



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

“BENEFICIO Y SEGURIDAD DEL USO DE ABIRATERONA EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN EN PACIENTES DEL INEN”

Nombre del Autor: Oscar Rubén Chapoñán Sipión

Nombre del Asesor: Víctor Destefano Urrutia

LIMA – PERÚ

2020

RESUMEN

El uso de abiraterona, inhibidor de la síntesis de andrógenos, se ha convertido en una modalidad alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. El objetivo del estudio es determinar el beneficio del uso de abiraterona, mediante la determinación de la sobrevida libre de progresión PSA, la sobrevida libre de progresión radiográfica de acuerdo con los criterios del PCWG3 y la sobrevida global; y determinar la seguridad del uso de abiraterona a través de los efectos adversos que se presenten. El estudio tendrá un diseño observacional, descriptivo de una serie de casos retrospectiva de pacientes con cáncer de próstata con estudio positivo para metástasis (al momento del diagnóstico o desarrollado durante el curso de la enfermedad, excepto pacientes con metástasis visceral sin previo uso de quimioterapia con Docetaxel), resistente a la castración y que iniciaron tratamiento con abiraterona entre marzo del 2019 y marzo del 2020, con estatus ECOG 0/1, que no recibieron Enzalutamida/Apalutamida y con estado CHILD-PUG A. La recolección de datos se hará a partir de los controles periódicos registrados en las historias clínicas. La información será analizada a través de estadísticas descriptivas y con métodos de análisis de sobrevida.

Palabras clave: beneficio, Abiraterona, resistencia a la castración.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la entidad neoplásica más prevalente en hombres en diferentes partes del mundo. Su incidencia es variable y depende de la región geográfica, la expectativa de vida y los métodos diagnósticos empleados (1).

La situación real de la enfermedad en Latinoamérica es distinta a E.E.U.U. y Europa, ya que se diagnostica en estados más avanzados, esto limita los esfuerzos para su tratamiento y aumenta la tasa de mortalidad. En el Perú, de acuerdo a datos generados por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) - GLOBOCAN 2018, se reportaron tasas estandarizadas por edad de incidencia y mortalidad de 29.4 por 100000 hombres y 7.6 por 100000 hombres, respectivamente (2). Mientras que para el área geográfica que comprende el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, las tasas estandarizadas por edad de incidencia y mortalidad se reportaron en 48.6 por 100000 hombres y 15.72 por 100000 hombres, respectivamente (3).

En 1941, Huggins y Hodges, describieron la hormono-dependencia del cáncer de próstata a la testosterona circulante, cuya supresión es mediada por el bloqueo de la señalización transcripcional del receptor androgénico. Desde entonces, el manejo estándar para el cáncer de próstata avanzado ha sido la terapia de deprivación androgénica (TDA), que proporciona una respuesta bioquímica en el 80-90% de los pacientes y respuestas radiológicas en tejidos blandos y metástasis óseas (4). Esto se traduce en una disminución de la concentración de antígeno prostático específico (PSA), así como en la regresión tumoral y el alivio de los síntomas desde el punto de vista clínico.

La castración quirúrgica (supresión de la síntesis de testosterona testicular mediante orquiectomía) y el tratamiento estrogénico (inhibición hipotálamo-hipofisaria de la secreción de GnRH) han sido los métodos terapéuticos iniciales de la TDA. Estudios tales como VACURG I y II, demuestran que la castración consigue un efecto sintomático paliativo en los pacientes, pero no demostraron que prolongue la sobrevida (5). Por otro lado, Shally et al., pudieron modificar la secuencia del decapeptido de la hormona gonadotrófica hipotalámica (GnRH), mediante la sustitución o alteración de un aminoácido, consiguiendo un poder

estimulante sobre la hipófisis varias veces superior al fisiológico (6). Este tratamiento ha tenido también un importante efecto paliativo, pero tampoco ha demostrado una prolongación de la sobrevida (7).

