31-12-2016