

11246
23



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

UROLOGÍA

**"MANEJO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS DEL
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA CON
BISFOSFONATOS"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
UROLOGÍA**

P R E S E N T A :

DR. IVÁN CONSTANTINO REYES LEYVA

ASESORA DE TESIS:

DR. ERNESTO ANTONIO NEAVE SÁNCHEZ



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE, 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

Autorizo a la Dirección General de Biotecnología de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: JULIA CONSTANTINO

FECHA: 14/04/2003

FIRMA: 


DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION


PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. ERNESTO ANTONIO NEAVE SANCHEZ
ASESOR DE TESIS


DR. IVÁN CONSTANTINO REYES LEYVA
MEDICO RESIDENTE DE QUINTO AÑO
UROLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


14/04/2003

A MI ABUELA CARMEN

Quien siempre me demostró su amor y cariño.

A MI ESPOSA

Por ser mi fiel compañera, y estar conmigo en la culminación de un sueño. Gracias a su paciencia.

A MIS PADRES

Por haberme enseñado los principios que me rigen.

A MIS HERMANOS

Por haber soportado tanto, y haberme apoyado cuando lo necesite.

A MIS MAESTROS:

DR. JUAN XOCHILPILTECATL MUÑOZ

Por haber confiado en mí.

DR. ERNESTO NEAVE SANCHEZ

Al confiar en mí, acompañarme y guiarme a terminar esta obra.

DR. ABRAHAM MARIN BUCIO

Por demostrarme su apoyo y confianza siempre, y sin condiciones.

DR. JUAN CARLOS ANGELES

Por su gran amistad y confianza.

DR. JULIO CASASOLA GONZALEZ

Por su gran amistad y confianza que siempre me demostró.

DR. PEDRO DE LEON ANGELES

Por la amistad que siempre me demostró y su incondicional apoyo.

UN SUEÑO QUE LLEGA A SER REALIDAD.....

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

INDICE	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
JUSTIFICACION	7
HIPOTESIS	8
INTRODUCCION	9
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	13
MATERIAL Y METODOS	13
DISEÑO DEL ESTUDIO	13
POBLACION DE ESTUDIO	13
CRITERIOS DE INCLUSION	13
CRITERIOS DE EXCLUSION	14
DESIGNACION DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO	14
METODOS DE CONTROL	14
RESULTADOS	15
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	25
GRAFICA 1 EDAD	26
GRAFICA 2 PATRON HISTOLOGICO	26
GRAFICA 3 CREATININA SERICA GRUPO I	27
GRAFICA 4 CREATININA SERICA GRUPO II	27
GRAFICA 5 DEPURACION DE CREATININA GRUPO I	28
GRAFICA 6 DEPURACION DE CREATININA GRUPO II	28
GRAFICA 7 CALCIO SERICO GRUPO I	29

4

TESIS CON
FALLA DE CENGEN

GRAFICA 8 CALCIO SERICO GRUPO II	29
GRAFICA 9 ANTIGENO PROSTATICO GRUPO I	30
GRAFICA 10 ANTIGENO PROSTATICO GRUPO II	30
GRAFICA 11 METASTASIS OSEAS GRUPO I	31
GRAFICA 12 METASTASIS OSEAS GRUPO II	31
GRAFICA 13 ESCALA DE KARNOSFKY GRUPO I	32
GRAFICA 14 ESCALA DE KARNOSFKY GRUPO II	32
GRAFICA 15 DOLOR OSEO GRUPO I	33
GRAFICA 16 DOLOR OSEO GRUPO II	33
ANEXO 1 ESCALA DE KARNOSFKY	34
ANEXO 2 ESCALA DE DOLOR OSEO	35
ANEXO 2 GAMAGRAMA OSEO	36
ANEXO 3 FORMULA DE BISFOSFONATOS	37
BIBLIOGRAFIA	38

TESIS U. C. M.
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

MANEJO DE LAS METASTASIS OSEAS DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA CON BISFOSFONATOS. IVAN C. REYES LEYVA, ERNESTO NEAVE SANCHEZ. Servicio de Urología Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E. Ciudad de México, México.

Al momento del diagnostico del adenocarcinoma de próstata varios pacientes se encontraban en estadio avanzado y su promedio de sobrevivida era de 2.5 años posterior al diagnostico. El manejo de las metástasis óseas era con analgésicos y radioterapia paliativa. Con el advenimiento de los bisfosfonatos en el tratamiento del mieloma múltiple y en las metástasis óseas del cáncer de mama con buenos resultados, se inicio su empleo de los bisfosfonatos en las metástasis óseas del adenocarcinoma de próstata.

OBJETIVO: Determinar la seguridad de los bisfosfonatos, su tolerabilidad y efectos sobre el dolor óseo y el numero de metástasis óseas.

MATERIAL Y METODOS: Se recolectaron 20 pacientes de agosto 2002 a agosto del 2003, con adenocarcinoma de próstata y gamagrama positivo a metástasis, se dividieron en 2 grupos de forma aleatoria en ambos grupos se empleo bloqueo androgenico total, al grupo I aplicando dosis 9 mensuales de bisfosfonatos, grupo II control sin bisfosfonatos

RESULTADOS: Ninguno de los pacientes demostró intolerabilidad ala administración de los bisfosfonatos, en ninguno de los pacientes se afecto la función renal, no hubo hipercalemia maligna y los cambios en el calcio serico son estadísticamente significativos. En cuanto al incremento del número de metástasis fue menor en el grupo I 10% y en el grupo II 70% lo cual fue estadísticamente significativo. En la calidad de vida se mantuvo su Karnofsky en el grupo I 60% y mejoro en un 40% lo cual fue estadísticamente significativo, en el grupo II mejoro en un 20%, se mantuvo en un 30% y un deterioro en un 50%; el dolor óseo mejoro en el grupo I en 100% en el grupo II se mantuvo sin cambios en un 30% y empeoro en un 70%, en el antígeno prostático especifico mostró que no interfirió el empleo de los bisfosfonatos en el control del adenocarcinoma, siendo estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES: El empleo de los bisfosfonatos es seguro y evita la progresión en el número de metástasis, así como mejora el dolor óseo y la calidad de vida. No interfiere con el bloqueo androgenico total y la aparición de metástasis óseas es mucho mas tardía que en el grupo control.

PALABAS CLAVE: Bisfosfonatos, cáncer de próstata, bloqueo androgenico total.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT

MANAGEMENT OF THE METASTASIS OSEAS OF THE ADENOCARCINOMA OF PROSTATE WITH BISPHOSPHONATES. IVAN C. REYES LEYVA, ERNESTO NEAVE SANCHEZ. Service of Urology, National Medical Center "20 of November" I.S.S.S.T.E. City of Mexico, Mexico.

To the moment of the I diagnose of the adenocarcinoma of various prostate patients were found in stadium advanced and its average of to survive was of 2.5 subsequent years upon diagnosing. The management of the bony metastasis was with analgesic, radiation therapy palliative. With the arrival of the bisphosphonates in the processing of the multiple myeloma and in the bony metastasis of the breast cancer with good results, it self start its employment of the bisphosphonates in the bony metastasis of the adenocarcinoma of prostate.

OBJECTIVE: to Determine the security of the bisphosphonates, its tolerance and effects on the bony pain and the number of bony metastasis.

MATERIAL AND METODOS: 20 patients of August were collected 2002 to August of the 2003, with adenocarcinoma of prostate and gammagram positive to metastasis, they were divided into 2 groups of form aleatory in both groups itself employment blockade androgenic total, to the group I applying dose 9 monthly of bisphosphonates, group II control without bisphosphonates.

RESULTS: None of the patients showed intolerable wing administration of the bisphosphonates, in none of the Affection the function renal, do not there was hypercalcemia harmful and the changes in the calcium serumal are statistically significant. As for the increment of the number of metastasis was smaller in the group I 10% and in the group II 70% which went statistically significant. In the quality of life was maintained its Karnofsky in the group I 60% and I improve in a 40% which went statistically significant, in the group II improve in a 20%, was maintained in a 30% and a deterioration in a 50%; the bony pain I improve in the group I in 100% in the group II was maintained without changes in a 30% and I get worse in a 70%, in the Antigen prostatic specify showed that it did not interfere the employment of the bisphosphonates in the control of the adenocarcinoma, being statistically significant.