Otros medicamentos utilizados en este contexto son los antiandrógenos sintéticos esteroideos (ciproterona) y no esteroideos (flutamida, nilutamida, bicalutamida) que consiguen bloquear los receptores androgénicos por su gran afinidad, compitiendo con la testosterona y dehidrotestosterona (8).

En nuestro medio, los fármacos más usados son los análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y los antiandrógenos, en particular triptorelina y bicalutamida, respectivamente. Aunque se ha establecido claramente que el tratamiento hormonal atenúa los síntomas de la enfermedad, no hay pruebas concluyentes que demuestren un aumento en la sobrevida.

Si bien es cierto la respuesta al tratamiento que consigue el TDA no es duradera en pacientes con cáncer avanzado, con el tiempo, las concentraciones de PSA vuelven a aumentar, lo que indica la reactivación de la señalización de los receptores de andrógenos y una transición a un estado conocido como resistencia a la castración con resultados ominosos si no se tomase ninguna medida al respecto (cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, mCPRC) (9).

Se han evaluado muchas terapias en este escenario, pero ninguna puede lograr una mejora en la sobrevida. En estos momentos, la terapia hormonal secundaria incluye antiandrógenos de segunda línea, retiro de antiandrógenos, glucocorticoides, dietilestilbestrol y ketoconazol (10). Los agentes quimioterapéuticos clásicos como mitoxantrona y vinorelbina, aunque mejoran la sintomatología del paciente, tampoco han probado aumentar la sobrevida (11).

Ante la preocupación de esfuerzos por mejorar la sobrevida, tres enfoques sistémicos no hormonales aprobados para el tratamiento de mCPRC pudieron conseguir ese objetivo: docetaxel (12) como quimioterapia de primera línea y cabazitaxel (13) como segunda línea, e inmunoterapia celular activa con sipuleucel-T (14). Estos agentes han demostrado beneficio de la sobrevida en base a ensayos Fase III.

Sin embargo, existe evidencia que la progresión tumoral después del uso del TDA, pensado en un primer momento como un estado andrógeno independiente u hormono refractario, aún permanece dirigido por mecanismos hormonales (9,15-18). Esto se explica por mecanismos moleculares como la sobre-regulación de las enzimas de biosíntesis de andrógenos, lo que lleva a un aumento en las concentraciones de andrógenos intra-tumorales. Otras alteraciones incluyen la sobreexpresión de los receptores de andrógenos y las mutaciones de los receptores de andrógenos que conducen a la unión del receptor por ligandos adicionales que no estimularían comúnmente el receptor usual (19).

Recientemente surgieron nuevas líneas de tratamiento como inhibidores de la acción androgénica (antiandrógenos de tercera generación), mucho más potentes: Enzalutamida, Apalutamida, y aquellos que inhiben la síntesis de andrógenos: Abiraterona, Oteronel, etc.

El acetato de abiraterona, un pro-fármaco de la abiraterona, es un inhibidor selectivo, irreversible y potente del citocromo P450 C17 (CYP17), una enzima implicada en la síntesis de testosterona, obteniendo bloqueo androgénico a nivel de las glándulas suprarrenales, los testículos y las células tumorales (20-23). En los ensayos de Fase II-III, el tratamiento con acetato de abiraterona, ya sea como agente único o en combinación con dosis bajas de glucocorticoides como la prednisona, resultó en una actividad antitumoral significativa en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tanto en aquellos pacientes quienes no recibieron quimioterapia de inicio y quienes progresaron después de recibir quimioterapia (24-28).

En pacientes con mCPRC que progresaron a docetaxel, el uso de acetato de abiraterona más prednisona demostró una sobrevida global de 15.8 meses vs 11.2 meses en el grupo control que

recibió placebo más prednisona, con una media de seguimiento de 20.2 meses ($p < 0.0001$) (29). Por otro lado, en aquellos sin uso previo de quimioterapia la sobrevida global fue de 34.7 vs 30.3 meses, para el grupo de acetato de abiraterona frente al grupo control respectivamente ($p = 0.0033$) (30). Demostrando que su uso tiene un beneficio estadísticamente significativo en la sobrevida global.