CONCLUSIONS: The employment of the bisphosphonates is insurance and avoids the progression in the number of metastasis, as well as improvement the bony pain and the quality of life. Does not interfere with the blockade androgenic total and the bony apparition of metastasis is a great deal but late that in the group control.

KEY WORDS: Bisphosphonates, cancer of prostate, blockade androgenic total.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

En el manejo del adenocarcinoma de próstata se han descrito diversos esquemas de tratamiento, pero ciertamente al momento del diagnóstico encontramos un gran número de pacientes con enfermedad sistémica.

En el manejo del adenocarcinoma de próstata se ha descrito el esquema de hormonoterapia, ya que es una neoplasia que depende del estímulo hormonal, si bien cerca de un 20% de las neoplasias son hormonoresistentes, la norma del tratamiento es la de un bloqueo androgénico total. Existen dos tipos de bloqueo: el continuo y el intermitente. También existe el bloqueo parcial. Al momento del diagnóstico la sobrevida de los pacientes con enfermedad sistémica es de 2.5 años.

Dentro de los órganos blanco de las metástasis del adenocarcinoma de próstata se encuentra hueso, hígado, pulmón, sistema nervioso central, vejiga y recto, entre otros.

El manejo de las metástasis óseas al presentar dolor ha sido en base a analgésicos de forma inicial, posteriormente también radioterapia paliativa, y si continuaba la historia natural de la enfermedad llegaban a una fractura patológica, que requerían osteosíntesis.

Con el advenimiento de los bisfosfonatos en el manejo de las metástasis óseas del cáncer de mama y en el mieloma múltiple que producía hipercalcemia maligna, y con una reducción del número de lesiones en hueso y la normalización en los niveles de calcio; se protege al hueso de la descalcificación producida por los osteoclastos y las lesiones por la propia metástasis.

El manejo del adenocarcinoma de próstata esta dado por el bloqueo androgénico, y su historia natural no se modifica con el empleo de los bisfosfonatos y solo se evitan las lesiones óseas, puesto que la presencia de cepas celulares hormona independientes es lo que determina la progresión de la enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El empleo de los bisfosfonatos protege el hueso y esto evita las metástasis óseas, el dolor óseo mejora, esto lo evaluamos de manera subjetiva de cómo lo percibe el paciente.

Evaluaremos constantemente su calidad de vida mediante la escala de Karnofsky, lo que nos da una idea objetiva de su progresión. Si bien los pacientes manejados con bisfosfonatos en cáncer de mama y en el mieloma múltiple es hacia la mejoría, no tenemos constancia de algún estudio realizado en la población mexicana, con adenocarcinoma de próstata en estadio avanzado.

Evaluaremos a los pacientes mediante determinaciones de Antígeno prostático específico, gammagrafía ósea, así como la función renal que puede verse afectada por el empleo de bisfosfonatos.

Debido a esto consideramos realizar un estudio controlado experimental clínico en pacientes con adenocarcinoma de próstata aleatorizado para evaluar la respuesta a los bisfosfonatos.

HIPOTESIS

El uso de los bisfosfonatos evitará que se incrementen el número y el tamaño de metástasis óseas en los pacientes con adenocarcinoma de próstata.

Si los bisfosfonatos evitan la progresión en las metástasis óseas entonces disminuirá el dolor óseo y mejorara la calidad de vida de los pacientes con adenocarcinoma de próstata.

El empleo del bloqueo androgénico total no afecta el uso de los bisfosfonatos. Y a su vez estos no interfirieren con el efecto farmacológico del bloqueo androgénico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es la tercera causa de muerte en el varón de más de cincuenta años en los Estados Unidos de América (1,2,3), representa el 20% de los cánceres en los hombres (1,2,3,4,5,6,7,8,9), sus incidencia es mayor en los afroamericanos que en los latinos (2,3,5,6,7) y los afroamericanos tienden a presentar estadios más avanzados al momento del diagnóstico.

Se ha relacionado con la dieta rica en grasas únicamente (1, 2, 3,4), así como el antecedente familiar (2, 3, 4, 6,8).

En lo que se refiere a la distribución del cáncer de próstata por grupos de edad, es ya sabido que en la población de 60 a 70 años presentan al menos un foco de adenocarcinoma de próstata en un 40%, de los de 80 a 90 años lo afecta en un 67% (2,3,4,5,7,8) este afecta al 3-5% de todos los hombres y presentan una enfermedad clínica en un 10% de toda la población masculina (3,4,6,7).

Existen diferentes tipos histológicos de cáncer de próstata. Dentro de estos el adenocarcinoma representa el 95% (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10) que se origina en los acinos (1,3,6,7, 9) y el restante 5% esta comprendido por el adenocarcinoma ductal, carcinosarcoma, carcinoma endometrial del utrículo prostático, carcinoma mucinoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales y tumores que infiltran a próstata con primario de otro tejido.

Este se clasifica por grado de acuerdo a una escala histológica anteriormente se empleaba la descrita por Mostoffi, y actualmente se emplea la establecida por Gleason, (1, 2, 3, 6, 7, 8,9).

Con anterioridad el diagnóstico del cáncer de próstata se realizaba en base al tacto rectal, cuadro clínico, así como la realización de una biopsia o bien la prostatectomía, el diagnóstico generalmente era en estadio avanzado. El cuadro clínico se presenta por obstrucción urinaria baja desde síntomas leves hasta la retención aguda de orina (un 25% de los pacientes con retención urinaria tienen un adenocarcinoma), que puede llegar a la insuficiencia renal o bien obstrucción ureteral (10-35% de los pacientes), en los estadios avanzados se pueden presentar edema de extremidades, dolor óseo y fracturas patológicas (1, 2,3, 4, 5, 6,8).

Frecuentemente el motivo de la consulta era la presentación de una fractura en terreno patológico, que representaba cerca del 40% de los

10
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes diagnosticados. La esperanza de vida de un paciente al momento del diagnóstico en un estadio avanzado (C o D) es de 2.5 años (2,3).

La detección en base al tacto rectal es de cerca del 0.8 a 5.4% de un cáncer de próstata, la situación mejoró con el advenimiento del ultrasonido transrectal a mediados de los años 1970, así como el uso de aguja de biopsia, con lo cual se pudieron realizar mayor número de biopsias de zonas sospechosas. Si se utiliza únicamente el ultrasonido transrectal de próstata se diagnostican un 22% de los cánceres (2, 3,4). En mil novecientos setenta y nueve se descubrió el antígeno prostático, el cual substituyó a la fosfatasa ácida en su fracción prostática como marcador tumoral (1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8,9). Con esto se detectaron a un 95% de los cánceres de próstata con antígeno prostático específico por arriba de 10 ng/ml (1, 3,6).

Actualmente a todo paciente de 45 años en adelante se le debe realizar un antígeno prostático específico, así como una exploración rectal de próstata. Y si existe sospecha realizar un ultrasonido transrectal de próstata, si lo amerita toma de biopsias.

Para su clasificación se usaba la descrita por Whitmore - Jewett; actualmente usamos la clasificación TNM (tumor, nódulo, metástasis), adoptada desde 1997 (2, 3, 4,8). Considerando a los pacientes en 2 grandes grupos, con enfermedad localizada y sistémica, esto es confinada a la próstata y con extensión fuera de ella, respectivamente.

Para ello se realizaron 2 grandes estudios el VACURG (en los veteranos de Estados Unidos) y el EORTC (estudio multicéntrico Europeo) (10), para determinar los estudios de estadificación y los de extensión. Para lograr determinar un pronóstico de sobrevida en cada paciente. Dentro de ellos se han substituido algunos con el advenimiento de estudios que reflejan un adelanto tanto en su sensibilidad como en su especificidad, como en el caso de la serie ósea metastásica substituida por el gamagrama óseo (anexo 3), fosfatasa ácida fracción prostática por el antígeno prostático específico. Dentro de esto se determino que los sitios de metástasis del adenocarcinoma de próstata son a los siguientes órganos: vejiga, recto, a ganglios linfáticos, hueso, piel, hígado, pulmón y sistema nervioso central entre otros (1, 2, 3,4, 5,6, 7, 8, 9,10).