Los eventos adversos más comunes, se asociaron con aumento de los niveles de mineral corticoides, incluida hipokalemia, retención de líquidos e hipertensión; estos eventos fueron suprimidos en gran medida por la coadministración de dosis bajas de glucocorticoides como prednisona (31).

En nuestra realidad, refiriéndonos en particular al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), uno de los centros con mayor volumen de pacientes oncológicos del país, un porcentaje considerable de pacientes atendidos en el Departamento de Cirugía Urológica presentan enfermedad metastásica y la mayoría de ellos desarrollarán resistencia a la castración en el tiempo. Ante lo expuesto, surgió la necesidad de incorporar estas “nuevas” armas terapéuticas (acetato de abiraterona) en el manejo de mCPRC, que proporcionan mejora en la sobrevida global y en la calidad de vida. Por tal motivo, se prescribe de forma racional el acetato de abiraterona en el marco mencionado.

Es así, que a través del presente proyecto se propone determinar cuál ha sido el beneficio (en términos de la progresión PSA y de la progresión radiográfica) y la seguridad (en términos de los efectos adversos) del uso del acetato de abiraterona en pacientes con mCPRC de un centro especializado, para lo cual formulamos el siguiente problema de investigación: ¿Es beneficioso y seguro el uso de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados en el INEN?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el beneficio y la seguridad del uso de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados en el INEN.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la sobrevida libre de progresión PSA de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con acetato de abiraterona en el INEN.
- Determinar la sobrevida libre de progresión radiográfica de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con acetato de abiraterona en el INEN.
- Determinar la sobrevida global de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con acetato de abiraterona en el INEN.
- Determinar los efectos adversos en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con acetato de abiraterona en el INEN.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo de una serie de casos retrospectiva. La metodología del estudio consiste en el seguimiento por 1 año, a partir del inicio del tratamiento con acetato de abiraterona, de cada paciente de la serie de casos.

Población: La población en estudio está conformada por pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con acetato de abiraterona en el Departamento de Cirugía Urológica del INEN y que cumplan los siguientes criterios de selección.

- **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con cáncer de próstata confirmado por anatomía patológica.
2. Pacientes con estudio positivo para metástasis, al momento del diagnóstico o desarrollada durante el curso de la enfermedad.
3. Pacientes con resistencia a la castración definida como niveles de testosterona en sangre $<50\text{ng/ml}$, con aumento progresivo del PSA mayor a 2ng/ml en 3 tomas consecutivas en un intervalo de 1 semana o aparición de 2 o más lesiones metastásicas.

- **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con ECOG 2/3 (no es capaz de desempeñar trabajo, permanece en cama, necesita ayuda para las actividades diarias).
2. Pacientes con metástasis visceral sin previo uso de quimioterapia (Docetaxel).
3. Pacientes que recibieron Enzalutamida/Apalutamida.
4. Pacientes con estado CHILD-PUG B o C.

Muestra: El presente estudio no contará con una muestra probabilística, se incluirán todos los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que iniciaron tratamiento con acetato de abiraterona entre marzo del 2019 a marzo del 2020 en el Departamento de Cirugía Urológica del INEN, y que cumplan los criterios de selección antes mencionados.

Definición operacional de variables:

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Edad	Cuantitativa	Razón	Tiempo de vida transcurrido hasta el inicio del uso de acetato de abiraterona	Número de años cumplidos
Estatus ECOG	Cualitativa	Ordinal	Escala práctica de medición de la calidad de vida en pacientes oncológicos	0= ECOG 0 1= ECOG 1 2= ECOG 2 3= ECOG 3 4= ECOG 4 5= ECOG 5
Puntaje de Gleason	Cualitativa	Ordinal	Grado de diferenciación histológica	1= ≤ 7 2= >7
Estadio clínico	Cualitativa	Ordinal	Extensión de la enfermedad evidenciada por imágenes	1= I 2= II 3= III 4= IV
Tratamiento previo	Cualitativa	Nominal	Tratamiento indicado al momento del diagnóstico	1= Hormonal 2= Radioterapia

				3= Quimioterapia 4= Cirugía
PSA basal	Cuantitativa	Razón	Último valor registrado de PSA previo al uso de abiraterona	Numérica en ng/ml con dos decimales
Sitio de metástasis	Cuantitativa	Nominal	Evidencia de diseminación del tumor en un sitio distinto al lugar de origen	1= Ósea 2= Ganglionar 3= Visceral
Respuesta de PSA	Cualitativa	De Intervalo	Reducción máxima del PSA con abiraterona.	1= $\geq 50\%$ 2= 20-49% 3= $< 20\%$ 4= Sin respuesta
Respuesta radiográfica	Cualitativa	Nominal	Disminución/ mantenimiento o aumento del volumen de enfermedad según los criterios RECIST	1= Completa 2= Parcial 3= Estacionaria 4= Progresión
Peso	Cuantitativa	Razón	Peso	Numérica en kilogramos
Presión arterial	Cualitativa	Nominal	Presión arterial	1= Normal 2= Anormal
Progresión PSA	Cualitativa	Nominal	Definido en acuerdo con el PCWG3: <ul style="list-style-type: none"> • Si hay disminución del basal: Aumento del $\geq 25\%$ y de 2ng/ml del nadir confirmado en 3 semanas. • Si no hay disminución del basal: Aumento del $\geq 25\%$ y de 2ng/ml por lo menos después de 3 meses de tratamiento 	1= Hay progresión 2= No hay progresión
Progresión radiográfica	Cualitativa	Nominal	Definido en acuerdo con el PCWG3: <ul style="list-style-type: none"> • Óseo: aparición de 2 o más lesiones, confirmada 6 semanas después. • Ganglionar: Aumento de 1mm del diámetro menor. • Visceral: aparición de nuevas lesiones 	1= Ósea 2= Ganglionar 3= Visceral 4= No hay progresión
Efecto adverso	Cualitativa	Nominal	Efecto colateral no deseado por la administración de un medicamento	1= Edema 2= Hipertensión 3= Hiperglicemia 4= Hipocalemia 5= Elevación de transaminasas 6= Otros

Causa de retiro	Cualitativa	Nominal	Motivo de discontinuación permanente del medicamento	1= Toxicidad 2= Abandono 3= Progresión
Estado	Cualitativa	Nominal	Condición del paciente en la fecha de último control (la fecha que se consigna en la historia clínica; o si se diera, la fecha de fallecimiento)	1= Fallecido 2= Vivo

Procedimientos y técnicas: A partir de las historias clínicas, y mediante una ficha de recolección de datos (ver Anexo), se registrarán la edad, el estatus ECOG, el puntaje de Gleason, el estadio clínico y el tratamiento previo, así como el último valor de nivel de PSA (anterior al inicio del tratamiento con abiraterone). Se revisarán los estudios de imágenes (TAC abdominopélvica, radiografía o tomografía de tórax y gammagrafía ósea) para identificar el sitio de metástasis.

Así mismo, se registrarán de los controles periódicos que tengan los pacientes, en consultorios del Departamento de Cirugía Urológica, los resultados del examen físico (control del peso y presión arterial), y se revisarán los estudios de laboratorio que hayan sido solicitados (niveles séricos de glucosa, potasio, TGO, TGP y PSA) para la determinación y registro de la presencia de algún efecto adverso del tratamiento (edema, hipertensión, hiperglicemia, hipocalemia, elevación de transaminasas, etc.), también se revisarán los estudios de imágenes, según corresponda, para evaluar la respuesta radiográfica. Las fechas de cada control también serán registradas.