Desde los estudios de VACURG y el EORTC se estableció que debía evaluarse en el seguimiento de los pacientes la progresión del adenocarcinoma y su calidad de vida mediante las escalas determinadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o bien la escala de Karnofsky (anexo 1(10)).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se considera progresión de la enfermedad el incremento de más del 50% del volumen del tumor primario, incremento de la fosfatasa ácida y del antígeno prostático específico, presentación o incremento en las metástasis óseas, metástasis a órganos nuevos, incremento en los síntomas y decremento en la calidad de vida en mas de un 25% (14, 6, 7, 8).

El tipo de metástasis óseas que desarrolla el adenocarcinoma de próstata son osteogénicas (98%) y osteolíticas (2%) (18,3,6,7,9,12). Cualquiera de los dos tipos pueden desarrollar fracturas en huesos largos o si están presentes en columna lumbar (primer sitio de metástasis óseas, por el drenaje linfático y los plexos de Baxton), desarrollan parestesias o plejías que pueden concluir con la compresión radicular o medular (1,2,3,4,6, 7, 9, 10,12,18).

Para el manejo de los pacientes con adenocarcinoma de próstata localizado se ha establecido cirugía radical, radioterapia radical, braquiterapia o quimioterapia, o bien una combinación de estas terapias.

Y para los casos de enfermedad sistémica desde los estudios de Huggins se encontró que el adenocarcinoma de próstata es hormonodependiente, esto es que depende de la estimulación de los andrógenos, específicamente por la testosterona y su metabolito activo la dehidrotestosterona. Al inhibir o bloquear su acción en la próstata se inhibe el crecimiento tumoral así como el de las metástasis, en estadio avanzado (enfermedad sistémica) se ha establecido el manejo hormonal como terapia básica en sus dos modalidades, primera orquiectomía simple bilateral (que elimina la producción del 95% de los andrógenos) asociada a un antiandrógeno periférico (3,6,7,8,10,12).

Segunda, una castración química en base al uso de un análogo de la Hormona LHRH (hormona liberadora de la hormona lutenizante) que bloquea al hipotálamo y secundariamente inhibe al testículo, con lo cual se bloquea la producción de andrógenos y se asocia a un antiandrógeno periférico para evitar la acción de los andrógenos que se generan en la glándula suprarrenal. Este tipo de manejo se conoce como bloqueo androgénico total. Se ha descrito el uso de un bloqueo androgénico parcial que no ha presentado a lo largo del tiempo los mismos resultados (3, 6, 7, 8,10). Recientemente se ha descrito otra modalidad, el tipo de bloqueo androgénico intermitente (3, 6, 7, 8,10).

Para el manejo de las metástasis si son a pulmón y únicas se puede intentar su resección, en el caso de metástasis óseas se utilizaba únicamente analgésicos y radioterapia localizada a la metástasis. si se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

presentaba fractura ósea (de un 65 a 75% presentan estas lesiones (1,2,3,6,7,8,10,11,12)) sólo se estabilizaba y la osteosíntesis se realizaba hasta donde era posible (3,6,7,8,10,11,12). En estos casos de actividad metastásica en hueso se acompañaba de hipercalcemia (3,6,7,8,10,11,12,13,18,19,21).

En fechas recientes se descubrió un grupo de medicamentos llamados bisfosfonatos (anexo 4), que se han empleado en el mieloma múltiple y en las metástasis del cáncer de mama (14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35). El mecanismo de acción es por su alto contenido de nitrógeno por ello son inhibidores potentes de resorción ósea, ya que inhibe la penicilación de proteínas que resulta en la inhibición de los osteoclastos (29, 30, 31,32) normaliza el calcio sérico y reduce en tiempo y frecuencia de la aparición de nuevas metástasis óseas. Los primeros bisfosfonatos no contenían nitrógeno y se utilizaron hace tres décadas. Y los dos últimos bisfosfonatos desarrollados en los últimos 15 años (15, 16,23) son el ácido pamidrónico y el ácido zoledrónico. Y sus mecanismos de acción específicos son: Inhibición de la maduración de osteoclastos, inhibición del reclutamiento de osteoclastos al sitio de resorción ósea, supresión de la función de osteoclastos maduros, reducción en la producción de citocinas (15, 16,23). Inhibición de la diseminación, invasión y adhesión de células tumorígenas a la matriz ósea. Inhibe la angiogénesis en hueso.

La normocalcemia se alcanza en el cuarto día de la aplicación del bisfosfonato y el tiempo de duración de la respuesta es de 30 días.

La evaluación del efecto de los bisfosfonatos se realiza mediante determinaciones de calcio sérico, hemoglobina, creatinina serica, la depuración de creatinina y densitometrías óseas (12, 30, 32, 33, 34,35).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Evaluar los efectos de los bisfosfonatos (ácido pamidróico y/ o ácido zoledrónico) intravenoso sobre la seguridad, tolerabilidad y efectos secundarios en los pacientes con adenocarcinoma de próstata en estado avanzado.

1. Calidad de vida.
2. Seguridad
3. Evaluar progresión de la enfermedad metastásica
4. Evaluación del dolor óseo

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Prospectivo
- Comparativo
- Abierto

POBLACION DE ESTUDIO

- Pacientes con diagnostico histopatológico de adenocarcinoma de próstata
- Derechohabientes del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Paciente con diagnostico Histopatológico de adenocarcinoma de próstata.
2. Derechohabientes del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE
3. Confirmación por Gamagrafia de enfermedad metastásica (anexo3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Intolerancia al medicamento
- Pérdida en el seguimiento del paciente
- Demostración de intolerancia del medicamento por exámenes de laboratorio
- Falta de confirmación por histopatología del adenocarcinoma de próstata
- Sin enfermedad ósea demostrada
- Función renal con depuración de creatinina menor de 60 ml/min.
- Pacientes que no otorguen su consentimiento por escrito para su inclusión

DESIGNACION DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

- De forma aleatoria se distribuirán en 2 grupos de 10 pacientes cada uno.
- Grupo I: pacientes con adenocarcinoma de próstata con enfermedad metastásica en bloqueo androgénico total y que recibirán bisfosfonatos de forma mensual.
- Grupo II: control, pacientes con adenocarcinoma de próstata con enfermedad metastásica con bloqueo androgénico total.

METODO DE CONTROL

- Determinación de estudios de extensión
 - Revisión de laminillas de biopsia
 - Antígeno Prostático específico
 - Pruebas de función renal
 - Gamagrama óseo (anexo 3)
- Determinación de Antígeno Prostático Específico cada 3 meses
- Determinación de Gamagrafía ósea cada 6 meses (anexo 2).
- Evaluación de Función renal cada 3 meses
- Evaluar calidad de vida cada 3 meses (escala de Karnofsky (anexo 1)).
- Dolor óseo, se interrogara al paciente sobre dolor en articulaciones y en huesos largos, calificándolo como 10 en dolor mas intenso que pueda tolerar hasta llegar a 0 como sin dolor (anexo 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se recolectaron 20 pacientes que se distribuyeron de forma aleatoria, esto es un paciente en cada grupo durante el periodo de tiempo comprendido entre 1° de agosto del 2002 al 31 de agosto del 2003. Y se distribuyeron en: Grupo I Pacientes con adenocarcinoma de próstata estadio avanzado en bloqueo androgenico total a los cuales se les administro bisfosfonatos, grupo II pacientes con mismas características y no se les administro bisfosfonatos

El periodo de seguimiento fue de 10 meses en los cuales se aplicaron a 10 pacientes dosis mensuales de bisfosfonatos. Se les aplicaron 9 dosis de bisfosfonatos en total.

Todos los pacientes tenían adenocarcinoma de próstata con enfermedad diseminada, estadio D II (estadio IV), cualquier T, cualquier N con M 1 ó M2.

En todos los pacientes se les implanto con bloqueo androgenico total desde el momento del diagnostico y durante todo el estudio.

El bloqueo androgenico total fue en base a acetato de goserelina (dosis mensual de 3.2 mg aplicación subcutánea) y flutamida (dosis diaria de 750 mgs/día). En todos los pacientes se corroboró el diagnostico de adenocarcinoma de próstata con revisión de laminillas.

El promedio de edad de todos los pacientes es de 74 años, la suma de Gleasson en promedio fue de 6.45, el antígeno prostático específico en promedio fue de 48.04 ngs/ml al momento del diagnostico, el calcio serico inicial en promedio fue de 8.54 mg/dl. La creatinina serica fue en promedio de 1.11 mg/dl. La depuración de creatinina en promedio fue de 74.46 ml/min. Todos los pacientes, tenían gamagrama óseo positivo a metástasis, el promedio de metástasis en el momento del diagnostico fue de 3.52.

Por grupos se dividieron de la siguiente forma: En el grupo I el promedio de edad fue de 68.8 años con una desviación estándar de 9.505, los patrones histológicos mas frecuentes fueron el Gleasson 3 y 4 (77.77%) con sumas de Gleasson en promedio de 6.3. (Grafica 1 y2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En las determinaciones iniciales se encontró que la creatinina serica fue en promedio de 1.13 mg/dl, la depuración de creatinina en orina de 24 horas en promedio fue de 77.87 ml/min.; el antígeno prostático inicial de 55.55 ng/dl, el calcio serico inicial fue de 8.311, todos con gamagrafia ósea positiva y con un número de metástasis óseas en promedio de 3.44. A todos se les inicio manejo con goserelina y flutamida a dosis convencionales y se les administro ácido pamidronico y las 4 ultimas dosis de ácido zoledronico.

A los 3 meses las determinaciones fueron: calcio serico de 9.14 mg/dl en promedio, antígeno prostático especifico de 10.94 ng/dl, creatinina serica de 1.25 mg/dl y depuración de creatinina de 78.41 ml/min.

A los 6 meses los estudios mostraron: calcio serico de 9.31 mg/dl, antígeno prostático especifico de 6.8 ng/dl, la creatinina serica de 1.15 mg/dl, el gamagrama óseo positivo en todos los pacientes, y el promedio de depuración de creatinina fue de 76.72 ml/min.

A los 9 meses fueron se encontró: calcio serico en promedio de 9.38 mg/dl, creatinina serica de 1.09 mg/dl, el antígeno prostático especifico fue de 5.6 ng/ml, depuración de creatinina de 74.25 ml/min y el promedio de metástasis al final del estudio fue de 3.74, ya que solo un paciente (10%) presento una nueva lesión.

En el grupo II se tuvieron los siguientes resultados, al momento de iniciar el protocolo se encontró que el promedio de edad fue de 74 años con una desviación estándar de 9.38, el patrón histológico mas frecuente fue el Gleason 3 con un 40%, seguido de los patrones 2, 4 y 5 respectivamente cada uno con un 20%. La suma de Gleason en promedio fue de 6.6 (Gráfica 1 y 2).

Las determinaciones de creatinina serica en promedio de 1.09 mg/dl, calcio serico de 8.76 mg/dl, depuración de creatinina en orina de 24 hrs de 71.39 ml/min, el antígeno prostático especifico 48.04 ng/dl y gamagrama óseo positivo en todos los paciente con un promedio de metastasis de 2.7.

A los 3 meses las determinaciones fueron: calcio serico de 9.12 mg/dl, creatinina serica de 1.15 mg/dl, antígeno prostático específico de 12.51 ng/dl y depuración de creatinina en promedio de 70.9 ml/min.

A los 6 meses se encontró: calcio serico en promedio de 9.15 mg/dl, creatinina serica de 1.16 mg/dl; El antígeno prostático específico de 5.55 ng/dl, la depuración de creatinina de 69.09 ml/min.

En el noveno mes los estudios mostraron en promedio calcio serico 9.22 mg/dl, creatinina serica de 1.32 mg/dl, la depuración de creatinina de 65.98 ml/min, antígeno prostático específico de 7.42 ng/dl y el Gamagrama óseo positivo en todos los pacientes con un promedio de metástasis de 3.5.

Al realizar el análisis de los dos grupos encontramos los siguiente para la depuración de creatinina inicial tenemos unas medias de 78.13 y 71.39, respectivamente así como una varianza de 146.44 y 85.18, con un coeficiente de Pearson de 0.40, con una T de Studen de 1.7932 para una $p \leq 0.053$

En la depuración de creatinina de tres meses se obtuvieron las siguientes medias de 76.22 y 73.22, varianza de 59.2728 y 44.2728, un coeficiente de Pearson de 0.5149, una T de 1.4199, para una $p \leq 0.094$

En la depuración de creatinina de 6 meses se obtuvo los siguiente medias de 73.89 y 70.99 respectivamente, varianza 64.141 y 65.169 con un coeficiente de Pearson de 0.61404, una T de 1.298, para una $p \leq 0.1132$

En la depuración de creatinina de 9 meses se encontró medias de 77.64 y 71.14, varianza 107.047 y 63.027, con coeficiente de Pearson de 0.4, una T de 2.01214, para una $p \leq 0.037$

Comparando los resultados de la depuración de creatinina inicial con la final del grupo I se encontró los siguiente medias de 78.13 y 74.64 con varianzas de 146.446 y 107.047 respectivamente, un coeficiente de Pearson de 0.9959, una T de 0.7653, para una $p \leq 0.2318$ (Grafica 5).

Comparando los resultados de la depuración de cretinina inicial y final en el grupo II se encontramos medias de 71.39 y 71.14 respectivamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

varianzas de 85.185 y 63.0371, un coeficiente de Pearson 0.9865, una T de 0.4148, para una $p \leq 0.3439$ (Grafica 6)

En cuanto a la creatinina serica inicial se encontró comparando a ambos grupos que tenían medias de 1.14 y 1.09, respectivamente con varianzas de 0.04488 y 0.04766, con coeficiente de Pearson de - 0.20657, para una $p \leq 0.3236$

En la creatinina serica de 3 meses se encontró medias de 1.075 y 1.03 con varianza 0.02069 y 0.029, coeficiente de Pearson de 0.419539, una T de 0.8336, para una $p \leq 0.213$

En los resultados de creatinina serica de 6 meses se encontró medias de 1.04 y 1.21, varianzas de 0.00933 y 0.01211, con coeficiente de Pearson de - 0.0418, una T de - 3.59726, para una $p \leq 0.00288$

En la creatinina de 9 meses comparando ambos grupos las medias fueron de 1.105 y 1.08, con varianzas de 0.01691 y 0.01288, un coeficiente de Pearson de - 0.3310, una T de 0.3973, para una $p \leq 0.350$

Comparando los resultados de creatinina inicial y final del grupo I se encontró medias de 1.14 y 1.105, con varianzas de 0.0448 y 0.01691, un coeficiente de Pearson de 0.73787, una T de 0.76124, para una $p \leq 0.23299$ (Grafica 3).

En el grupo II se encontró comparando la creatinina inicial y la final medias de 1.09 y 1.08, varianzas de 0.04766 y 0.01288, con coeficiente de Pearson de 0.066344, una T de 0.19011, para una $p \leq 0.4267$ (Grafica 4)

En cuanto a las determinaciones de calcio serico encontramos comparando el grupo I y el grupo II en el resultado inicial presentan medias de 8.32 y 8.76, con varianzas de de 0.08177 y 0.17822, un coeficiente de Pearson - 0.39759, una T de - 2.3319, para una $p \leq 0.0223$

En el calcio de 3 meses fue de medias de 9.11 y 9.12, varianza de 0.121 y 0.0573, con coeficiente de Pearson de - 0.10938, una T de - 0.0713, para una $p \leq 0.47$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En las determinaciones de calcio de 6 meses comparando los dos grupos la media de 9.31 y 9.15, varianza de 0.041 y 0.0166, con coeficiente de Pearson 0.1778, una T de 2.388, para una $p \leq 0.02034$

En el calcio serico de 9 meses comparando ambos grupos la media fue de 9.33 y 9.22, con varianza de 0.0134 y 0.0106, coeficiente de Pearson de 0.5938, una T de 3.4979, para una $p \leq 0.00337$

Comparando los resultados de calcio serico en el grupo I de la determinación inicial y la final fue de media 8.32 y 8.76, varianza de 0.0817 y 0.1782, un coeficiente de Pearson de - 0.397596, una T de - 2.3310, para una $p \leq 0.0223$ (Grafica 7).