En cuanto al tratamiento con acetato de abiraterona: Zytyga ®, en presentación de 250 mg, es el nombre comercial del acetato de abiraterona distribuido en el INEN, su acción produce síntesis aumentada de mineral corticoides y disminución de glucocorticoides por la glándula suprarrenal por lo que se administra acompañado de prednisona, un corticoide sintético. Al momento del inicio del tratamiento se explica al paciente, de manera clara y detallada, la forma de administración, así como sus posibles efectos colaterales. El acetato de abiraterona se toma 1g al día vía oral (4 tabletas de 250mg) a las 11am sin haber ingerido alimentos 3 horas antes y 2 horas después; más Prednisona 5mg dos veces al día 8am y 2pm; y omeprazol 20 mg en ayunas. Dichos medicamentos son prescritos en cada consulta.

Aspectos éticos del estudio: Se tomará en cuenta las siguientes consideraciones éticas: solicitud de aprobación del protocolo por parte del Departamento de Investigación del INEN, solicitud de aprobación del protocolo por el CIE-UPCH y la confidencialidad de los datos que se obtengan. Las fichas con la información recolectada serán archivadas en ambientes de trabajo del autor del presente proyecto, serán manejadas exclusivamente por él. Sólo el autor del proyecto tendrá acceso a la información de los pacientes que sean incluidos para el presente estudio y será el único que conocerá y podrá identificar, para cada paciente en particular, el correspondiente registro de las variables tanto en las fichas como en la base de datos. Las bases del proyecto se siguen bajo los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki.

Plan de análisis: Se realizará un análisis descriptivo de la información recolectada a través de frecuencias, porcentajes para las variables nominales/ordinales y medidas resumen (promedio, y rango) para las variables de intervalo/razón.

El tiempo de seguimiento para la estimación de la sobrevida libre de progresión PSA comprenderá desde la fecha de la primera dosis de acetato de abiraterona hasta la fecha de documentación de la progresión PSA (evento de interés), la fecha de muerte o la fecha de último

control; el tiempo de seguimiento para la estimación de la sobrevida libre de progresión radiográfica comprenderá desde la fecha de la primera dosis de acetato de abiraterona hasta la fecha de documentación de la progresión radiográfica (evento de interés), la fecha de muerte o la fecha de último control; y el tiempo de seguimiento para la estimación de la sobrevida global comprenderá desde la fecha de la primera dosis de acetato de abiraterona hasta la fecha de fallecimiento (evento de interés) o la fecha de último control. Pacientes que no alcancen los eventos de interés serán considerados como censurados. Las curvas de sobrevida serán estimadas con el método de Kaplan-Meier.

Se usará el programa estadístico R (R CoreTeam (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rafael Rocha. A. C. Prostate Cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *J Urol* (2016);42:1-10.
2. World Health Organization. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012, Volumen 5. Lima 2016.
4. Huggins C. Hodges CV. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* (1941);43:209.
5. Byar DP. Proceeding: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* (1973);32:1126-30.
6. Shally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) – regulating hormone: structure, physiology and clinical studies. *Fertil Steril* (1971);22:703.
7. Seidenfeld J. Samson DJ. Hasselblad V. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* (2000);132(7):566-77.
8. Heidenreich A, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. Asociación Europea de Urología (2010).
9. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* (2005);23:8253-61.
10. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Beldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* (2006);175:27-34.
11. Alcaraz A, Medina R. Cáncer de próstata resistente a castración: ¿hacia dónde vamos? *Actas Urológicas Españolas* (2012);36(6):367-74.
12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* (2004);351:1502-12.
13. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* (2010);376:1147-54.
14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* (2010);363:411-22.