En el grupo II se encontró al comparar los resultados de calcio serico inicial y final las medias de 8.76 y 9.22, varianza de 0.17822 y 0.0106, con coeficiente de Pearson 0.071354, una T de -3.40351, para una $p \leq 0.003914$ (Grafica 8).

En los resultados de antígeno prostático específico (APE) se encuentro al comparar las determinaciones iniciales de ambos grupos las medias de 56.047 y 48.04, varianza de 942.1514 y 633.4582, un coeficiente de Pearson de -0.21129, una T de 0.58057, para una $p \leq 0.5805$

En el APE de 3 meses se encontró medias de 11.39 y 12.51, varianza de 73.314 y 105.458, un coeficiente de Pearson de -0.2323, una T de - 0.2389, para una $p \leq 0.4082$

Las determinaciones de APE a los 9 meses las medias fueron de 6.97 y 5.55, varianza de 21.1512 y 2.7072, un coeficiente de Pearson de - 0.38918, una T de 0.8232, para una $p \leq 0.2158$

Al comparar las determinaciones de APE inicial y final del grupo I se encontró media de 56.047 y 5.7, varianza de 942.1514 y 3.0266, un coeficiente de Pearson de 0.4847, una T de 5.32659, para una $p \leq 0.0002384$ (Grafica 9).

En el grupo II se encontró al comparar las determinaciones iniciales y finales de APE media de 48.04 y 7.42, con varianza de 633.4582 y 8.6795,

un coeficiente de Pearson de 0.8153, una T de 5.62891, para una $p \leq 0.000161$ (Grafica 10).

En las determinaciones del numero de metástasis óseas se encontró al comparar el grupo I y el grupo II en el inicio del estudio las medias de 3.6 y 2.7, varianza 2.7111 y 0.4555, con coeficiente de Pearson de 0.3799, una T de 1.8676, para una $p \leq 0.09465$

Al comparar el numero de metástasis finales entre los dos grupos las medias fueron de 3.8 y 3.5, varianza de 2.4 y 0.5, un coeficiente de Pearson de 0.20286, una T de 0.6054, para una $p \leq 0.2799$

Al realizar la comparación entre el numero de metástasis iniciales y finales del grupo I las medias fueron de 3.6 y 3.8, varianza de 2.7111 y 2.4, un coeficiente de Pearson de 0.96701, una T = 1.5, para una $p \leq 0.0839$ (Grafica 11).

Al realizar la misma comparación en el grupo II se encontró una media de 2.7 y 3.5, una varianza de 0.4555 y 0.7, un coeficiente de Pearson de 0.5820, una T de -4, para una $p \leq 0.00155$ (Grafica 12).

Al evaluar la calidad de vida de los pacientes mediante la escala de Karnofsky comparando ambos grupos en la evaluación inicial tenemos media 8 y 7.8, varianza de 0.494 y 0.4, coeficiente de correlación de Pearson de -0.527, una T de 0.557, para una $p \leq 0.2955$

Comparando a ambos grupos en la determinación de la calidad de vida en la escala de Karnofsky el final del estudio se encontró media de 8.4 y 7.5, varianza de 0.4888 y 0.2777, un coeficiente de correlación de Pearson de 0.0, una T de 3.2504, para una $p \leq 0.00499$

Al evaluar los resultados del grupo I de la determinación inicial y final se encontró media de 8 y 8.4, varianza de 0.71509 y 0.4888, un coeficiente de correlación de Pearson de 0.71509, una T de -2.449, para una $p \leq 0.01839$ (Grafica 13).

Y en el grupo II se encontró al comparar la determinación inicial y final medias de 7.8 y 7.5, varianza de 0.4 y 0.277, un coeficiente de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

correlación de Pearson de 0.0, una T de 1.1523, para una $p \leq 0.1394$ (Grafica 14).

Con respecto al dolor óseo inicial entre ambos grupos se encontró una media de 3.3 y 2.7, con varianza de 0.9 y 0.4555, con coeficiente de correlación de Pearson de 0.50322, una T de 2.25, para una $p \leq 0.0255$

En el dolor óseo al final del estudio se encontró al comparar ambos grupos medias de 1.4 y 3.7, varianza de 0.2666 y 0.2333, un coeficiente de correlación de Pearson de - 0.356348, una T de - 8.8345, para una $p \leq 0.004967$

Al comparar en el grupo I la determinación inicial y final de dolor óseo se encontró media de 3.3 y 1.4, varianza de 0.9 y 0.2666, un coeficiente de correlación de Pearson de 0.6350, una T de 8.1428, para una $p \leq 0.096$ (Grafica 15).

Al evaluar el grupo II la determinación inicial y final el dolor óseo tienen media de 2.7 y 3.7, varianza de 0.455 y 0.233, coeficiente de correlación de Pearson de 0.03407, una T de - 3.8729, con una $p \leq 0.1885$ (Grafica 16).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

En el presente estudio encontramos que la media de edad de todos los pacientes rebasa los 70 años, en todos ellos se documento enfermedad sistémica, ya que el gamagrama óseo es positivo, sus niveles de antígeno prostático específico fueron muy por arriba de los límites normales, pero en ninguno de ellos no se encontró hipercalcemia maligna. Como cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio, a todos los pacientes se le dio un bloqueo androgénico total continuo.

Al comparar los resultados de inicio y final de cada variable encontramos lo siguiente: en la creatinina sérica en ambos grupos no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En los resultados de depuración de creatinina, en el grupo I y II no hubo diferencia estadísticamente significativa (grupo I $p \leq 0.2318$ y grupo II $p \leq 0.3439$).

En cuanto al calcio sérico encontramos que aun cuando no hubo hipercalcemias malignas, se normalizo los niveles sericos de calcio al final de los 9 meses (grupo I $p \leq 0.0223$) y al comparar ambos grupos ($p \leq 0.00337$) siendo ambos resultados estadísticamente significativo.

En cuanto al antígeno prostático específico considerado que es el marcador tumoral con alta especificidad y sensibilidad, encontramos que nos reflejo una actividad neoplásica bajo control por el bloqueo androgénico total, sin que se hubiese visto alterado su efecto del bloqueo por el empleo de las bisfosfonatos, encontramos en el grupo I y grupo II que sí existe diferencia estadísticamente significativa (grupo I $p \leq 0.0002384$ y grupo II $p \leq 0.000161$).

En el número de metástasis óseas considerando que se realizó cuenta de las metástasis en el gamagrama óseo al inicio y final del estudio, se encontró diferencia estadísticamente significativa, mínimo incremento en el grupo I y más de una metástasis en el grupo II (grupo I $p \leq 0.0839$ y grupo II $p \leq 0.00155$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el dolor óseo al en la escala subjetiva de dolor encontramos que disminuyó en el grupo I y esto es estadísticamente significativo ($p \leq 0.096$), y en el grupo II, por el contrario, se incrementó el dolor óseo ($p \leq 0.1885$) siendo estadísticamente significativo.

De la calidad de vida en la escala de Karnofsky encontramos en el grupo I una mejoría ostensible siendo esta estadísticamente significativa ($p \leq 0.01839$) y en el grupo II una desmejoría en esta ($p \leq 0.1394$), siendo estadísticamente significativo.

En ninguno de los pacientes se demostró intolerabilidad a los bisfosfonatos, no se alteró la función renal, y encontramos que en el grupo I sólo el 10% de los pacientes incremento en una metástasis al cabo de los nueve meses, en tanto que en el grupo II un 70% incrementó al menos en una metástasis en un tiempo promedio de 3 meses.

El dolor óseo, mejoró en un 100% de los pacientes del grupo I y en el grupo II se mantuvo sin cambios en un 30% y empeoró en un 70%.

La calidad de vida se mantuvo sin cambio en el grupo I en un 60% y mejoró en un 40% de los pacientes, siendo lo contrario en el grupo II con misma calidad de vida en un 30%, mejoría en un 20% y deterioro en un 50%.

Considerando lo anterior en cuanto a los resultados de antígeno prostático, estos fueron con diferencia estadísticamente significativo para el grupo I, sin afectar la función farmacológica del bloqueo androgénico total continuo.

Si consideramos que las variables de dolor óseo, calidad de vida, calcio sérico, número de metástasis y antígeno prostático específico, los resultados son estadísticamente significativos para el grupo I que fue en el que se aplicaron los bisfosfonatos. Lo contrario ocurrió para el grupo de pacientes control (II).

Es de reconocer que el empleo de los bisfosfonatos sí tiene impacto en estas variables lo cual justifica su empleo en pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio avanzado (enfermedad sistémica).

No encontramos en las variables estudiadas efecto colateral en la función renal. Si ésta es mayor de 60 ml/min.

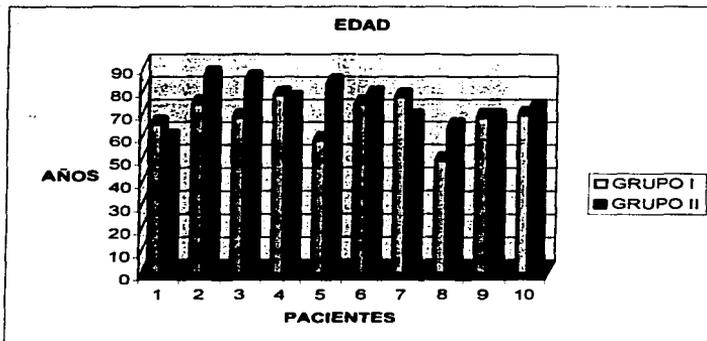
Hubiera sido ideal continuar la aplicación de bisfosfonatos hasta llegar a 12 dosis, así como haber contado con densitometrías óseas iniciales y al final del estudio. Así como de observar la sobrevida de ambos grupos, idealmente a 5 años como lo marca el criterio oncológico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

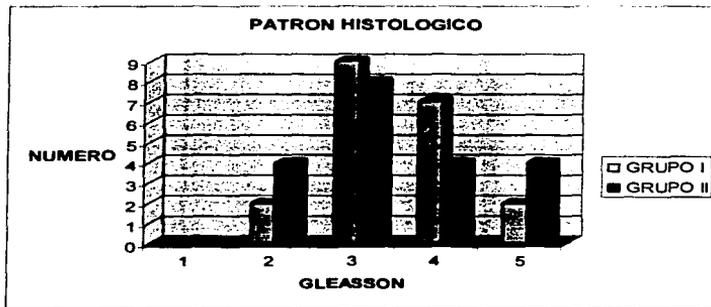
CONCLUSIONES

1. El empleo de los bisfosfonatos (ácido pamidronico y ácido zoledronico) es seguro. Sin afectar la función renal.
2. El empleo de bisfosfonatos evita la progresión en el número de metástasis óseas por adenocarcinoma de próstata.
3. La calidad de vida en los pacientes con adenocarcinoma de próstata en bloqueo androgenico total mejora si se añaden bisfosfonatos.
4. El efecto farmacológico del bloqueo androgenico total no se ve afectado por el empleo de los bisfosfonatos.
5. El uso del bloqueo androgenico total no interfiere con la acción farmacológica de los bisfosfonatos.
6. En los pacientes que estudiamos no documentamos hipercalcemia.
7. La aparición de las metástasis óseas es más rápido en el grupo II control (3 meses en promedio) y mucho más tarde en el grupo I donde se aplicaron los bisfosfonatos (9 meses).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

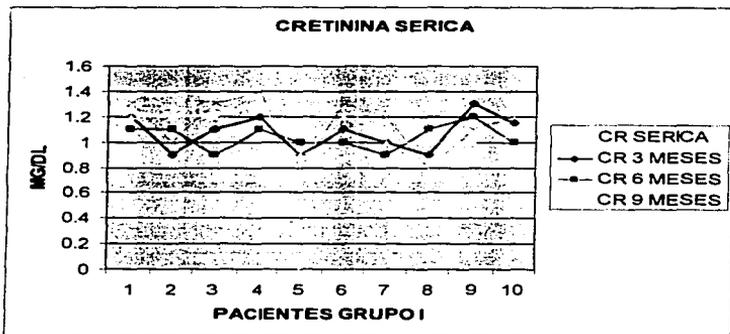


Grafica 1.

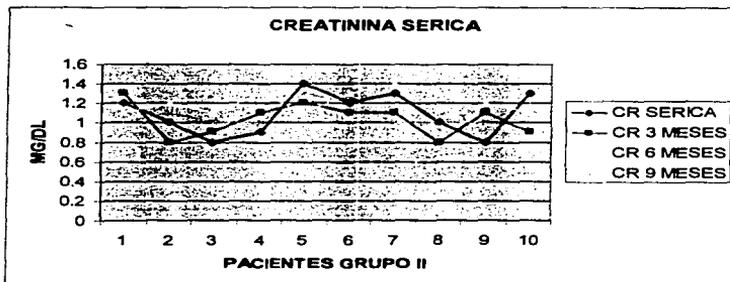


Grafica 2.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

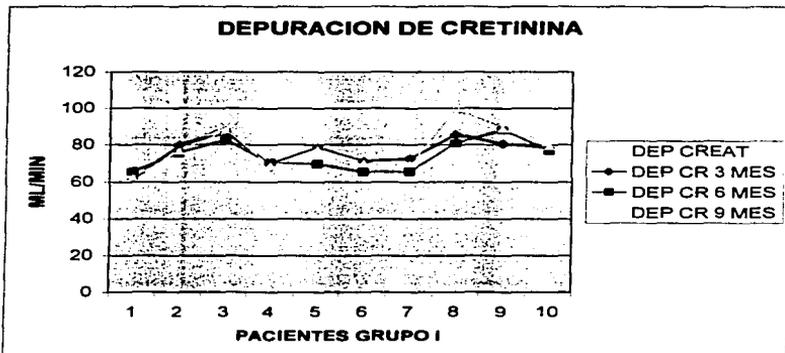


Grafica 3.

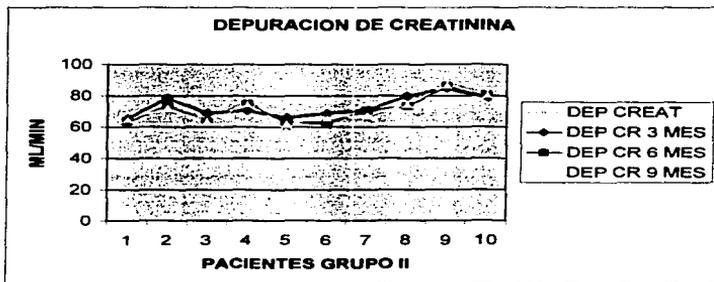


Grafica 4.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

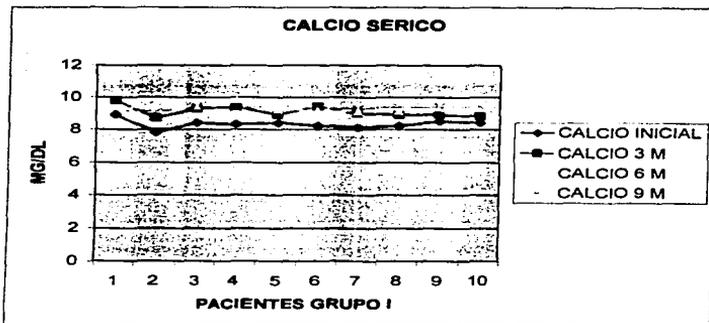


Grafica 5.