15. Titus MA, Schell MJ, Lih FB, Tomer KB, Mohler JL. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* (2005);11:4653–57.
16. Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. *Clin Cancer Res* (2009);15:3251–55.
17. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* (2004);10:440–48.
18. Massard C, Fizazi K. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res* (2011);17:3876–83.
19. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* (2009);16:458-62.
20. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alphahydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem* (1995);38:2463-71.
21. Attard G, Belldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* (2005);96:1241-6.
22. Barrie SE, Haynes BP, Potter GA, et al. Biochemistry and pharmacokinetics of potent non-steroidal cytochrome P450(17alpha) inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* (1997);60:347-51.
23. Jarman M, Barrie SE, Llera JM. The 16,17-double bond is needed for irreversible inhibition of human cytochrome p45017alpha by abiraterone (17-(3-pyridyl) androsta-5, 16-dien-3beta-ol) and related steroidal inhibitors. *J Med Chem* (1998);41:5375-81.
24. Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* (2009);27:3742-8.
25. Attard G, Reid AH, de Bono JS. Abiraterone acetate is well tolerated without concomitant use of corticosteroids. *J Clin Oncol* (2010);28(29):e560-e561.
26. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* (2008);26:4563-71.
27. Danila DC, Morris MJ, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. (2010);28(9):1496-501.
28. Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol*. (2010);28(9):1489-95.
29. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* (2012):1-9.
30. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* (2015);13(10):983-92.
31. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. (2011);364(21):1995-2005.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto:

Personal con participación directa en la investigación:

Nombre del investigador	Actividad de participación	Costo S/.	Financiadora
Oscar Ruben Chapoñán Sipión	Investigador principal	5000	Propia
	Asesor	5000	Propia
Total		10000	

Servicios e insumos para la investigación:

Insumos	Tipo de servicio	Costo S/.	Financiadora
Librería	Fotocopias e impresiones	600	Propia
Asesor de estadística	Asesoría	400	Propia
Útiles de escritorio	Recopilación de datos en fichas	200	Propia
Total		1200	

Resumen económico:

Ítem	Monto total (S/.)	Financiadora
Pago a personas	10000	Propia
Servicios e insumos	1200	Propia
Total	11200	

El protocolo no cuenta con auspiciadores y los costos son asumidos por el investigador.

Cronograma:

	Años	2020						2021					
	Meses	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	
Actividades	Presentación del proyecto	■											
	Recolección de datos y seguimientos		■	■	■	■	■	■	■	■			
	Evaluación y análisis de datos										■		
	Redacción de la tesis											■	■
	Presentación de la tesis												■

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ID:

Edad: años

Estatus ECOG: 0 [0] 1 [1] 2 [2] 3 [3] 4 [4] 5 [5]

Puntaje de Gleason:

≤7 [1]

>7 [2]

Estadio clínico:

EC I [1]

EC III [3]

EC II [2]

EC IV [4]

Tratamiento previo: Hormonal [1] Radioterapia [2] Quimioterapia [3] Cirugía [4]

PSA basal: _____ ng/ml

Sitio de metástasis: Ósea [1] Ganglionar [2] Visceral [3]

Fecha de inicio de tratamiento: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aa)

Respuesta de PSA:

≥50% [1]

20-49% [2]

<20% [3]

Sin respuesta [4]

Respuesta radiográfica:

Completa [1]

Parcial [2]

Estacionaria [3]

Progresión [4]

CONTROLES:

(dd/mm/aa)

Fecha del control: ____ / ____ / ____

Peso: _____ kg.

Presión arterial: Normal [1] Anormal [2]

Progresión PSA:

Hay progresión [1]

No hay progresión [2]

Progresión radiográfica:

Ósea [1]

Ganglionar [2]

Visceral [3]

No hay progresión [4]

Fecha de progresión:

____ / ____ / ____ (dd/mm/aa)

Fecha de progresión:

____ / ____ / ____ (dd/mm/aa)

Efecto adverso:

Si [1] No [2]

Edema [1]

Hiperglicemia [3]

Elevación de transaminasas [5]

Especificar otros: _____

Hipertensión [2]

Hipocalcemia [4]

Otros [6]

Causa de retiro:

Toxicidad [1]

Abandono [2]

Progresión [3]

Fecha de último seguimiento: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aa)

Estado:

Fallecido [1]

Vivo [2]