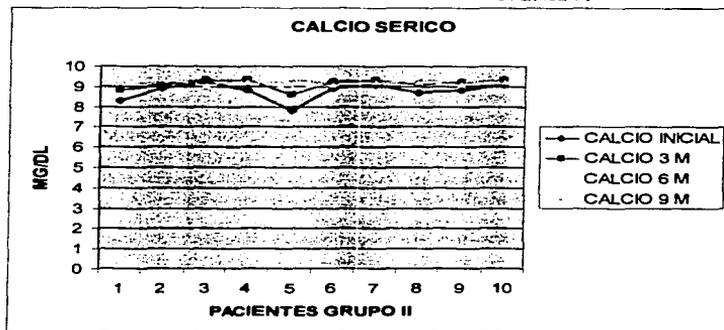


Grafica 6.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



Grafica 7.



Grafica 8.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

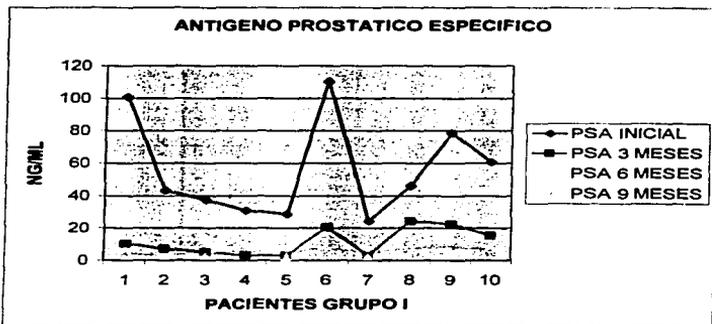


Figura 9.

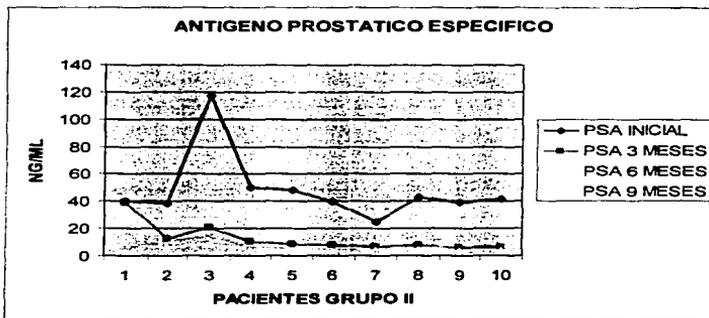
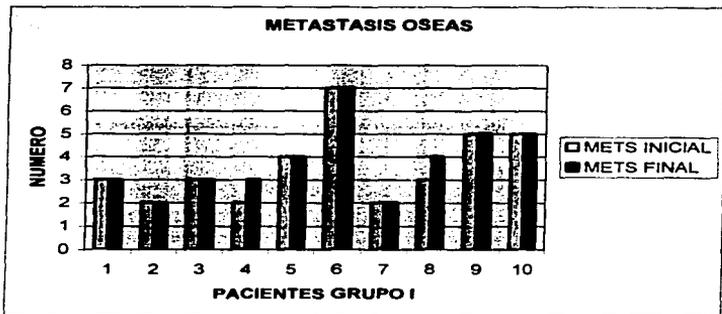
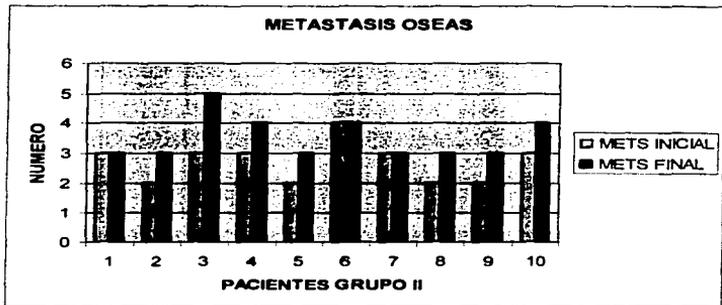


Figura 10.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

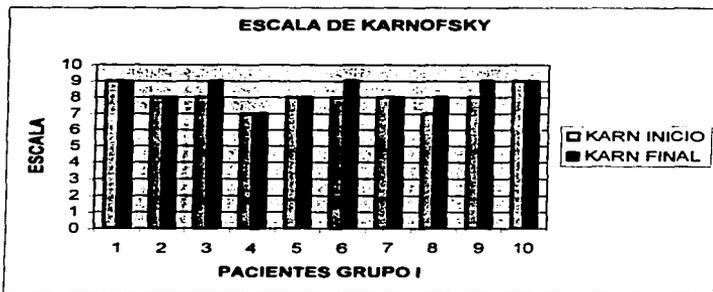


Grafica 11.

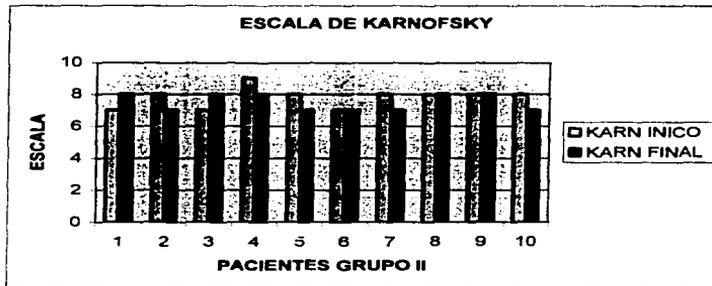


Grafica 12.

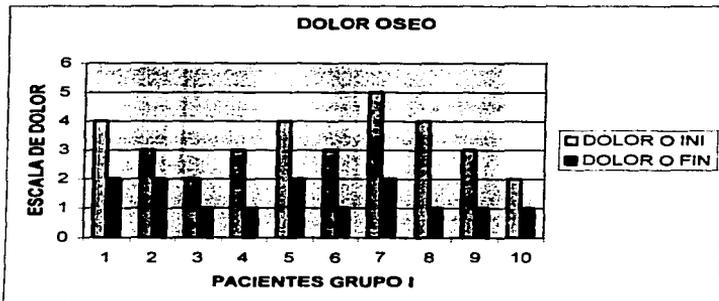
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN



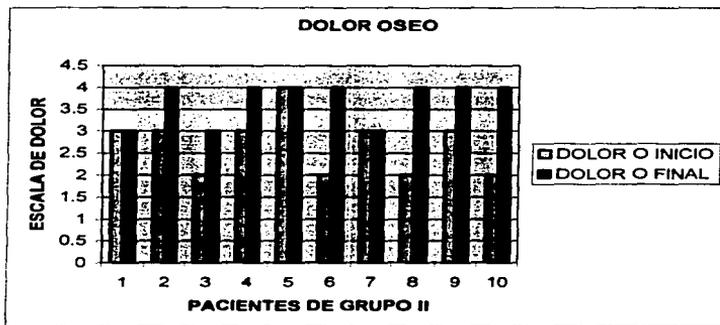
Gráfica 13.



Gráfica 14.



Grafica 15.



Grafica 16.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1
ESCALA DE CALIDAD DE VIDA DE KARNOFSKY

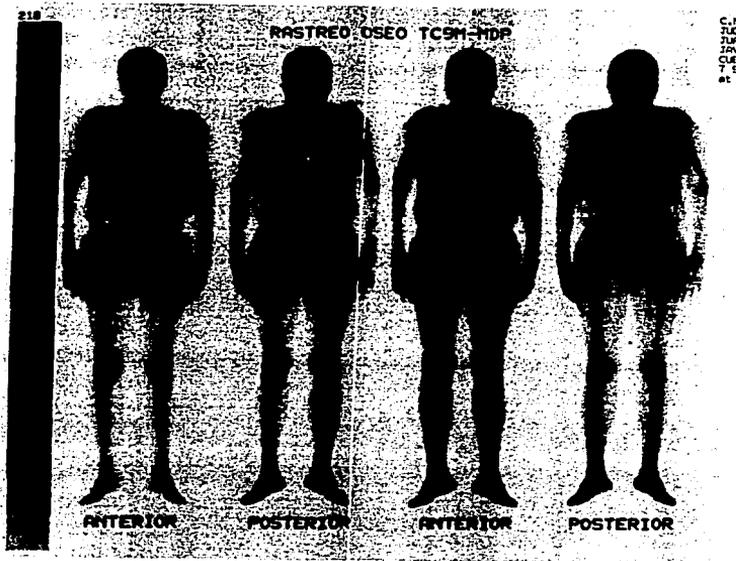
PUNTOS	DESCRIPCION
10	Normal sin complicaciones ni evidencia de enfermedad.
9	Puede desarrollar sus actividades físicas con signos menores o síntomas menores de enfermedad activa.
8	Actividad normal que requiere esfuerzo, signos y síntomas de la enfermedad son más prominentes.
7	Puede realizar actividades físicas que no requieran esfuerzos, es limitante para su trabajo.
6	Puede desarrollar sus propias actividades físicas y requiere de apoyo ocasional.
5	Requiere de asistencia considerable para sus actividades, así como de apoyo médico frecuente.
4	Ocupa asistencia especial y cuidados de asistencia.
3	Requiere asistencia constante así como de eventos de hospitalización. Con riesgo inminente de muerte.
2	Esta hospitalizado y requiere tratamiento médico de soporte.
1	Muerte inminente.
0	Muerto.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 2 ESCALA SUBJETIVA DE DOLOR OSEO

- 0 Sin dolor.
- 1 Dolor leve solo un sitio: cadera, huesos largos o tórax, etc.
- 2 Dolor leve en dos sitios al mismo tiempo, ingesta ocasional de analgésicos
- 3 Dolor leve en tres sitio al mismo tiempo, incapacita algunas actividades físicas, requiere ingesta continua de analgésicos
- 4 Dolor moderado en un solo sitio, requiere ingesta de analgésicos.
- 5 Dolor moderado en dos sitios, incapacita algunas actividades físicas.
- 6 Dolor moderado en más de dos sitios, requiere ingesta de analgésicos constante.
- 7 Dolor intenso ocasional, que requiere reposo e ingesta de analgésico.
- 8 Dolor intenso que requiere reposo y hospitalización.
- 9 Dolor intenso constante, requiere reposo y hospitalización, cuidados especiales.
- 10 Dolor mas intenso que puede percibir el paciente no cede con medicamentos.

ANEXO 3 GAMAGRAMA OSEO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

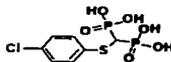
ANEXO 4. FORMULAS DE LOS BISFOSFONATOS Y DEL ACIDO ZOLEDRONICO



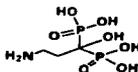
Etidrotano



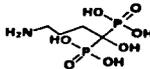
Clodronato



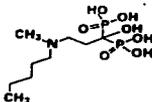
Tiludronato



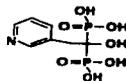
**Pamidrotano
disódico**



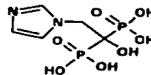
Alendronato



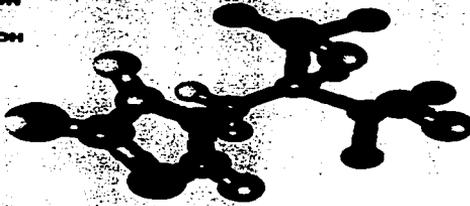
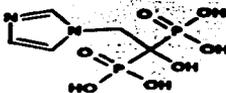
Ibendronato



Risendronato



Zometa



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Campbell's Urology 6^o Edition Walsh, Retik Stamey Vaughan. W. B. Saunders Company. Tomo II 1159- 1199 pp.
2. Manual de Problemas clínicos en Urología. Mi: Resnick, M.A. Benson. Salvat Editores 1990, 176 - 197 pp.
3. Renal, bladder, prostate and testicular cancer an update. The proceedings of the VI Congress on Progress and Controversies in Oncological Urology (PACIOU VI) held in Rotterdam, The Netherlands, October 2000. 81 -219 p.p.
4. Manual of Urology, Diagnosis and Therapy. Siroky Mike B., Edelstein Robert A., Krane Robert J. Lippincott Williams & Wilkins Second Edition 1999, 197 - 205 p.p.
5. Clinical Urology Krane Robert J. Fitzpatrick John M. Lippincott Company 939-1008 p.p.
6. Prostate Cancer. Kirby Roger S. Christmas Timothy J. Brawer Michael. Mosby, 1996; 1 - 170 p.p.
7. An Atlas of Uro-Oncology Kyrby Roger S. Parthenon Publishing, 2002; 21- 46 p.p.
8. Advanced Therapy of Prostate Disease. Resnick Martin I. Thompson Ian M. Decker Inc. 2000; 1 - 404 p.p.
9. Urologic Surgical Pathology. Bostwick David G., Eble John N. Mosby 1997. 343 -397 p.p.
10. EORTC Genitourinary Group, Treatment of prostatic cancer, facts and controversies- Schröder Fritz H., Wiley-Liss Publishing 1990, 1 - 255 p.p.
11. Abrams H.L., Spiro R., Goldtein N. Metastases in carcinomas: analysis of 1000 autopsied cases Cancer 1950;3: 74-85
12. Johansson J.E. Adami H. Anderson S., et al Natural history of localized prostate cancer: A population-based study in 223 untreated patients. Lancet 1989; 1: 799-803.
13. Scher H.I. Chung L.W.K. Bone metastases: Improving the therapeutic index. Semin Onc 1994; 21:630-656.
14. Lipton A. Berenson J.R. Bisphosphonate treatment of lytic bone metastases. Drugs Aging 1999. Abr: 14(4):241-6.
15. Body J.J. Bartl R. Current use of bisphosphonates in oncology J. Clin Oncol 1998; 16:3890-3899. Hortobagyl G.N. Theriault R.L. efficacy of

ESTA TESIS NO SALE³⁹
DE LA BIBLIOTECA

- pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma N. engl J Med 1996;334 : 488-493.
16. Body J.J. Clinical research update: zoledronate. Cancer 1997; 80(8 suppl.):1699-1701.
 17. Hortobagyi G.N. Porter L. et al Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases N. Engl J. Med 1996; 335: 1785-1791.
 18. Mundy G.R. Mechanisms of bone metastasis. Cancer. 1997; 80: 1546-1556.
 19. Mundy G.R. Wilkinson R. Heath D.A. Comparative study of available medical therapy for hypercalcemia of malignancy. Am J Med 1983; 74:421-432.
 20. Ralston S.H. Patel U. Fraser W.D. et al Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer associated hypercalcemia. Lancet 1989; 2:1180-1182.
 21. Body J.J. Brorkowski A. Cleeren A. Bijvoet O.L.M. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate. J Clin Oncol 1986; 4: 1177-1183.
 22. Gucalp R. Ritch P. Wiernick P.H. et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. J. Clin Oncol 1992; 10:134-142.
 23. Cheer S. Noble S. Zoledronic Acid. Drugs 2001; 61(6): 799-805.
 24. Elomaa I. Blomqvist C. Grohn P. et al Long-term controlled study with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. Lancet 1983; 1:146-149.
 25. Paterson A.H.G. Powles T.J. Kanis J.A. et al Double-blind controlled study of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. J. Clin Oncol 1993; 11:59-65.
 26. Van Holten-Verzantvoort A.T.M. Kroon H.M. Bijvoet O.L.M. et al Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11:491-498.
 27. Lahtinen R. Laakson M Palva I. et al. Randomized, placebo controlled multicentre study of clodronate in multiple myeloma. Lancet 1992; 340: 1049-1052.
 28. Man Z. Otero A.B. Rendo P. et al. Use of pamidronate for multiple myeloma osteolytic lesions. Lancet 1990; 335:663.

29. Lipton A, Demers L, Curley E, et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 2021-2026.
30. Souberbielle J.C, Cormier C, Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Current Opin Rheumatol*. 1999; 11:312-319.
31. Zhang F.L, Casey P.J. protein prenylation: molecular mechanism and functional consequences. *Annu Rev Biochem*. 1996; 65: 241-269.
32. Berenson J.R, Lichtenstein A, Porter L et al Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1996; 334: 488-493.
33. Shipman C.M, Roger's M.J, Aplerley J.F, et al Anti-tumor activity of bisphosphonates in human myeloma cells. *Leuk Lymphoma* 1998; 32(1-2): 129-38.
34. Hortobagyi G.N, Theriault R.L, Porter L, et al Efficacy of reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-1791.
35. Conte P.F, Latreille J, Maurik L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2522-2529.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN